

Comprehensive clinical, neuropsychiatric and laboratory studies using the MMSE, NIHSS scales, the Barthel scale and methods for determining the lipid and carbohydrate spectrum of the blood, the state of homeostasis were carried out in the recovery period in 103 patients who had hemispheric ischemic stroke. Analysis of the results of clinical studies and changes in the indices of neuropsychological tests of cognitive disorders in patients with ischemic stroke, in the early recovery period, made it possible not only to determine the nature of cognitive impairments and the characteristics of their manifestation, but also to establish their dependence on the number of such adverse factors as arterial hypertension, increased blood viscosity, dyslipidemia and hyperglycemia. All these risk factors were included in a single cluster that combines the main causes of the formation and further course of cognitive disorders.

Conjugacy of disorders in the system of homeostasis, in the lipid spectrum of blood, carbohydrate metabolism and arterial hypertension with the severity of cognitive disorders diagnosed in the early recovery period was noted.

In the recovery period, patients who have undergone hemisphere ischemic stroke, along with focal neurological symptoms, form cognitive disorders of varying severity (mild in 46.6% and moderate in 53.4% of cases), which impede social activity and livelihoods. The presence and severity of cognitive disorders in the recovery period, after suffering hemispheric ischemic stroke, is due to the completeness of a cluster of risk factors, which are based on arterial hypertension, dyslipidemia, increased activity of the blood coagulation system and hyperglycemia. In the early recovery period, the simultaneous presence of no more than two pathogenetic risk factors causes mild cognitive impairment, with moderate their number increases from 2 to 4. A high correlation between the severity of cognitive disorders in patients undergoing hemisphere ischemic stroke, with disorders in the hemostasis system, lipid and carbohydrate spectra of blood and blood pressure was established.

**Key words:** hemisphere ischemic stroke, risk factors, cognitive disorders.

*Рецензент – проф. Литвиненко Н. В.  
Стаття надійшла 22.03.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-207-211

УДК 616.36-002-003.826-06 : 616.153.922]-085.272.4

*Якименко О. О., Мазніченко Є. О.*

### КОМПЛЕКСНА ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ІЗ СІМЕЙНОЮ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ

Одеський національний медичний університет (м. Одеса)

[iegormaznichenko@gmail.com](mailto:iegormaznichenko@gmail.com)

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дослідження є складовою частиною НДР кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії ОНМедУ на тему «Лікування і профілактика соціально значущих неінфекційних хвороб серцево-судинної системи і опорно-рухового апарату на основі системного аналізу факторів ризику» (№ державної реєстрації 0115U006646).

**Вступ.** Профілактика серцево-судинних захворювань (ССЗ), є пріоритетним напрямком сучасної медицини [1,2]. Сьогодні, багато уваги приділяється дисліпідемії та методам її корекції, як провідного чинника ризику розвитку ССЗ [2-5]. Сімейна гіперхолестеринемія це одне з найбільш поширених спадкових захворювань, що характеризується рецепторною неспроможністю та фенотипово проявляється високим рівнем загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) вже від народження, що сприяє передчасному розвитку ССЗ [1-3,6].

В сучасних умовах неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) друге за частотою, неінфекційне, дифузне захворювання печінки, як в Україні, так і в країнах світу [7-10]. Процеси урбанізації та активні темпи розвитку призвели до зміни харчових звичок, формування малорухливого способу життя і зміни характеру харчування, що сприяє розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), прогресуючої стадією якої є НАСГ. За останні десятиріччя кількість пацієнтів з НАЖХП збільшилась більш ніж в два рази, а поширеність стеатозу печінки, за даними доступної літератури, становить 20-40 % та часто носить характер «випадкової» знахідки [2,7]. При відсутності адекватної

терапії НАСГ прогресує і може стати причиною розвитку цирозу печінки, печінкової недостатності [4,9].

**Метою дослідження** було підвищення ефективності лікування пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією шляхом розробки комплексної персоналізованої терапії на амбулаторному і стаціонарному етапах лікування.

