

УДК 616.12.300-008.331.1-056.52-085.356-07:616.153-07

Вплив урсодезоксихолевої кислоти на деякі показники ліпідного спектру крові, L-аргінін, оксид азоту, лептин та ендотелін-1 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням

Є.Я. Склярів, З. М. Кіт, Я. І. Ярема

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького***Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, надлишкова маса тіла, ожиріння, лептин, урсодезоксихолева кислота

Сучасні міжнародні рекомендації з лікування гіпертензії пропонують широке застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента (іАПФ), діуретиків, блокаторів кальцієвих каналів, бета-блокаторів та статинів, однак не дають специфічних рекомендацій щодо особливостей лікування артеріальної гіпертензії (АГ) із супутнім ожирінням [2, 9, 10, 15].

Відомо, що ожиріння відіграє суттєву роль у розвитку артеріальної гіпертензії – кожні зайві 10 кілограм маси призводять до підвищення артеріального тиску на 3 мм.рт.ст. [12]. Неостанню роль при цьому відіграє гіперлептинемія, яка характерна для осіб із надмірною масою тіла.

Збільшення концентрації лептину у пацієнтів з ожирінням асоціюється з підвищенням випадків інфаркту міокарда та інсульту незалежно від традиційних кардіоваскулярних факторів ризику [15]. Лептин сприяє ураженню органів-мішеней у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, посилює лівошлуночкову гіпертрофію, ретинопатію, нефропатію [14]. Одним з механізмів дії гіперлептинемії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням є вплив на NO продукцію та Na-урез, що призводить до затримки Na, системної вазоконстрикції та підвищення артеріального тиску [9].

Однак, відмічаються суттєві труднощі у підборі адекватної терапії при лікуванні таких хворих у зв'язку з недостатньою ефективністю існуючих гіполіпідемічних засобів блокувати гіперлептинемію.

В останній час все більше уваги приділяється вивченню механізму дії урсодезоксихолевої кислоти, її гіпохолестеринемічній, антиапоптотичній, антихолестатичній дії та здатності зменшувати добову дозу статинів [4]. Крім цього доведено вплив урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у пригніченні вмісту ендотеліну-1 (ЕТ-1) при портальній гіпертензії [16].

Завданням даного дослідження було вивчити вплив урсодезоксихолевої кислоти на деякі показники ліпідного спектру крові, оксиду азоту, L-аргініну, ендотеліну-1 та лептину у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням.

Матеріал і методи

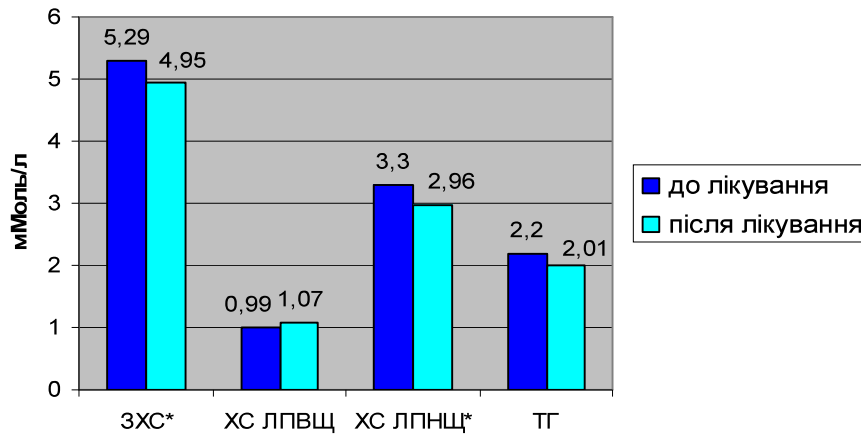
Обстежено 20 хворих на АГ з ожирінням, серед них чоловіків 5 (25%), жінок 15 (75%). Пацієнти були у віці 48-74 роки.

Вимірювання артеріального тиску проводили згідно рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2003). АГ I ст. виявлена у 5 (25%) хворих, АГ II у 15 (75%).

З метою оцінки ступеня ожиріння визначали масу тіла, зріст, обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС), розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Для з'ясування типу ожиріння враховували співвідношення ОТ/ОС. За наявності абдомінального ожиріння у чоловіків цей індекс становив більше 0,95, а у жінок більше 0,85 [10].

