УДК 616.839–085 : 616.12–008.331.1 : 613.98 DOI 10.31640/JVD.1-2.2018(16) Надійшла 12.01.2017

Н. В. КУЗЬМІНОВА[1], О. В. ГРІБЕНЮК[1], Н. Ю. ОСОВСЬКА[1], І. І. КНЯЗЬКОВА[2]

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ ВАЗОНАТ® ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ

[1]Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова;
[2]Харківський національний медичний університет <kuzminova5517@gmail.com>

Вивчали клінічну ефективність та безпечність препарату мельдонію Вазонат® у складі комплексної терапії хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії з коморбідним неалкогольним стеатозом печінки (НАСП). Під спостереженням знаходилось 72 хворих, середній вік – (48,4 ± 1,8) року. Залежно від складу комбінованої терапії хворих розподілено на дві групи: I – основну (38 хворих) та II – порівняння (34 хворих). Хворим I групи до базисної терапії (сучасні антигіпертензивні препарати та статини) включали препарат мельдонію Вазонат® по 1 капсулі (250 мг) 2 рази на день протягом 2 міс. Хворі II групи отримували тільки базисну терапію. Обстеження проводили до початку та через 2 міс після призначення терапії. Дослідження показало, що комплексна терапія з включенням препарату мельдонію Вазонат® не тільки сприяє нормалізації рівня і добового профілю артеріального тиску, зменшенню його варіабельності та відновленню судинно-рухливої функції ендотелію, а й позитивно впливає на більшість показників ліпідного, вуглеводного і жирового обміну, що може до певної міри загальмувати розвиток подальших порушень обміну речовин та зменшити серцево-судинний ризик. Завдяки комплексній дії на різні ланки і спільні механізми патогенезу артеріальної гіпертензії та НАСП застосування препарату мельдонію Вазонат® дозволяє оптимізувати загальноприйняту базисну терапію, відновити метаболічний статус, супроводжується хорошим сприйняттям, покращанням самопочуття, активності і настрою хворих.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатоз печінки, коморбідність, препарат мельдонію Вазонат®, метаболічний статус.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), що об'єднує широкий спектр патологічних станів – від неалкогольного стеатозу (НАСП) до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), який може прогресувати до цирозу печінки та пов'язаних з ним загрозливих для життя ускладнень, а іноді й гепатоцелюлярної карциноми, належить до поширеної патології (20–40 % популяції), але, на жаль, не завжди вчасно діагностованої [16, 20]. Враховуючи відсутність чіткої клінічної картини на ранніх етапах розвитку, виявлення НАЖХП проводять, як правило, під час обстеження хворих на ожиріння та гіпертонічну хворобу (ГХ), при поєднанні останніх або інших захворюваннях [14]. В медичній практиці доволі часто зустрічається поєднання артеріальної гіпертензії (АГ), ожиріння та патології печінки, коморбідність яких найчастіше має місце у разі метаболічного синдрому (МС), ключовими факторами якого є інсулінорезистентність (ІР) і компенсаторна гіперінсулінемія, що, в свою чергу, вважають провідними механізмами в патогенезі НАЖХП [6, 28, 31]. Водночас заслуговує на увагу роль метаболічного дисбалансу як можливого патогенетичного механізму розвитку НАЖХП, зокрема зниження рівня адипонектину [1, 2]. Встановлено достовірні ($P < 0,001$) кореляційні зв'язки: позитивний – між рівнем адипонектину і концентрацією холестерину (ХС) в ліпопротеїнах високої щільності (ЛПВЩ) та негативний – між концентрацією адипонектину і рівнями інсуліну та тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові [1, 2, 23]. НАЖХП останнім часом дедалі частіше розглядають як додатковий незалежний фактор ризику (ФР) серцево-судинних (СС) захворювань і предиктора розвитку кардіоваскулярних ускладнень [9, 22, 33, 36, 40, 44].

© Н. В. Кузьмінова, О. В. Грібенюк, Н. Ю. Осовська, І. І. Князькова, 2018

Нещодавно з'явились повідомлення про зв'язок між АГ та НАЖХП [6, 7, 32, 44]. У понад 50 % хворих на АГ виявляли також і НАЖХП за відсутності інших факторів ризику розвитку захворювань печінки. Наведено дані, що частота НАЖХП у хворих з ізольованою АГ (без супутніх ожиріння і цукрового діабету – ЦД) в 3 рази вища, ніж у здорових аналогічного віку та статі [7]. Деякі автори вважають, що систолічна АГ є незалежним предиктором НАЖХП та провокує і погіршує розвиток НАСГ [7, 44]. В дослідженнях протилежного напряму поширення АГ становило 37,6 % серед пацієнтів з НАСП та збільшувалось до 46,7 % серед хворих НАСГ [43]. Існує думка, що наявність і розвиток НАЖХП можуть змінювати прогноз у хворих на АГ щодо прогресування печінкової недостатності та підвищення частоти розвитку серцево-судинних ускладнень [6].

Запропонована теорія, що саме ІР та компенсаторна гіперінсулінемія є важливими факторами спільних патогенетичних механізмів розвитку НАЖХП та АГ [7, 26]. Гіперінсулінемія, в свою чергу, стимулює синтез факторів росту (тромбоцитарний, інсуліноподібний, фактор росту фібробластів), що призводить до проліферації гладеньком'язових клітин і фібробластів та, як наслідок, до вазоконстрикції і підвищення артеріального тиску (АТ) [7, 26]. В цих умовах активується синтез ендотеліну (ЕТ), інгібітора тканинного активатора плазміногену-1, до процесу втягуються симпатоадреналова (САС) та ренін-ангіотензин-альдостеронова системи (РААС), підвищується реабсобція натрію в проксимальних і дистальних канальцях нефрону, що створює передумови для формування АГ [7].

Отримано докази того, що АГ, особливо систолічна, є незалежним предиктором неспецифічного портального фіброзу у хворих з НАЖХП [7]. Безумовно, у формуванні процесів фіброгенезу провідну роль відіграє ангіотензин II (АII). Існують припущення, що можливим механізмом реалізації цього ефекту є підвищення утворення профіброгенного цитокіну, що трансформує фактор росту (transforming growth factor) – TGF-β_1, який активує зірчасті клітини. Ангіотензин II виявляє не тільки судинозвужувальну протромбогенну дію, але і здатен індукувати оксидативний стрес. Продукти оксидантного стресу знижують активність оксиду азоту (NO). АII в багатьох випадках виявляє протилежно спрямовану дію щодо NO та нині його вважають антагоністом. У зв'язку з цим дедалі частіше висловлюють думку про необхідність патогенетичної терапії хворих на АГ з коморбідною НАЖХП з включенням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), які блокують ефекти ангіотензину та альдостерону [7, 42].