**Об'єкт і методи дослідження.** Був проведений ретроспективний аналіз лабораторних даних ліпідограм та активності печінкових трансаминаз 463 пацієнтів, після чого був проведений аналіз 218 історій хвороб, з яких об'єктом дослідження стали 73 пацієнта (n = 73) віком 48 ± 15 років, з яких 41 (56 %) склали жінки та 32 (44 %) чоловіки. Всім пацієнтам було проведено комплексне обстеження, в результаті якого виставлений клінічний діагноз гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії (ГСГХ) із НАЖБП в стадії НАСГ. Діагноз ГСГХ і НАСГ був виставлений клінічно, шляхом фізикальних, лабораторних та інструментальних методів дослідження на підставі діючих протоколів і рекомендацій МОЗ України. Верифікацію патологічних станів і соматичної патології проводили відповідно до класифікації МКБ-10. Діагноз ГСГХ був виставлений на підставі клінічного керівництва групи експертів по сімейній гіперхолестеринемії Національної ліпідної асоціації США «Сімейна гіперхолестеринемія: обстеження, діагностика, профілактика і лікування дорослих і дітей». Діагноз НАСГ був виставлений на підставі «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит».

Пацієнтів задіяних в дослідженні було розділено на три групи, порівнянних за віком і статтю: першу групу склали 17 хворих (n = 17), з яких жінки склали 59% (n=10) і чоловіки 41% (n=7)), які отримували стандартну гіполіпідемічну терапію статином – розувастатин 20 мг/добу перорально; другу групу склали 27 пацієнтів (n=27), з яких жінки склали 63% (n=17), та чоловіки склали 37% (n=10), що отримували аналогічну терапію статином у комплексі з гепатопротектором на основі карнітину, вітамінів та амінокислот «Гепадіф» по 2 капс. 3 рази на добу курсом 90 днів; до третьої групи належали 29 пацієнтів (n=29), з яких жінки склали 62% (n=18) і чоловіки 38% (n=11)), яким з базисною терапією розувастатином 20 мг/добу додатково призначили омега-3 ПНЖК «Епадол-нео»; всі групи були порівнянні за віком і статтю. Контрольну групу склали практично здорові особи (n=20).

Всім пацієнтам було проведено опитування та зібраний детальний анамнез, фізикальне обстеження, лабораторне обстеження, яке включало загальноклінічні (загальний аналіз крові (ЗАК), загальний аналіз сечі (ЗАС)) і біохімічні дослідження (ліпідограма, рівень глюкози, активність печінкових трансаминаз, креатинін, альбумін, креатинінфосфокіназа (КФК), імунологічний (тиреотропний гормон)), інструментальні методи дослідження (ультразвукове дослідження печінки (УЗД), ехокардіографічне дослідження серця, електрокардіограма (ЕКГ)), використання онлайн калькулятора для визначення стадії стеатозу NAFLD. Всім пацієнтам було проведено молекулярно-генетичне дослідження – виявлення поліморфізму гена, що кодує поліпептид, який транспортує органічні аніони, які беруть участь у виведенні статинів печінкою в жовч – *SLCO1B1*. На підставі отриманих результатів генетичного тестування була призначена індивідуальна доза розувастатину з мінімальним ризиком розвитку побічних ефектів. Статистичну обробку даних проводили на 45-у та 90-у добу терапії, з використанням стандартних програм пакету Statistica. Оцінку імовірності розбіжності середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Результати вважали статистично достовірними при значенні  $p < 0,05$ .

У дослідження не включали пацієнтів з печінковою і нирковою недостатністю, які вживають алкоголь, мають ознаки вірусного або аутоімунного гепатиту.

Всім пацієнтам було призначено індивідуальні дозовані фізичні кардіонавантаження, дієтотерапію із зниженим вмістом вуглеводів із високим глікемічним індексом та тваринних жирів, а також збагаченого раціону харчування ліпотропними речовинами, незамінними жирними кислотами, вітамінами (виняток кальциферол), клітковиною, продуктами моря.

**Результати дослідження та їх обговорення.** На момент початку дослідження всі пацієнти мали дисліпідемію (табл. 1), яка характеризувалася високим рівнем загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), низьким вмістом ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), високим коефіцієнтом атерогенності (КА), також відзначалося підвищення активності печінкових трансаминаз – аланін-амінотрансферази (АЛТ), аспартат-амінотрансферази (АСТ), незначне підвищення активності гама-глутамілтранспептидази (ГГТП), рівень КФК,

активність лужної фосфатази (ЛФ) знаходилися в межах базальних величин (табл. 1).