В плазмі крові визначали вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) та ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) з використанням реактивів виробництва фірми «Human». Дослідження про-

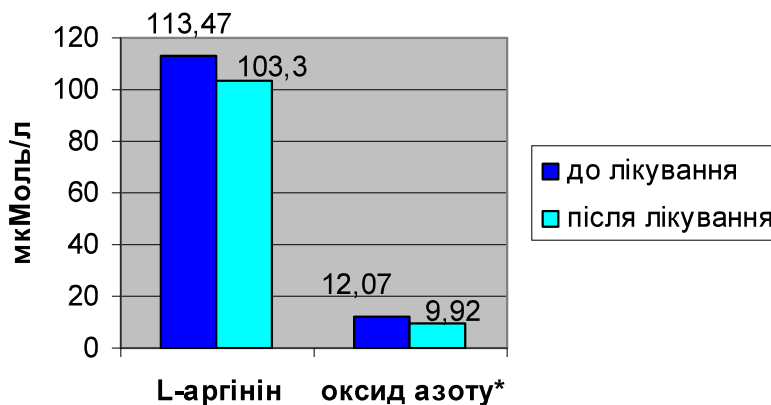
води́ли на біохімічному аналізаторі «Stat Fax 1904 plus». Тригліцериди вимірювали ензиматичним колориметричним методом набором реагентів «Human GmbH», (Germany) після ферментативного гідролізу ліпазами по кількості хіноніміну. Хс лпнщ визначали за формулою Фрідевальда [11]. $\text{Хс ЛПНЩ} = \text{Хс} - [(\text{Хс ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2)]$ ммоль/л. Оксид азоту (NO) досліджували методом специфічної кольорової реакції нітрит аніону з реактивом Грісса. Визначення вмісту вільного L-аргініну в сироватці крові проводили спектрофотометричним методом на довжині хвилі $\lambda - 500$ нм з використанням 5 % трихлороцтової кислоти за Алейніковою [1]. Кількісний вміст ендотеліну-1 визначали імуноферментним методом із використанням набору реактивів «Endothelin-1 ELISA kit» «Biomedica», (Austria) лептин – використанням набору реактивів «DRG», (Germany) на імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 303+» (США).



Примітка. * – $p < 0,01$ порівняно з показниками до лікування (критерій Вілкоксона)

Рис. 1

Зміни ліпідного спектру крові хворих на АГ з ожирінням після терапії УДХК



Примітка. * – $p < 0,01$ порівняно з показниками до лікування (критерій Вілкоксона)

Рис. 2

Показники L-аргініну та оксиду азоту у хворих на АГ з ожирінням після терапії УДХК

Результати дослідження обробляли відповідно до правил варіаційної статистики: обчислювали середню арифметичну величину (M), її похибку (m), середнє квадратичне відхилення (σ) методами Манн-Уїтні та Вілкоксона. Достовірність змін показників у двох групах хворих та при лікуванні оцінювали з використанням парного критерію Стюдента. Розбіжності вважали достовірними при $p < 0,05$. Проводили кореляційний аналіз за Спірменом. Обробка цифрових даних, отриманих при обстеженні хворих на АГ, проведена методом варіаційної статистики за допомогою Statistica for Windows Version 5.1 ('97 Edition) із використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel.

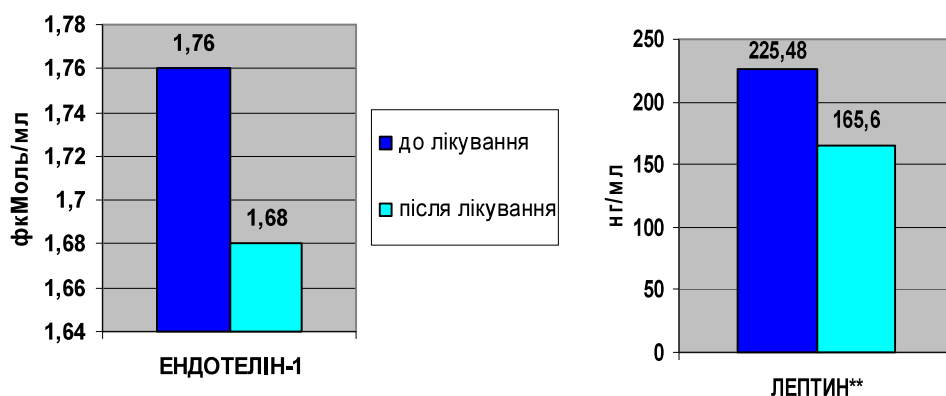
Результати й обговорення

Пацієнти з АГ із ожирінням, які були включені в дослідження мали середній вік $63,4 \pm 1,9$ роки, індекс маси тіла коливався в межах $27,5 - 45,3 \text{ кг/м}^2$, в середньому склавши $33,1 \pm 1,0 \text{ кг/м}^2$. В усіх хворих ІМТ коливався від $30,1$ до $45,3 \text{ кг/м}^2$. Маса тіла обстежених осіб в середньому склала $91,3 \pm 2,5 \text{ кг}$, зріст $1,66 \pm 0,01 \text{ м}$, обвід талії - $99,3 \pm 1,4 \text{ см}$, обвід стегон - $108,8 \pm 2,3 \text{ см}$.