Зв'язувальною ланкою між патологією печінки, ожирінням та АГ нині розглядають також порушення функції ендотелію [42]. Макрофаги, що накопичуються в жировій тканині, є джерелом локального синтезу цитокіну – тумор-некротичного фактора альфа (TNF-α), який бере участь у формуванні НАЖХП [19]. Хронічне неспецифічне системне запалення обумовлює зниження продукування оксиду азоту (NO) клітинами судинного ендотелію та у подальшому ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД), спричинюючи інвазію ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) в ендотеліоцити та окислення останніх в товщі судинної стінки з формуванням пінистих клітин [25]. Ці реакції знижують пружні властивості артерій та обумовлюють розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД). Ендотелій синусоїдів печінки – високоспеціалізована структура і фенотипово високодиференційована за рахунок фенестацій та відсутності базальної мембрани, що виділяє їх серед інших ендотеліальних клітин. Отримані в експерименті результати вказують, що ураження синусоїдальних ендотеліоцитів є «сторожовим сигналом» прогресування простого стеатозу в неалкогольний стеатогепатит і необхідною передумовою активації куперівських клітин та зірчастих клітин печінки, що у кінцевому результаті обумовлює розвиток й становлення хронічного ураження печінки [37]. Проте зв'язок між ураженням ендотеліоцитів і розвитком НАЖХП залишається ще нез'ясованим. Значення НАЖХП для функціонального стану судинного ендотелію встановлено в огляді 11 досліджень, за результатами якого НАЖХП асоціювалась із зниженням ЕЗВД переважно серед пацієнтів з ожирінням та МС [27].

Отже, у одного хворого у разі супутніх ГХ та НАЖХП, внаслідок різноманітності та певної схожості патогенетичних механізмів, може бути більш тяжкий перебіг захворювань, швидке прогресування з розвитком різних, в першу чергу серцево-судинних ускладнень. Курація коморбідних хворих є важливим питанням практичної медицини. На жаль, нині немає чіткого уявлення про тактику ведення таких пацієнтів, а також рекомендацій з лікування. Саме тому розробка методик патогенетичного лікування хворих з коморбідною патологією з метою підвищення її ефективності, безпечності та запобігання поліпрагмазії потребує подальших досліджень і відпрацювання. Застосовувані у таких хворих препарати повинні позитивно впливати на перебіг супутніх захворювань, бажано на рівні патогенетичних механізмів їх розвитку та прогресування.

Результати досліджень останніх років свідчать про позитивну дію інгібіторів АПФ на стан паренхіми печінки. Показано, що у хворих, які отримували інгібітори АПФ, виявлено нижчий ступінь фіброзу при гістологічному дослідженні печінки та нижчий рівень трансаміназ у плазмі крові. Ці розбіжності можуть бути пов'язані з впливом інгібіторів АПФ на РААС та з ефектами АІІ. Вважають, що саме локальна РААС бере участь в регуляції фіброгенезу в печінці, а також в генезі формування портальної гіпертензії [7, 42]. Значення блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРАІІ) для пригнічення активності фіброгенезу гепатоцитів підтверджено дослідженням F. Oakley та співавт. [38], які вказують, що ангіотензин II підвищує виживання міофібробластів печінки. За даними О. О. Крахмалової [8], комплексна терапія хворих на ГХ у поєднанні з НАЖХП інгібіторами АПФ та бета-адреноблокаторами (БАБ) супроводжується позитивними гемодинамічними змінами, зниженням резистентності судинної стінки, зменшенням жорсткості міокарда і виявляє виражений позитивний вплив на процеси фіброзування печінкової паренхіми.

Статини широко використовують для лікування дисліпідемії при АГ, вони виявляють антипроліферативний, проапоптичний, антиангіогенний, імуномодулюючий і протизапапальний ефекти, знижують ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми [41]. Згідно з результатами досліджень, що передували ухваленню рекомендацій EASL-EASD-EASO [35], статини можна впевнено застосовувати для зниження рівня ХС в ЛПНЩ і зменшення серцево-судинного ризику без будь-якої переваги або шкоди для стану печінки (рівень доказовості В1), проте дані про їх застосування при НАЖХП недостатні та потребують подальшого вивчення.

Існує припущення, що ІР також може бути пов'язана з неповним β-окисленням жирних кислот (ЖК) і подальшим накопиченням частинок ацилкарнітину в різних тканинах, включаючи скелетні м'язи. Разом з тим ІР спричинює підвищене надходження вільних жирних кислот (ВЖК) в печінку, посилюючи їх надлишковий синтез, а також зниження швидкості β-окислення ВЖК в мітохондріях гепатоцитів з порушенням синтезу і секреції ЛПНЩ [16]. Показано, що на фоні збільшення концентрації в сироватці крові коротколанцюгових жирних кислот та ацилкарнітину в 2–3 рази підвищувались маркери оксидативного стресу. «Окислювальний» стрес при НАЖХП виникає в результаті неможливості мітохондріального β-окислення великої кількості ЖК, що містяться в гепатоциті. ВЖК є високоактивним субстратом перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), в процесі якого продукти ПОЛ пошкоджують мембрани печінкових клітин та мітохондрій, активують зірчасті клітини печінки (основні продуценти колагену), а також викликають перехресне зв'язування колагену цитокератинів з формуванням тілець Мелорі та стимулюють хемотаксис нейтрофільних гранулоцитів. В умовах НАСП функціональні можливості мітохондрій виснажуються, вмикається альтернативне мікросомальне окислення ліпідів системою цитохрому Р-450 2Е1, що призводить до утворення вільних радикалів і реактивних форм кисню. «Окислювальний» стрес, який при цьому виникає, підвищує продукування прозапальних агентів з розвитком запальної реакції в печінці – НАСГ [16].

Тому, на думку багатьох вчених, на особливу увагу в терапії НАЖХП заслуговують препарати з антиоксидантними, протекторними та детоксикаційними

ефектами, дія яких спрямована на регрес змін печінки за рахунок зменшення запальноклітинної інфільтрації в портальних трактах і часточках [11, 15–17].

Мельдоній – структурний аналог гамма-бутиробетаїну – попередника карнітину, в якому один з атомів водню заміщений атомом азоту. Мельдоній, пригнічуючи активність гамма-бутиробетаїн-гідроксилази, знижує біосинтез карнітину і пов'язаний з ним транспорт довголанцюгових ЖК через мембрану мітохондрій, запобігаючи накопиченню в клітинах активованих форм недоокислених ЖК – ацилкарнітину та ацилкоензиму А [16, 18]. За результатами C. Aguer та співавт. [21], терапія мельдонієм відновлювала пальмітиніндуковану ІР та супроводжувалась зниженням секреції коротколанцюгових жирних кислот і ацилкарнітину на 25 %. Підвищення стійкості мітохондріальних мембран є ключовим механізмом протизапального ефекту мельдонію [30]. Проте механізм дії мельдонію реалізується не лише завдяки гальмуванню β-окислення ЖК в мітохондріях та стимуляції альтернативного шляху окислення глюкози, але й за рахунок збільшення кількості гамма-бутиробетаїну і його впливу на індукування біосинтезу NO, що, в свою чергу, сприяє вазодилатації, покращанню мікроциркуляції, зменшенню гіпоксії [11, 16, 17]. Таким чином, препарат володіє антиоксидантними, цитопротекторними, в тому числі і ендотеліопротекторними, властивостями, сприяє відновленню балансу між потребою клітин в кисні та його доставкою [11, 16, 17].