При проведенні порівняльного аналізу ЗАК, ЗАС протягом всього дослідження статистично достовірних змін зафіксовано не було. Рівень глюкози венозної крові натще знаходився в межах середньостатистичних значень контрольної групи. Згідно даних УЗД органів черевної порожнини у всіх пацієнтів спостерігалось збільшення розмірів печінки, дифузно підвищена ехогенність, стеатоз. При використанні онлайн калькулятора NAFLD показник знаходився в межах  $-2,17 - 1,95$ , що відповідало відсутності значимого фіброзу – F0 – F2.

В результаті молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму гена *SLCO1B1* у пацієнтів першої групи було виявлено 10 (59%) носіїв «дикого» типу *c.521TT*, 5 (29,5%) з генотипом *c.521TC* і 2 (11,5%) пацієнта з генотипом *c.521CC*; у пацієнтів другої групи результати діагностики виявили 15 (56%) носіїв генотипу *c.521TT*, 10 (37%) з генотипом *c.521TC* і 2 (7%) з генотипом *c.521CC*. Згідно результатів генетичного тестування гена *SLCO1B1* у пацієнтів третьої групи було виявлено носійство нормальних (сприятливих) алелю цього гена *c.521TT* у 19 (65%) пацієнтів, гетерозиготного носійства *c.521TC* у 8 (28%) пацієнтів і 2 (7%) гомозиготного носійства – *c.521CC*.

При порівняльному оцінюванні в динаміці отриманих результатів біохімічного профілю пацієнтів першої групи на 90-у добу лікування з початковими показниками було виявлено: рівень ЗХ знизився на 29% ( $p = 0,03$ ), рівень ЛПНЩ знизився на 34%, що склало  $4,17 \pm 0,53$  ммоль/л ( $p = 0,04$ ), показник тригліцеридів (ТГ) знизився на 22% –  $1,45 \pm 0,05$  ммоль/л ( $p = 0,031$ ) в той же час рівень ЛПВЩ підвищився на 38% ( $p = 0,04$ ) і знаходився на рівні референтних величин (табл. 2).

При аналізі активності печінкових трансаминаз у пацієнтів першої групи, що знаходилися на статинотерапії розувастатином 20 мг/добу, на 90 добу терапії у порівнянні з початковими показниками було виявлено достовірне зменшення активності печінкових ферментів, зокрема: АЛТ на 37%, що склало  $51,02 \pm 6,71$  од/л ( $p = 0,0046$ ); активність АСТ на 24% ( $p = 0,018$ ), активність ГГТП, ЛФ, КФК не досягнули статистичної достовірності, але перебували в межах референтних величин (табл. 2).

Аналізуючи дані отриманих результатів з даними контрольної групи було виявлено, що рівень ЗХ перевищував показники ЗХ контрольної групи на 44%, а ЛПНЩ на 39%, що ж стосується печінкових ферментів – активність АСТ була вище на 82%, АЛТ на 41% (табл. 2).

На 90-у добу проведеної терапії у другій групі пацієнтів, які отримували аналогічну до першої групи статинотерапію розувастатином 20 мг/добу з додатковим призначенням «Епадол-нео» при порівняльному аналізі отриманих результатів з вихідними даними біохімічного дослідження сироватки крові було виявлено: ЗХ достовірно знизився на 50% ( $p = 0,013$ ), рівень ЛПНЩ знизився в 2 рази та склав  $3,26 \pm 0,28$  ммоль/л ( $p = 0,0001$ ), рівень ТГ знизився більше ніж у 2 рази –  $0,82 \pm 0,15$  ммоль/л ( $p = 0,001$ ), що достовірно нижче на 43% у порівнянні з першою групою ( $p = 0,001$ ) і на 25% з контрольною групою. Також було виявлено підвищення рівня ЛПВЩ на 69% у порів-

Таблиця 1.

Вихідні біохімічні показники досліджуваних груп

Показник	Контроль-на група n=10 M±m	Перша група n=17 M±m	Друга група n=27 M±m	Третя група n=29 M±m
ЗХ, ммоль/л	4,25±0,05	8,54±0,25*	8,72±0,61*	9,1±0,59*
ЛПНЩ, ммоль/л	3,0±0,05	6,32±0,85*	6,51±0,62*	6,83±1,05*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,6±0,01	1,18±0,21	1,16±0,23	1,56±0,29
ТГ, ммоль/л	1,1±0,01	1,85±0,17*	1,73±0,11*	1,44±0,21*
КА	3,66±0,05	6,75±0,3*	6,44±0,87*	6,82±1,07*
АЛТ, од/л	28±1,21	81,4±7,34*	92,7±5,21*	87,6±8,1*
АСТ, од/л	24±1,54	76,5±6,08*	67±9,23*	72,8±10,05*
ГГТп, од/л	33±1,07	31±2,8	29±1,14	36±1,01
ЛФ, од/л	65±2,03	72±10,52	83±1,06	75,2±1,12
КФК, од/л	110±9,13	134±5,77	120,5±3,82	108±8,28
Глюкоза крові, ммоль/л	5,15±0,05	5,8±0,21*	5,9±0,33	5,7±0,67