Середні значення офісного систолічного артеріального тиску (САТ) склали $161,7 \pm 2,1 \text{ мм.рт.ст.}$, офісного діастолічного артеріального тиску (ДАТ) - $94,3 \pm 1,5 \text{ мм.рт.ст.}$

Протягом 1 місяця пацієнти даної групи приймали УДХК (Урсохол-Дарниця) в дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (в середньому – 3 капсули, по 250 мг кожна) на тлі регулярного прийому антигіпертензивного препарату лізиноприлу (Ратіофарм) в дозі $5-20 \text{ мг}$ на добу (залежно від рівня АТ).

До і після курсового призначення УДХК пацієнтам з АГ і ожирінням було проведено дослідження вмісту ліпідів крові, L-аргініну, NO, лептину та ET-1 (табл. 1, 2, 3).



Примітка. ** – $p < 0,001$ порівняно з показниками до лікування

Рис. 3

Показники ендотеліну-1 та лептину у хворих на АГ з ожирінням після терапії УДХК

Результати досліджень показали неоднозначність впливу урсохолу на показники ліпідного спектру крові, L-аргініну, оксиду азоту та ендотеліну-1. Вміст ЗХС зменшився на $6,4 \%$ ($p < 0,01$), хс лпнщ – на $10,3 \%$ ($p < 0,01$), тоді як зміни хс лпвщ та ТГ виявились недостовірними (рис. 1).

Прийом урсохолу призводив до змін показників ланки вазодилатації L-аргінін – NO (рис. 2). Середня концентрація L-аргініну знизилась (на 9%) ($p > 0,05$), однак залишилася на доволі високому рівні, що є характерним для пацієнтів з артеріальною гіпертензією [12]. Вміст оксиду азоту, незважаючи на доволі широкі індивідуальні коливання, зменшився на $19,1\%$ ($p < 0,01$) після проведеного лікування. Синергічний вплив даних препаратів призводив до зниження синтезу NO при високому артеріальному тиску, що і було підтверджено клініко-лабораторними даними: зменшення випадків з високим рівнем NO з 9-ти (45%) до 5-ти (25%) після проведеного лікування.

Натомість середня концентрація ET-1 лише незначно зменшилась на $4,5\%$ ($p > 0,05$), що свідчить про багатофакторність механізмів регуляції артеріального тиску [14].

Призначення урсохолу на тлі прийому лізиноприлу хворим на АГ з ожирінням призводило, в залежності від маси тіла пацієнтів, до зниження концентрації лептину – від 12% до 50% , в середньому – на $26,6 \%$ ($p < 0,01$).

Розгляд показників ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, L-аргініну, оксиду азоту, ET-1 та лептину у пацієнтів з АГ та ожирінням, яким призначали урсохол на тлі гіпотензивної терапії, виявив неоднозначність змін ліпідного спектру крові, ланки вазодилатації, ендотеліну та гормону жирової тканини при призначенні УДХК. Не виявлено впливу УДХК на показники ET-1 та L-аргініну. Підтверджена гіпохолестеринемічна дія УДХК на деякі показники ліпідного спектру крові і зокрема у зниженні ЗХС та ХС ЛПНЩ. Заслуговує обґрунтування вплив поєднаної терапії УДХК та лізиноприлу на показники оксиду азоту. Окрім вище наведеного, найбільш важливим є гіполептинемічна дія урсохолу, що необхідно враховувати при призначенні комплексної антигіпертензивної терапії хворим на АТ з ожирінням [8]

Висновки

Призначення урсодезоксихолевої кислоти пацієнтам з АГ та ожирінням призводить до істотного зниження рівня ЗХС, хс лпнц з тенденцією до змін ТГ та ХС ЛПВЩ.