При проведенні досліджень доведено гепатопротекторну дію препарату мельдонію Вазонат® і його можна використовувати у хворих з патологією печінки [11, 15–17]. Крім того, мельдоній широко застосовують для підвищення фізичної та розумової працездатності, у складі комплексної терапії хронічних серцево-судинних захворювань (ішемічна хвороба серця – ІХС, серцева недостатність), захворюваннях центральної нервової системи, порушеннях мозкового кровообігу [11, 17]. Проте, незважаючи на тривалий досвід застосування препаратів мельдонію при різних патологічних станах, а також у здорових для підвищення витривалості організму, дані про його використання у хворих з коморбідною патологією СС системи та печінки недостатні і потребують подальшого вивчення та теоретичного обґрунтування. Особливий інтерес в цьому плані викликає можливість зменшити лікарське навантаження на організм, запобігти поліпрагмазії, оскільки препарат мельдонію діє системно та впливає на діяльність всіх клітин організму, запобігаючи їх ушкодженню в умовах гіпоксії й оксидантного стресу.

Мета дослідження – вивчення клінічної ефективності та безпечності препарату мельдонію (Вазонат®, Olain Farm, Латвія) у складі комплексної терапії хворих на ГХ II стадії з коморбідним неалкогольним стеатозом печінки (НАСП).

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Порушення функції ендотелію та жирової тканини, їх зв'язок з функціональним станом печінки та серцево-судинним ремоделюванням та можливості їх корекції у хворих з серцево-судинною патологією», номер державної реєстрації 0113U007670, шифр роботи 14.01.11 – кардіологія і є часткою дисертаційної роботи на тему: «Значення коморбідної неалкогольної жирової хвороби печінки у модифікації перебігу гіпертонічної хвороби та можливості оптимізації медикаментозного лікування».

Матеріали і методи. Перед дослідженням проведено скринінг, ретельний збір скарг та анамнезу, отримано інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні відповідно до етичних норм Хельсинської декларації.

У дослідження ввійшло 72 хворих на ГХ II стадії із супутнім НАСП, 31 (43,1 %) чоловік та 41 (56,9 %) жінка віком від 35 до 69 років, середній вік – (48,4 ± 1,8) року. Тривалість АГ становила (8,3 ± 1,2) року. Залежно від виду призначеної терапії хворих розподілено на дві групи. До I (основної) групи включено 38 хворих, які, крім базисної терапії, приймали препарат мельдоній (Вазонат®, Olain Farm, Латвія) по 1 капсулі (250 мг) 2 рази на день протягом 2 міс. Групу II (порівняння) становили 34 пацієнти, які отримували тільки базисне лікування. Групи порівнянні за віком, статтю, антропометричними та клініко-лабораторними параметрами, складом базисної терапії. Базисне лікування включало адекватну антигіпертензивну терапію

(інгібітори АПФ або БРАП, БАБ, антагоністи кальцію, діуретики) і статини (розувастатин 5–10 мг або аторвастатин 10–20 мг) в дозі, підібраній індивідуально. Всі обстеження проводили до та через 8 тиж після лікування. Контрольну (III) групу становили 20 здорових відповідного віку та статі.

Діагноз ГХ встановлювали після детального обстеження в умовах стаціонару із застосуванням необхідних додаткових методів обстеження, що дозволяло виключити вторинний характер АГ згідно з клінічними рекомендаціями ESH, ESC (2013) та УАК (2013) [13, 34, 39]. Діагноз НАЖХП встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічного обстеження з обов'язковим врахуванням загальноприйнятих лабораторних показників і результатів інструментальних методів [17, 35]. З метою виключення вірусного гепатиту всіх пацієнтів досліджували на маркери і антитіла до вірусного гепатиту В і С (HBV-РНК, HCV-ДНК, HbsAg, анти-HBV IgM, анти-HCV IgM, анти-HCV IgG). В дослідження включали тільки хворих з негативними результатами проведених аналізів. За допомогою УЗД оцінювали розміри, контур, акустичну структуру, ехогенність тканини печінки (TOSHIBA XARIO 100, Японія). Крім рутинних показників, для підтвердження діагнозу НАЖХП хворим на ГХ II стадії додатково проводили біохімічний тест «Fibro Max» (Bio Predictive, Франція), який включав п'ять діагностичних алгоритмів: «Fibro Test», «Acti Test», «Steato Test», «Nash Test» та «Ash Test» [35]. У дослідженні брали участь лише хворі із супутнім НАСП – показник «Steato Test» становив 0,41 од. та його оцінювали в межах S1–S2 (від 6 до 32 % «жирової» інфільтрації печінки) без ознак синдрому цитолізу, біохімічних і структурних змін, властивих НАСГ, фіброзу або алкогольного ураження печінки.

У дослідження не включали хворих на ГХ I та III стадії, із супутньою ІХС, хронічною СН II–III стадії (за М. Д. Стражеском і В. Х. Василенком), III–IV функціонального класу (за NYHA), порушенням серцевого ритму (шлуночкова екстрасистолія високих градацій, фібриляція передсердь), вродженими та набутими вадами серця, супутніми захворюваннями печінки вірусної, алкогольної, автоімунної та іншої етіології, захворюваннями нирок з порушеннями їх функцій, цукровим діабетом, ожирінням III ступеня (ІМТ > 40 кг/м^2), хронічним обструктивним захворюванням легень, дихальною недостатністю, системними захворюваннями сполучної тканини.

Хворих обстежували за індивідуально розробленим протоколом. Усі дослідження проводили через 48 год після відміни попередньої антигіпертензивної терапії вранці натще. Крім того, протягом 48 год до початку обстеження хворі не вживали кави, спиртних напоїв, лікарських засобів, які могли б вплинути на результати досліджуваних показників, дотримували дієти з виключенням продуктів з надмірним вмістом жиру, нітратів та нітритів і знаходились в умовах однакової фізичної активності.