Примітка: \*р <0,05 відносно контрольної групи.

нянні з вихідним рівнем, що становило 1,96 ± 0,15 ммоль/л (р = 0,005). При аналізі отриманих даних активності печінкових трансаміназ другої групи на 90-у добу у порівнянні з початковими показниками було виявлено, що активність АЛТ була менша в 2 рази, що складало 45,06 ± 6,28 од/л (р = 0,0001) і була менша на 13% у порівнянні з першою групою та залишалася вище на 61% у порівнянні з контрольною групою; активність АСТ була менша на 60%, та становила 42 ± 0,56 од/л (р = 0,0002), при порівнянні з першою групою активність АСТ була достовірно нижче на 38% (р = 0,001) і залишалася вищою на 75% у порівнянні з групою контролю. Активність ГГТп, ЛФ і КФК залишалися в межах референтних рівнів (табл. 2).

При проведенні порівняльного аналізу даних третьої групи на 90-у добу, які додатково до аналогічної статинотерапії отримували комплексний гепатопротектор «Гепадиф» було виявлено наступне: рівень ЗХ достовірно був менший на 86%, та склав 4,9 ± 0,72 ммоль/л (р = 0,0001) у порівнянні із вихідними даними, що на 24% нижче щодо першої групи та на 18% щодо другої і залишався на 15% вище при порівнянні з контрольною групою. Рівень ЛПНЩ знизився в 2,8 рази і склав 2,4 ± 0,21 ммоль/л (р = 0,0001) та був достовірно нижче рівня ЛПНЩ пацієнтів першої групи на 73% (р = 0,003) та на 36% другої групи (р = 0,017) і знаходився в межах референтних рівнів у порівнянні з контрольною групою; рівень ЛПВЩ підвищився на 33% та склав на 90-у добу терапії 2,34 ± 0,11 ммоль/л (р = 0,015) та достовірно був вище на 30% при порівнянні з даними пацієнтів першої групи (р=0,003) та на 16% з другою (р = 0,046).

При проведенні порівняльного аналізу активності печінкових ферментів у пацієнтів третьої групи, на 90-у добу терапії було виявлено наступне: активність АЛТ була менша в 2,9 раз – 30 ± 3,06 од/л (р = 0,001) у порівнянні з вихідними даними, і була меншою на 70% у порівнянні із показниками активності печінкових ферментів пацієнтів першої групи (р = 0,007) і на 50% пацієнтів другої досліджуваної групи (р = 0,018), при порівнянні з показниками контрольної групи активність ферменту перебувала в рамках базальних рівнів; також було виявлено зменшення активності АСТ у 3 рази та склало 29 ± 4,65 од/л (р = 0,001) і було достовірно нижче у 2 рази у порівнянні з першою групою (р = 0,0003) і на 44% менше активності другої групи (р = 0,018), залишаючись на 20% вище по відношенню до контрольної групи (табл. 2). Активність ГГТп, ЛФ, КФК статистично достовірно не змінювався та знаходився у межах референтних величин.

На 90-у добу гіполіпідемічної терапії при обстеженні пацієнтів другої та третьої групи було виявлено незначне зниження рівня глюкози, але статистичної достовірності показники не досягали.

З огляду на зміни показників ліпідограми коефіцієнт атерогенності (КА) на 90-у добу терапії при порівнянні з вихідними даними був найбільш динамічний у пацієнтів третьої групи, в якій КА зменшився на 86%, проте в першій

групі цей показник знизився на 31%, в другій на 50%. При проведенні порівняльного аналізу було виявлено, що КА третьої групи нижче на 42% у порівнянні з КА першої групи і на 17% у порівнянні з другою, причому у порівнянні з контрольною групою КА третьої групи знаходився в межах базальних величин.