Найбільш важливим аспектом дії урсодезоксихолевої кислоти є суттєве зниження концентрації лептину, що відкриває можливості для попередження розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів на АГ з ожирінням

Включення урсодезоксихолевої кислоти до антигіпертензивної терапії призводить до істотних змін рівня оксиду азоту, що сприяє покращенню ефективності дії гіпотензивних препаратів

Література

1. Алейникова Т.А. Руководство к практическим занятиям по биохимии / Т.А. Алейникова, Г.В. Рубцова // М.: Высшая школа, 1988. – 239 с.
2. Бритов А.Н. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме. Возможности антигипертензивной терапии / А.Н. Бритов, М.А. Уметов // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.13, № 26. – С. 1713-1720.
3. Вплив урсодезоксихолевої кислоти на процеси атерогенезу: як можна зменшити дозу статинів при лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2 типу та стеатогепатит / М.М. Долженко, А.Я. Базилевич, Н.А. Перепельченко, С.В. Поташев // Ліки України. – 2008. – № 1. – С. 55-58.
4. Долженко М.Н. Новые аспекты применения урсодезоксихолевой кислоты: взгляд кардиолога / М.Н. Долженко, А.Я. Базилевич // Здоров'я України. – 2008. – № 15. – С. 56-58.
5. Kim Z.M., Вплив атростатину на деякі показники ліпідного спектру крові, L-аргінин, оксид азоту та лептин у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім ожирінням. / З.М. Кім, Є.Я. Склярів // Львівський медичний часопис. – 2008. – том 14, додаток I. – С.56-60.
6. Митченко Е.И. Метаболический синдром, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / Е.И. Митченко // Украинский кардиологический журнал - 2007. - №5. - С. 75-80.
7. Митченко Е.И. Метаболический синдром: состояние проблемы и лечебные подходы / Е.И. Митченко // Практична ангіологія. - 2005. - №1. - С. 14-19.
8. Пат. 32294 Україна, МПК А61К 31/00, А 61Р 9/00, G01N 33/50. Спосіб лікування артеріальної гіпертензії із супутнім ожирінням / Є.Я. Склярів, З.М. Кім; заявник і патентовласник Є.Я. Склярів, З.М. Кім. – № u200800097; заявл. 02.01.2008; опубл. 12.05.2008, Бюл. №9.
9. Bravo PE. Leptin and hypertension in obesity / PE Bravo, S Morse, DM. Borne // Vasc Health Risk Manag. – 2006. V.2, № 2. – P.163-169.
10. Dunn Paul F. Weight management and obesity // Essentials of family medicine / Paul F Dunn. – Philadelphia: Williams and Wilkins, 1998. – P. 679-696.
11. Frubbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors / G. Frubbeck // Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents. - 2004. -V.2, № 3. – P. 197-208.
12. Goldstein J.L. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia / J.L. Goldstein, T. Kita, M.S. Brown // N. Engl. J. Med. – 1983. – V.309. - P. 288-296.
13. Leptin as common link to obesity and hypertension / R. Mukherjee, D. Villarreal, GP Reams [et al.] // Timely Top. Med. Cardiovasc. Dis. – 2006. – V.10. – P. E1.
14. Obesity-hypertension: emerging concepts in pathophysiology and treatment / B Maibach, SB Patel, GP Reams et al // Am J Med Sci. – 2007. – V.334 № 1. – P. 23-30.
15. Sierra-Johnson. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population / Sierra-Johnson, A. Romero-Corral // Am J Cardiol. – 2007. – V.100, № 2. – P. 234-239.
16. Vane J.R. Regulatory functions of the vascular endothelium / J.R. Vane, E.E. Anggard, R.M. Batting // New Engl. J. Med. – 1990. – V.323. – P. 27-36.

Влияние урсодезоксихолевой кислоты на липидный спектр крови L-аргинин, оксид азота, лептина и эндотелина-1 у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

Е. Ю. Склярів, З. М Кім, Y.I Ярема

Липидный профиль, L-аргинин, NO, лептина, эндотелина-1 у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением до и после лечения урсодезоксихолевой кислотой в течение месяца. Урсодезоксихолевая кислота снизила уровень холестерина, ЛПНП, концентрацию оксида азота и лептина. Урсодезоксихолевая кислота не снижает уровень триглицеридов, L-аргинина и эндотелина-1 у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, дисфункция эндотелия, крови липидный спектр крови, лептин, L-аргинин, оксид азота.

Influence of ursodeoxycholic acid on blood lipid profile L-arginin, nitric oxide, Leptin and Endothelin-1 in obese patients with arterial hypertension.

Е. Y. Sklyarov, Z. M Kit, Y.I Yarema

Lipid profile, L-arginine, NO, leptin, endothelin-1 in obese patients with arterial hypertension was investigated before and after Ursodeoxycholic Acid management for a month. Ursodeoxycholic Acid decreased cholesterol and Low-density Lipoprotein concentration, Nitric oxide and Leptin concentration. Ursodeoxycholic Acid didn't decrease Triglycerides, L-arginin and Endothelin-1 concentration in obese patients with arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, obesity, endothelial dysfunction, blood lipid profile, leptin, L-arginin, Nitric oxide.