З метою оптимізації базисної терапії для додаткового мембраностабілізуючого, антиоксидантного, антигіпоксичного та протективного ефекту обрано препарат мельдонію Вазонат® (виробництво Olain Farm, Латвія) з декількох причин: 1) його виробництво відбувається згідно з вимогами і правилами Good Manufacturing Practice (GMP); 2) Вазонат® нині єдиний з генеричних форм препарату мельдонію, який пройшов дослідження з біоеквівалентності брендовому препарату мельдонію Мілдронат® (Grindex, Латвія) і доведено його ідентичність. Отже, з точки зору доказової медицини і фармації препарати Вазонат® і Мілдронат® мають однакову ефективність та переносимість [5].

Переносимість призначеного лікування оцінювали таким чином: «відмінно» – побічні явища протягом періоду спостереження не виникали; «добре» – побічні явища, що з'являлись, не викликали потреби у відміні препарату; «незадовільно» – побічні явища вимагали відміни призначеного лікування.

Пацієнти пройшли повне комплексне обстеження з урахуванням скарг і даних анамнезу, який включав сімейний, професійний і соціальний анамнез, наявність психоемоційних стресів, шкідливих звичок, перенесених і супутніх захворювань, аналіз особливостей харчування (зловживання кухонною сіллю, міцним чаєм або

кавою, надмірне споживання тваринних жирів) та фізичної активності. Антропометричні вимірювання проводили за загальноприйнятою методикою.

Артеріальний тиск (АТ) вимірювали відповідно до рекомендацій Українського товариства кардіологів (2013) [13].

Електрокардіографію проводили за стандартною методикою у 12 відведеннях на електрокардіографі «ЮКАРД» (Угорщина).

Вихідний рівень АТ та антигіпертензивний ефект терапії оцінювали за добовим моніторуванням АТ (ДМАТ). Амбулаторне моніторування АТ проводили із застосуванням АВРМ-04 («Mediteh», Угорщина). Показники ДМАТ з визначенням ступеня АГ аналізували згідно з рекомендаціями Європейської спілки кардіологів [4, 39].

Структурно-функціональний стан серця оцінювали за даними ехокардіографії (ехоКГ) в одно- та двомірному режимах з кольоровою, імпульсною та постійнохвильовою допплерографією за допомогою ехокардіографа My Lab 25 (Італія) [29].

Функціональний стан судинного ендотелію вивчали за допомогою допплерографії плечових артерій (вимірювання діаметра артерій, лінійної швидкості кровотоку – ЛШК). Визначали судинно-рухливу і вазодилататорну функції ендотелію при проведенні проб з оклюзією («манжеткова» проба) та з периферійним вазодилататором нітрогліцерином (апарат «Logiq» – 500 МО, лінійний датчик 6,5–13 МГц, США) [24].

Вегетативний статус оцінювали у балах за анкетою-опитувальником, запропонованим А. М. Вейном [3]. Якщо загальна сума балів перевищувала 15, константували синдром вегетативної дисфункції, від 16 до 25 балів – легкого ступеня, від 25 до 35 – середнього ступеня, понад 35 – тяжкого ступеня.

Для оперативної оцінки самопочуття, активності і настрою використовували опитувальник САН (самопочуття, активність, настрій) [10, 11].

Всім обстеженим проводили загальноклінічні дослідження, що включали загальний аналіз крові і сечі, глюкозу крові та біохімічні дослідження: визначення загального білірубіну та його фракцій, активності аланін- (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ) і гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), електролітів (K^+, Na^+), сечовини, креатиніну в сироватці крові, протромбінового індексу, фібриногену. Крім біохімічних методів дослідження, які традиційно проводять пацієнтам із захворюваннями СС системи, нами виконано додаткові біохімічні дослідження, які дозволяють більш повно оцінити стан ліпідного обміну (визначення показників ліпідного спектра і рівня ліпопротеїну (а) – Лп (а) сироватки крові), активність неспецифічного системного запалення (визначення рівнів високочутливого С-реактивного білка – СРБ (hs СРП) та TNF-α сироватки крові), активності жирової тканини (рівень адипонектину сироватки крові) та показників вуглеводного обміну (рівень інсуліну з подальшим розрахунком індексу HOMA).

Рівень загального холестерину (ЗХС), ХС в ЛПВЩ та ТГ визначали спектрофотометричним методом за стандартними наборами реагентів «Холестерин-Ф», «Тригліцериди-Ф», «HDL-холестерин» виробництва «Філісит-Діагностика» (Україна). Рівень ХС в ліпопротеїнах дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за формулою W. Friedwald. Індекс атерогенності (ІА) розраховували як співвідношення кількості ХС в проатерогенних ліпопротеїднах до ХС ЛПВЩ. Рівень Лп (а), TNFα, СРБ, інсуліну та адипонектину визначали методом «сендвіч» – варіанта твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) за наборами реактивів «Human Lp (a) ELISA Kit» (Assaypro, США), «СРБ-ИФА-БЕСТ (надчутливіша)» (А-9002; ЗАТ «Вектор-Бест», Росія), «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (А-8756; ЗАТ «Вектор-Бест», Росія), «Insulin ELISA» («DRG», Німеччина), «Human Adiponectin» («Mediagnost», Німеччина) відповідно на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Ефективність лікування оцінювали на підставі динаміки АТ, а також суб'єктивних скарг хворих: головного болю, запаморочення, загальної слабості, дискомфорту в ділянці правого підребер'я, підвищеної втомлюваності, зниження працездатності, емоційної лабільності, роздратованості, тривоги, порушень сну та

результатів проведення тесту САН (самопочуття, активність, настрій) і визначення симптомів вегетативної дисфункції (ВД).

Статистичні розрахунки проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel, Statistica for Windows 10.0. Порівняння якісних параметрів проводили за критерієм Фішера, порівняння кількісних показників в досліджуваних групах – з використанням критерію Манна – Уїтні. Порівняння величин зв'язаних виборок (до і після лікування) проводили непараметричним методом з використанням критерію Вілкоксона. Критерієм статистичної достовірності отриманих результатів вважали величину $P < 0,05$ [12].

Результати та їх обговорення. Всі пацієнти, які брали участь у дослідженні, завершили його згідно з умовами протоколу. Побічних ефектів від призначеної терапії, які б потребували відміни лікування, не спостерігали.

Хорошого результату лікування АГ через 2 міс (зниження АТ до цільових величин – нижче 140/90 мм рт. ст.) досягнуто у 35 (92,1 %) хворих I групи та у 29 (85,3 %) групи порівняння, задовільний (зниження $АТ_С$ понад 10 % і/або $АТ_Д$ понад 5 %) спостерігали у 3 (7,9 %) хворих I групи та у 5 (14,7 %) – групи порівняння. Слід зазначити, що, крім зниження абсолютних величин $АТ_С$, $АТ_Д$ і пульсового АТ ($АТ_П$) під впливом призначеного лікування спостерігали покращання більшості показників ДМАТ як в I групі, так і в групі порівняння: зменшились «навантаження тиском» і величина підвищення АТ вранці, що сприяло покращанню добового профілю АТ (збільшилась кількість пацієнтів з нормальним профілем АТ – dipper). В I групі, за результатами оцінки ДМАТ, через 8 тиж лікування суттєво зменшилась варіабельність як $АТ_С$, так і $АТ_Д$, що достовірно відрізнялось від показників групи порівняння. Отримані дані досить важливі, тому що підвищення варіабельності АТ не тільки відіграє важливу роль в ураженні органів-мішеней, а й розглядається як прогностично загрозлива ознака щодо розвитку СС ускладнень [4, 39]. Отже, включення до антигіпертензивної терапії мельдонію Вазонату® сприяє не тільки нормалізації величин та профілю АТ, а й зниженню його варіабельності, що може покращувати прогноз пацієнтів з АГ.