Згідно даних УЗД печінки, була виявлена позитивна динаміка у пацієнтів другої та третьої групи, що характеризувалась зменшенням розмірів печінки і зниженням інтенсивності ехогенності у 10 (37%) пацієнтів другої групи і у 19 пацієнтів (65,5%) третьої групи, так само відзначалося поліпшення суб'єктивного статусу пацієнтів, за рахунок зменшення вираженості асте-

Таблиця 2.

Біохімічні показники досліджуваних груп на 90-у добу терапії

Показник	Перша група n=17 M±m	Друга група n=27 M±m	Третя група n=29 M±m
Загальний холестерин (ЗХ), ммоль/л	6,1±1,05*	5,8±0,95*	4,9±0,72*
ЛПНЩ, ммоль/л	4,17±0,53*	3,26±0,28*	2,4±0,21*#§
ЛПВЩ, ммоль/л	1,63±0,02*	1,96±0,15*	2,34±0,11*#§
ТГ, ммоль/л	1,45±0,05*	0,82±0,15*#	1,04±0,42
КА	5,17±0,42	4,28±0,23*	3,65±0,21*#§
АЛТ, од/л	51,02±6,71*	45,06±5,28*	30±3,06*#§
АСТ, од/л	58±4,18*	42±0,56*#	29±4,65*#§
ГГТп, од/л	33±1,65	33,2±1,08*	34±0,12
ЛФ, од/л	78±9,43	118±11,32	97±16,09
КФК, од/л	127,5±9,61	108±10,5	112±4,08
Глюкоза крові, ммоль/л	5,9±0,19	5,5±0,82	5,49±0,37

Примітка: \* – р <0,05 відносно вихідного рівня; # – р <0,05 відносно першої групи; § – р <0,05 відносно другої групи.

нічного синдрому та частоти скарг з боку шлунково-кишкового тракту.

### Висновки

1. Згідно даних молекулярно-генетичного тестування гена *SLCO1B1* було встановлено, що 44 пацієнта (60%) були носії «дикого» типу *s.521TT*; 23 хворих гетерозиготного носійства *s.521TC* (32%) та 6 пацієнтів (8%) гомозиготного носійства – *s.521CC*; на підставі отриманих результатів та комплексного обстеження хворих, була підібрана персоналізована гіполіпідемічна терапія.

2. Застосування омега-3 ПНЖК «Епадол-нео» на ряду з статином розувастатин 20 мг/добу в комплексному лікуванні гіперхолестеринемії у пацієнтів з характерними ознаками НАСГ із ГСГХ, на відміну від стандартної монотерапії статином призводило до достовірного зниження рівнів ЗХ на 50% ( $p < 0,05$ ); активності печінкових трансаміназ ( $p < 0,05$ ); зменшенням скарг на швидку стомлюваність, відчуття важкості в правому підребер'ї та зниженням інтенсивності ехогенності тканини печінки відповідно до

даних УЗД, проте, показники ліпідограми не досягали цільових рівнів.

3. Комплексна гіполіпідемічна терапія, яка включала гепатопротектор «Гепадиф» і розувастатин, достовірно призводила до досягнення цільових рівнів ЛПНЩ ( $p = 0,001$ ); зниження активності печінкових ферментів ( $p = 0,001$ ) та супроводжувалася зменшенням вираженості астеничного, диспептичного синдрому, зниженням ехогенності, тканини печінки за даними УЗД, сприяло підвищенню комплаєнса з пацієнтом та поліпшенню прогнозу основного захворювання, що дозволяє вважати дане лікування терапією вибору у пацієнтів з НАСГ із ГСГХ.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження необхідно спрямувати на вивчення поширеності неалкогольного стеатогепатиту та сімейної гіперхолестеринемії в Україні, пошук нових, ефективних і безпечних методів корекції морфофункціонального стану тканини печінки у хворих з даною поєднаною патологією.