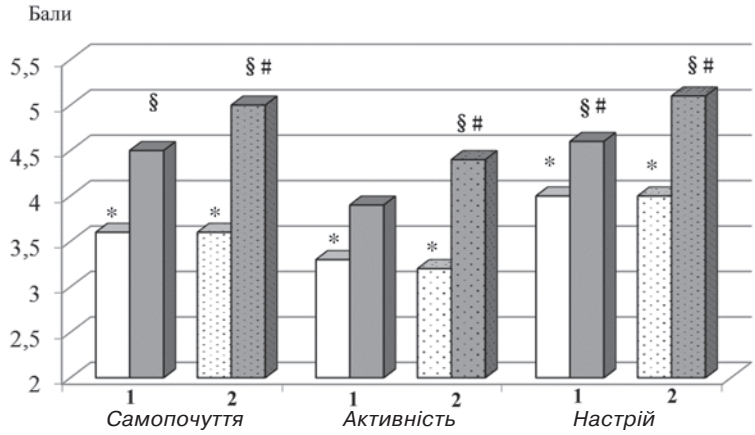

Рис. 1. Стан оперативної оцінки самопочуття, активності і настрою хворих (за опитувальником САН, бали) до та після лікування залежно від варіанта проведеної терапії:

1 – хворі, які отримували базисну терапію; *2* – хворі, які отримували базисну терапію + Вазонат®; □ – до лікування; ■ – після лікування

*Достовірність різниці порівняно з контролем.

§Достовірність різниці Δ, % порівняно з показником до лікування ($P < 0,05$).

#Достовірність різниці між Δ% у групах хворих на ГХ II стадії, поєднану з НАСП, які отримували базисну терапію та базисну терапію з включенням Вазонату® ($P < 0,05$)

Наприкінці терміну спостереження загальний стан хворих обох груп значно покращався. За результатами оперативної оцінки самопочуття, активності і настрою хворих (за опитувальником САН), у пацієнтів обох груп спостерігали сут-

тєве покращання самопочуття та підвищення активності. Слід зазначити, що в групі, яка отримувала додатково Вазонат®, показники оцінки самопочуття і активності не тільки достовірно збільшились щодо стартових значень, але й щодо групи порівняння на 13,9 та 19,3 % відповідно (P < 0,05) (рис. 1). Пацієнти також відмітили поліпшення настрою, проте достовірні зміни за бальною оцінкою (на 27,5 проти 15 %; P < 0,05) визначені тільки у хворих I групи, які додатково приймали Вазонат® (див. рис. 1). Отримані результати збігаються із спостереженнями інших дослідників, які відмічали антиастенічну дію мельдонію та підвищення розумової й фізичної працездатності під його впливом [11, 15–17].

При оцінці вегетативного статусу хворих (за опитувальником А. М. Вейна) на початку спостереження виявлена ВД тяжкого ступеня у хворих обох груп, яка становила 42 (34, 46) бали в I групі та 42 (35, 45) бали в групі порівняння (рис. 2). Наприкінці спостереження визначено значне (P < 0,05) зменшення проявів ВД у пацієнтів обох груп (до середнього ступеня), при цьому у хворих, які приймали Вазонат®, зменшення вегетативного дисбалансу було більш суттєвим – на 40,5 проти 21,4 % в групі порівняння (P < 0,05), що свідчило про позитивний вплив призначеного лікування з включенням мельдонію на діяльність автономної нервової системи (див. рис. 2).

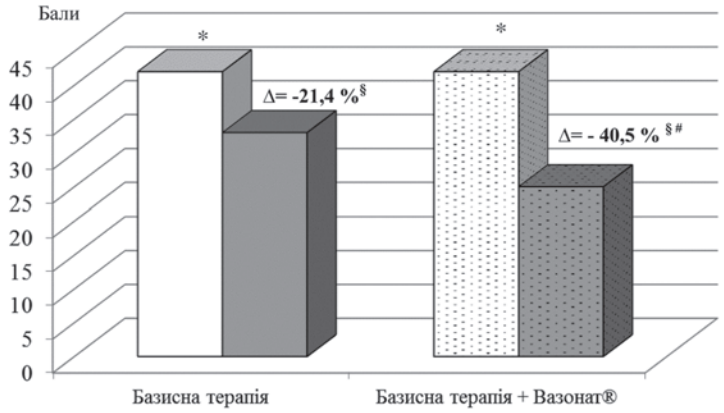

Рис. 2. Стан вегетативної дисфункції до та після лікування (за опитувальником А. М. Вейна, 2003) залежно від варіанта проведеної терапії, бал:
□ – до лікування; ■ – після лікування

* Достовірність різниці порівняно з контролем.
§ Достовірність різниці **Δ, %** порівняно з показником до лікування (P < 0,05).
# Достовірність різниці між Δ % у групах хворих на ГХ II стадії, поєднану з НАСП, які отримували базисну терапію та базисну терапію з включенням Вазонату® (P < 0,05)

При оцінці стану судинно-рухливої функції ендотелію на початку дослідження виявлено суттєві порушення як ЕЗВД, так і ЕНЗВД у хворих обох груп, що свідчило про ендотеліальну дисфункцію з превалюванням вазоконстрикції (табл. 1). Через 2 міс від початку лікування у хворих, які отримували базисну терапію, спостерігали достовірне (P < 0,05) збільшення ЕЗВД та ЕНЗВД на 35,4 і 14,5% відповідно, проте ці показники суттєво відрізнялись від аналогічних в групі контролю. У хворих I групи, які додатково отримували Вазонат® протягом 8 тиж, визначено значне покращання функції ендотелію, що проявлялось у збільшенні ЕЗВД на 68,6 % (P < 0,01), ЕНЗВД – на 45 % (P < 0,01) з відповідним підвищенням величини інтегрального показника ПЕД на 33,3 % (P < 0,01) (див. табл. 1). Слід зазначити, що після проведеного лікування показники ЕЗВД та ЕНЗВД у хворих I групи достовірно не відрізнялись від таких величин контрольної групи. Отже, включення до терапії препарату Вазонат® сприяє нормалізації судинно-рухливої функції ендотелію, що можна пояснити впливом мельдонію на біосинтез оксиду азоту, який, в свою чергу, викликає вазодилатацію та позитивно діє на ендотеліальну функцію [11, 16, 17].

Таблиця 1. **Динаміка показників судинно-рухливої функції ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії із супутнім неалкогольним стеатозом печінки залежно від виду проведеного лікування**

Показник	Базисна терапія (n = 34)				Базисна терапія + Вазонат® (n = 38)				P_3
	до лікування	після лікування	Δ, %	P_1	до лікування	після лікування	Δ, %	P_2	
d1 ППА до проби, мм	4,4 (4,1; 4,8)	4,5 (4,1; 4,8)	+ 2,3	НД	4,4 (4,2; 4,7)	4,6 (4,3; 4,9)	+ 4,5	< 0,05	< 0,05
d2 ППА, мм	4,7 (4,3; 5,3)	4,9 (4,4; 6,1)	+ 4,3	< 0,05	4,6 (4,4; 5,1)	5,2 (4,7; 6,3)	+ 13	< 0,05	< 0,05
ЕЗВД, приріст d, %	6,5* (3,1; 8,4)	8,8* (8,3; 11,6)	+ 35,4	< 0,05	6,7* (3,0; 9,1)	11,3 (9,1; 13,5)	+ 68,6	< 0,01	< 0,05
d3 ППА (нітрогл.), мм	4,8 (4,6; 5,6)	5,1 (4,8; 6,3)	+ 6,3	< 0,05	4,8 (4,5; 5,4)	5,4 (4,8; 6,4)	+ 12,5	< 0,05	< 0,05
ЕНЗВД, приріст d, %	11,7* (8,9; 14,3)	13,4* (11,1; 16,2)	+ 14,5	< 0,05	12* (8,6; 14,1)	17,4 (14,8; 21,2)	+ 45	< 0,01	< 0,05
Показник ПЕД, од.	0,56* (0,35; 0,68)	0,68* (0,5; 0,76)	+ 21,4	< 0,05	0,57* (0,37; 0,65)	0,76 (0,65; 0,82)	+ 33,3	< 0,01	< 0,05

*Достовірність змін щодо контролю (P < 0,05); НД – немає достовірних змін (P > 0,05).
P_1, P_2 – достовірність різниці результатів до і після проведеного лікування, розрахована за парним тестом Вілкоксона.
P_3 – достовірність різниці між динамікою показників в різних групах хворих під впливом проведеного лікування, розрахована за Kruskal – Wallis ANOVA / Median test.

Таблиця 2. **Динаміка показників функціонального стану печінки у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії із супутнім неалкогольним стеатозом печінки залежно від виду проведеного лікування**

Показники	Базисна терапія (n = 34)				Базисна терапія + Вазонат® (n = 38)				P_3
	до лікування	після лікування	Δ, %	P_1	до лікування	після лікування	Δ, %	P_2	
Білірубін загальний, мкмоль/л	17,3 (16,4;18,7)	16,8 (16,3; 18,5)	–2,9	НД	17,1 (16,3; 18,5)	16,7 (16,2; 18,0)	–2,3	НД	НД
Білірубін прямий, мкмоль/л	4,1 (3,3; 4,5)	4 (3,7; 4,4)	–2,4	НД	4 (3,6; 4,5)	3,9 (3,5; 4,4)	–2,5	НД	НД
АлАТ, од./л	6,6 (4,1; 8,6)	6,6 (4,0; 8,4)	–1,5	НД	6,6 (4,0; 8,8)	6,5 (3,8; 8,9)	–1,5	НД	НД
АсАТ, од./л	6,8 (4,4; 9,7)	6,7 (4,2; 9.2)	–1,5	НД	6,6 (4,2; 9,5)	6,5 (4,1; 9,2)	–2,9	НД	НД
ГГТП, од./л	15,9 (11,9; 18,2)	15,8 (11,8; 18,2)	–0,6	НД	16,1 (12,1; 18,4)	16 (12; 18,2)	–0,6	НД	НД
ЛФ, МО/мл	88 (78; 98)	87 (76: 98)	–1,1	НД	88 (76; 98)	87 (76; 98)	–1,1	НД	НД
Фібриноген, г/л	4 (3,6; 4,1)	3,9 (3,4; 4)	–2,4	НД	4,0 (3,6; 4,2)	3,8 (3,2; 3,9)	–4,9	НД	НД
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,3; 5,3)	4,7 (4,3; 5)	–2,1	НД	4,9 (4,4; 5,2)	4,5 (4,1; 4,9)	–4,1	НД	НД

*Достовірність змін щодо контролю (P < 0,05); НД – немає достовірних змін (P > 0,05).
P_1, P_2 – достовірність різниці результатів до і після проведеного лікування, розрахована за парним тестом Вілкоксона.
P_3 – достовірність різниці між динамікою показників в різних групах хворих під впливом проведеного лікування, розрахована за Kruskal – Wallis ANOVA / Median test.

Таблиця 3. **Динаміка показників ліпідного, вуглеводного, жирового обміну та активності системного запалення у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії із супутнім неалкогольним стеатозом печінки залежно від виду проведеного лікування**

Показник	Базисна терапія (n = 34)				Базисна терапія + Вазонат® (n = 38)				P3
	до лікування	після лікування	Δ, %	P_1	до лікування	після лікування	Δ, %	P_2	
ЗХС, ммоль/л	5,65* (5,11; 6,53)	5* (4,64; 5,56)	– 12,8	< 0,0001	5,57* (5,20; 6,81)	4,59 (4,25; 4,87)	– 17,6	< 0,0001	НД
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,68* (3,33; 4,56)	3,24* (2,83; 3,78)	– 14,9	< 0,0001	3,85* (3,28; 4,63)	2,98 (2,36; 3,41)	– 22,6	< 0,0001	< 0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,86* (0,70; 1,10)	0,75* (0,67; 0,95)	– 12,8	< 0,0001	0,88* (0,69; 1,14)	0,71 (0,62; 0,78)	– 19,3	< 0,0001	< 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,98 * (0,89; 1,04)	1,06* (0,97; 1,14)	+ 8,2	< 0,001	0,99* (0,89; 1,06)	1,12 (1,08; 1,26)	+13,1 %	< 0,001	< 0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,92* (1,56; 2,45)	1,67* (1,49; 2,12)	– 13	< 0,0001	1,95* (1,54; 2,53)	1,58 (1,38; 1,74)	– 19	< 0,0001	< 0,05
Індекс атерогенності	4,86* (4,14; 5,65)	4,05* (3,65; 4,52)	– 16,7	< 0,0001	4,77* (4,21; 5,85)	3,44 (2,58; 3,85)	– 27,9	< 0,0001	< 0,05
Лп(а), мкг/мл	171* (128; 220)	165* (121; 216)	– 3,5	НД	168* (122; 215)	159* (121; 210)	– 5,3	= 0,09	НД
hsCPП, мг/мл	14,5* (10,3; 18,6)	12,8* (9,53; 17,8)	– 11,7	< 0,001	13,8* (11,3; 17,5)	10,1* (8,8; 14,2)	– 26,8	< 0,0001	< 0,05
TNFα, пг/мл	4,75* (2,59; 6,9)	4,01* (2,39; 6,26)	– 15,6	< 0,0001	5,08* (2,81; 7,12)	4,00* (2,62; 6,1)	– 24,2	< 0,0001	= 0,001
Адипонектин, мкг/мл	6,35* (5,15; 8,4)	6,45* (5,10; 8,8)	+ 1,6	НД	5,88* (4,74; 7,41)	8,02* (6,1; 8,86)	+36,4	< 0,0001	< 0,0001
Інсулін, мкОД /мл	16,7* (12; 22,7)	16* (12; 19,8)	– 4,2	< 0,05	17,1* (12,3; 23,5)	13,0* (9,3; 16,5)	– 24	< 0,0001	= 0,001
Індекс HOMA, од.	3,54* (2,81; 5,37)	3,38* (2,64; 4,78)	– 4,5	< 0,05	3,27* (2,35; 5,45)	2,43* (2,09; 3,75)	– 25,6	< 0,0001	< 0,05