### Література

1. Klosiewicz-Latoszek L, Cybulska B, Bialobreska-Paluszkiwicz J, Jagielska A, Janowska J, Danowska D, et al. Clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia in a Polish outpatient metabolic clinic: a retrospective observational study. Arch. Med. Sci. 2018 Aug;14(5):962-70. DOI: 10.5114/aoms.2017.71855
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias / Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Russ. J. Cardiol. 2017;5(145):7-77.
3. Mitchenko OI, Lutay MI. Dislipidemiya: diagnostyka, profilaktika ta likuvannya. Metodichni rekomendatsiyi Asotsiatsiyi kardiologiv Ukrainy. Kyiv: 2011. 40 s. [in Ukrainian].
4. Labrecque D, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Ghatoo Khan A, Got KL, et al. WGO Global Guidelines NAFLD/NASH (long version). 2012. 32 p.
5. Yan JH, Guang BJ, Gao HY, Peng XE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2018 Sep;97(37):e12271. DOI: 10.1097/MD.00000000000012271
6. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Both PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. Int J Cardiol. 2014 Feb;171(3):309-25. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
7. Hobzey MK, Harchenko NV, Lishina OM, Anohina GA, Babak OY, Dorofeev AE, et al. Unificovaniy klinichniy protokol «Nealcoholniy steatohepatit». Nakaz MOZ Ukraini № 826, 06.11.2014. Dostupno: [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_826Gepatyty/2014\\_826\\_YKPMND\\_NSTPT.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_826Gepatyty/2014_826_YKPMND_NSTPT.pdf) [in Ukrainian].
8. Zaichenko OYe. Therapeutic targets in nonalcoholic fatty liver disease. Modern Gastroenterol. 2014;1(75):130-8.
9. Alexander M, Loomis AK, Fairburn-Beech J, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, et al. Real-world data reveals a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. BMC Med. 2018 Aug;13(16):130. DOI: 10.1186/s12916-018-1103-x
10. Donald M, Lloyd-Jones, Morris PB, Ballantyne CM, Kim K, Birtcher, Daly DD, Depalma SM, et al. 2017 Focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology task force on expert consensus decision pathways. J. of Amer. College of Cardiol. 2017;70(14):1785-822.

### КОМПЛЕКСНА ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ІЗ СІМЕЙНОЮ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ

Якименко О. О., Мазніченко Є. О.

**Резюме.** Метою дослідження було підвищення ефективності лікування гіперхолестеринемії у хворих на НАСГ із ГСГХ шляхом комплексного обстеження пацієнтів та розробки персоналізованої гіполіпідемічної терапії. *Об'єкт і методи.* Проведено комплексне обстеження 73 ( $n=73$ ) хворих та виділені групи пацієнтів: I - отримувала терапію розувастатином 20 мг/добу ( $n=17$ ); II - розувастатин 20 мг/добу та омега-3 ПНЖК «Епадол-нео» ( $n=27$ ); III - розувастатин 20 мг/добу та гепатопротектор «Гепадиф» ( $n=29$ ); контрольну групу склали практично здорові особи ( $n=10$ ). Оцінку ефективності проводили на 45-у та 90-у добу терапії шляхом клінічних, лабораторно-інструментальних методів дослідження.

*Результати.* Гіполіпідемічна терапія з додаванням гепатопротектору «Гепадиф», достовірно призводила до досягнення цільових рівнів ЛПНЩ ( $p = 0,001$ ); зменшення активності печінкових ферментів - АЛТ на 66%, АСТ на 46% ( $p=0,001$ ) та супроводжувалася зменшенням вираженості астеничного, диспептичного синдрому, зниженням ехогенності, тканини печінки, що дозволяє вважати дане лікування терапією вибору у пацієнтів з НАСГ із ГСГХ.

**Ключові слова:** дисліпідемія, неалкогольний стеатогепатит, гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, гепатопротектор.

### КОМПЛЕКСНАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ И СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Якименко Е. А., Мазниченко Е. А.

**Резюме.** Целью исследования было повышение эффективности лечения пациентов с НАСГ и ГСГХ путем комплексного обследования и разработки персонализированной гиполипидемической терапии. *Объект и методы.* Проведено комплексное обследование 73 (n = 73) больных и выделены группы пациентов: I - получила терапию розувастатином 20 мг/сут (n = 17); II - розувастатин 20 мг/сут и омега-3 ПНЖК «Эпадол-нео» (n = 27); III - розувастатин 20 мг/сут и гепатопротектор «Гепадиф» (n = 29); контрольную группу составили практически здоровые лица (n = 10). Оценку эффективности проводили на 45-ые и 90-ые сутки терапии путем клинических, лабораторно-инструментальных методов исследований.