*Достовірність змін щодо контролю (P < 0,05); НД – немає достовірних змін (P > 0,05).
P_1, P_2 – достовірність різниці результатів до і після проведеного лікування, розрахована за парним тестом Вілкоксона.
P_3 – достовірність різниці між динамікою показників в різних групах хворих під впливом проведеного лікування, розрахована за Kruskal – Wallis ANOVA / Median test.

Враховуючи, що в дослідження включали хворих з коморбідною патологією (ГХ II стадії та супутній стеатоз печінки), ми дослідили стан показників печінкової функції до та після лікування (табл. 2). У жодного хворого, включеного в дане дослідження, біохімічні показники функціонального стану печінки не виходили за межі норми (ознаки стеатогепатиту були критеріями виключення з дослідження). В процесі лікування у пацієнтів I групи та порівняння не спостерігали будь-яких суттєвих змін досліджених показників (див. табл. 2), що свідчить про безпечність призначеної терапії.

Проте, крім показників функції печінки, в процесі дослідження вивчали маркери метаболічного статусу організму: ліпідного, жирового, вуглеводного обміну, активність неспецифічного системного запалення, які відіграють певну роль в прогресуванні стеатозу печінки в стеатогепатит, підвищують загальний серцево-судинний ризик. Враховуючи супутній стеатоз печінки у хворих на ГХ II стадії, стартові дози статинів (розувастатин та аторвастатин) були невисокі: 5–10 мг та 10–20 мг відповідно. Через 2 міс визначено достовірне зниження рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, підвищення ХС ЛПВЩ у хворих обох груп (табл. 3).

Слід зазначити, що ступінь зниження показників ліпідів крові в процесі лікування хворих I групи достовірно (P < 0,05) перевищував аналогічні величини в групі порівняння, що привело до нормалізації не тільки ІА, а й більшості складових ліпідного спектра (рис. 3). Отже, можна дійти висновку, що включення Вазонату® до комбінованої

базисної терапії сприяє нормалізації ліпідного обміну, навіть при відносно низьких дозах статинів. Рівень ліпопротеїду (а) суттєво не змінився у пацієнтів обох груп.

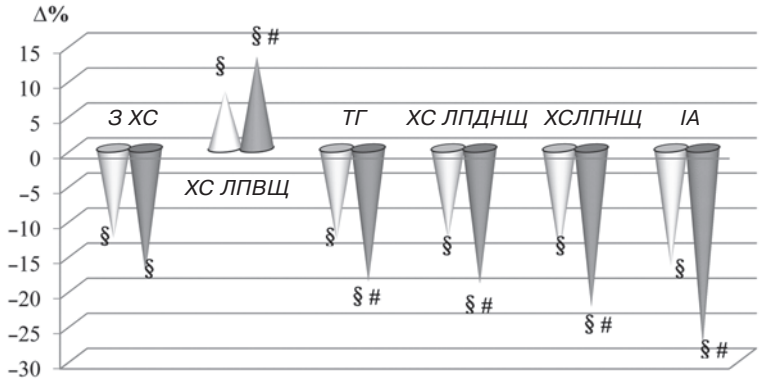

Рис. 3. Динаміка показників ліпідного спектра у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії із супутнім неалкогольним стеатозом печінки залежно від виду проведеного лікування:
□ – базисна терапія; ■ – базисна терапія + Вазонат®

Примітка. **Δ, %** – динаміка показника до та після лікування, %.
§ Достовірність динаміки порівняно з показником до лікування (P < 0,05).
# Достовірність різниці між **Δ%** у групах хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, поєднану з неалкогольним стеатозом печінки, які отримували базисну терапію та базисну терапію з включенням Вазонату® (P < 0,05).

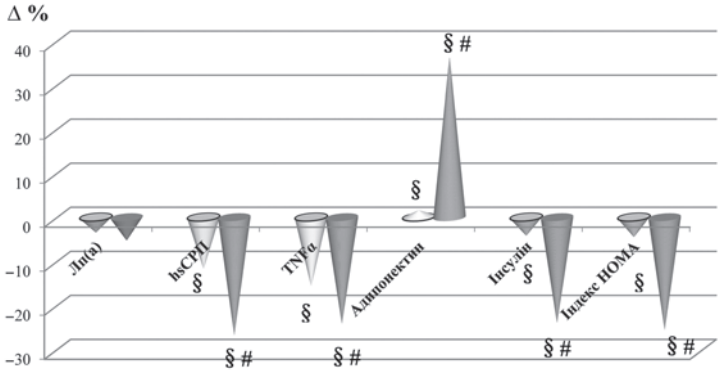

Рис. 4. Динаміка показників метаболічного статусу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії із супутнім неалкогольним стеатозом печінки залежно від виду проведеного лікування:
□ – базисна терапія; ■ – базисна терапія + Вазонат®

Примітка. **Δ%** – динаміка показника до та після лікування, %.
§ Достовірність динаміки порівняно з показником до лікування (P < 0,05).
# Достовірність різниці між **Δ%** у групах хворих на ГХ II стадії у поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки, які отримували базисну терапію та базисну терапію з включенням Вазонату® (P < 0,05).