*Результаты.* Гиполипидемическая терапия, с добавлением гепатопротектора «Гепадиф», достоверно приводила к достижению целевых уровней ЛПНП (p = 0,001) уменьшению активности печеночных ферментов - АЛТ на 66%, АСТ на 46% (p = 0,001) и сопровождалась снижением выраженности астенического, диспептического синдромов, снижением эхогенности, ткани печени по данным УЗИ, что позволяет считать данное лечение терапией выбора у пациентов с НАСГ и ГСГХ.

**Ключевые слова:** дислипидемия, неалкогольный стеатогепатит, гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, гепатопротектор.

### COMPLEX HYPOLIPIDEMIC THERAPY OF PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATHEPATITIS AND FAMILIAL HYPERCHOLESTEREMIA

Yakimenko O., Maznichenko Ie.

**Abstract.** Hypercholesterolemia is a major risk factor for the development of CVD and NASH, the presence of such comorbid pathology contributes to the early manifestation of cardiovascular accidents. *The aim of the study* was to increase the effectiveness of treatment of NASH with HHC through a comprehensive examination of patients and the development of personalized lipid-lowering therapy. *Object and methods.* A comprehensive examination of 73 (n = 73) patients was carried out and groups of patients matched by age and sex were selected: I - received therapy with rosuvastatin 20 mg/day (n = 17); II - rosuvastatin 20 mg/day and omega-3 PUFA "Epadol-neo" (n = 27); III - rosuvastatin 20 mg/day and hepatoprotector "Gepadif" (n = 29); the control group consisted of practically healthy individuals (n = 10). Evaluation of the effectiveness was carried out on the 45th and 90th days of therapy by clinical, laboratory and instrumental methods of investigation.

*Results.* In the first group, the AC level decreased by 29% (p = 0.037), but did not reach the target levels, the activity of hepatic enzymes was 40% higher than reference indices (p = 0.023). In II, AC decreased by 33% (p = 0.013) compared with the initial data, the activity of liver enzymes remained higher than the reference values. In the third group, a significant decrease in the level of LDL by 65% (p = 0.0001), an increase in HDL by 50%, a decrease in the activity of hepatic transaminases and echogenicity of the liver tissue, according to an ultrasound scan, was found.

*Findings.* Comprehensive lipid-lowering therapy, with the addition of the hepatoprotector Gepadif, reliably led to the achievement of target LDL levels (p = 0.001) and decreased liver enzyme activity - ALT by 66%, AST by 46% (p = 0.001) and was accompanied by a decrease in asthenic, dyspeptic syndromes, a decrease in echogenicity, liver tissue according to ultrasound data, which makes it possible to consider this treatment as the therapy of choice in patients with NASH with GHSS.

**Key words:** dyslipidemia, nonalcoholic steatohepatitis, heterozygous familial hypercholesterolemia, omega-3 polyunsaturated fatty acids, hepatoprotector.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 28.02.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-211-215

UDC 615.036

Yakovleva O. O., Semenchuk S. A.

### A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE THERAPUTICAL EFFICACY OF L-ARGININE L-GLUTAMATE AND THIOTRIAZOLIN IN THE COMPLEX PHARMACOTHERAPY OF STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE

National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia)

semenchuksvetlana1989@gmail.com

**Publication relation to planned scientific research projects.** The present paper is an integral part of the research study "Organ protective efficacy and safety of metabolic correctors in the treatment of comorbid pathological conditions", state registration № 0114U000195.

**Introduction.** Despite the developed approaches to the given patients treatment, ischemic heart disease (IHD) progression prevention, the main disease treatment ensuring and prognosis assessment are not always as much as possible effective. It is known that the conventional pharmacotherapy of IHD has been addressed from the perspective of cardiac hemodynamics improvement that is effective in preventing angina attacks but provide virtually no influence against pathogenetic links of the disease. That is why, the metabolic

therapy has rightfully taken its leading place among the treatment plans for cardiovascular disease and has been included in the international guidelines.

It is known that atherogenic dyslipidemia [1-3], endothelial dysfunction [4-5], chronic systemic inflammation [6-7] and hemodynamic disorders [8-10] play key role in pathogenesis of IHD.

L-arginine L-glutamate [11-13] is one of the pathogenetic-acting national metabolic drugs. The presence of L-arginine, a source of nitric oxide [14-15], restores endothelium-dependent vasodilation [16] and glutamic acid, as the precursor of glutathione peroxidase and glutathione transferase [17], regulates lipid peroxidation processes in the body [18]. At the same time, the analysis of literature data suggests that L-arginine L-glu-