Паралельно з нормалізацією рівнів ліпідів крові встановлено значне (P < 0,0001) зменшення активності показників неспецифічного системного запалення hsСРП та TNFα у хворих обох груп (див. табл. 3), при цьому ступінь зниження як hsСРП, так і TNFα у пацієнтів, які додатково приймали Вазонат®, достовірно перевищував відповідні значення у хворих, які отримували базисну терапію (рис. 4). Наші результати збігаються з даними інших авторів [11, 16, 17, 30] та свідчать, що додатковий протизапальний ефект мельдонію можливий як за рахунок підвищення стійкості мітохондріальних мембран, так і завдяки додатковій стимуляції вивільнення NO, який також має протизапальну дію. Отже, включення до базисної терапії препарату Вазонат® сприяє додатковому зниженню активності неспецифічного системного запалення, що може гальмувати прогре-

сування стеатозу в стеатогепатит та зменшувати кардіоваскулярний ризик у хворих з АГ.

На початку дослідження у хворих обох груп визначено суттєве зниження рівня адипонектину сироватки крові, що є ознакою метаболічного дисбалансу та останнім часом розглядають як один з патогенетичних механізмів розвитку НАЖХП і підвищення СС ризику (див. табл. 3) [1, 2]. Через 8 тиж від початку терапії у хворих, які додатково приймали Вазонат®, спостерігали значне підвищення рівня адипонектину на 36,4 % ($P < 0,0001$), тоді як в групі порівняння не виявлено особливої динаміки цього маркера обміну жирової тканини (див. табл. 3; див. рис. 4). Можна припустити, що включення мельдонію до комплексної терапії сприяє зменшенню ступеня метаболічних порушень та може запобігати розвитку і прогресуванню стеатозу печінки в стеатогепатит та знизити ризик кардіоваскулярних ускладнень.

В результаті обстеження хворих з коморбідністю ГХ і стеатозу печінки без супутнього цукрового діабету та порушення толерантності до вуглеводів виявлено ІР: індекс HOMA у пацієнтів І групи і порівняння становив 3,27 (2,35; 5,45) од. і 3,54 (2,81; 5,37) од. відповідно, що достовірно відрізнялось від контрольних величин (див. табл. 3). Отримані результати підтверджують припущення деяких вчених, що ІР та гіперінсулінемія можуть спричинити розвиток як АГ, так і НАЖХП як спільний патогенетичний ланцюг [7, 26]. В процесі лікування спостерігали достовірне зниження рівня інсуліну та індексу HOMA у хворих обох груп. Проте слід зазначити, що ступінь зниження цих показників у пацієнтів І групи був суттєво вищим: рівня інсуліну на 24 % проти 4,2 % ($P < 0,001$) й індексу HOMA – на 25,6 % проти 4,5 % ($P < 0,05$) в групі порівняння (див. табл. 3; див. рис. 4). Отримані нами дані підтверджують результати C. Aguer та співавт. [21] і дають підстави дійти висновку, що включення препарату Вазонат® знижує ступінь ІР, а це, в свою чергу, може загальмувати розвиток і прогресування АГ і стеатозу печінки. Такий позитивний вплив на показники вуглеводного обміну можна пояснити механізмом дії мельдонію: за рахунок зменшення потоку довголанцюгових ЖК через мембрани мітохондрій він запобігає утворенню і накопиченню ацилкарнітину, який, в свою чергу, зумовлює розвиток ІР [16, 18, 21]. Проте наведені нами пояснення потребують подальших досліджень і підтверджень.

Отже, проведене дослідження свідчить про значні метаболічні порушення у коморбідних хворих з АГ та супутньою НАЖХП, що може спричинити прогресування існуючих захворювань та погіршувати прогноз захворювання. Призначення комплексної терапії з включенням препарату мельдонію Вазонату® не тільки сприяє нормалізації рівня АТ, зменшенню його варіабельності та відновленню судинно-рухливої функції ендотелію, а й позитивно впливає на більшість показників ліпідного, вуглеводного і жирового обміну, що може до певної міри сприяти відновленню метаболічного статусу, загальмувати розвиток подальших порушень обміну речовин та зменшити серцево-судинний ризик. Завдяки комплексній дії на різні ланки і спільні механізми патогенезу АГ і НАЖХП застосування препарату мельдонію Вазонату® дозволяє оптимізувати загальноприйняту базисну терапію коморбідної патології без додаткового негативного впливу на метаболізм і збільшення поліпрагмазії та супроводжується доброю переносимістю, покращанням самопочуття, активності й настрою хворих.

Висновки. 1. Включення комплексної терапії хворих на ГХ II стадії з коморбідним неалкогольним стеатозом печінки препарату мельдонію Вазонату® сприяє нормалізації не тільки абсолютних величин АТ та більшості показників ДМАТ, а й зменшенню його варіабельності і відновленню нормального добового профілю dipper. 2. У пацієнтів з коморбідними АГ та НАЖХП включення до терапії препарату мельдонію Вазонат® приводить до відновлення судинно-рухливої функції ендотелію як за рахунок ЕЗВД, так і ЕНЗВД. 3. Прийом препарату мельдонію Вазонат® хворими з коморбідністю АГ та неалкогольного стеатозу печінки характеризується добрим сприйняттям лікування, зменшенням клінічних проявів вегетативної дисфункції, покращанням самопочуття, підвищенням активності і нормалізацією настрою. 4. Застосування препарату мельдонію Вазонат® при

поєднанні ГХ II стадії та НАЖХП позитивно впливає на показники метаболічного статусу організму: сприяє нормалізації ліпідного спектра сироватки крові, суттєвому зменшенню активності неспецифічного системного запалення, підвищенню рівня адипонектину сироватки крові та зниженню індексу HOMA без негативного впливу на показники функціонального стану печінки, що свідчить про його ефективність та безпечність.

Таким чином, отримані під час дослідження результати свідчать про доцільність включення до комплексної терапії хворих з коморбідністю АГ та неалкогольним стеатозом печінки ефективного і безпечного препарату мельдонію Вазонат® з метою оптимізації лікування для зменшення темпів прогресування захворювань та покращання прогнозу.

Список літератури

1. *Бабак О. Я., Клименко Н. Н.* Физиологическая и патофизиологическая роль адипонектина в комплексном регулировании обмена веществ и развитии сердечно-сосудистых заболеваний // Укр. терапевт. журн. – 2010. – № 2. – С. 94–100.
2. *Бабак О. Я., Колесникова Е. В., Дубров К. Ю.* Неалкогольный стеатогепатоз – «аккорд» метаболических нарушений // Там же. – 2011. – № 1. – С. 5–11.
3. *Вегетативные* расстройства / Под ред. А. М. Вейна. – М.: Мед. информ. аг-во, 2003. – 752 с.
4. *Дзяк Г. В., Колесник Т. В., Погорецкий Ю. Н.* Суточное мониторирование артериального давления. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.
5. *Зупанец И. А.* Изучение биоэквивалентности: основа доказательной медицины и фармации // Еженедельник Аптека. – 2009. – Вып. 693, № 22. – С. 1–4.
6. *Кобиляк Н. М., Динник О. Б., Кирієнко Д. В.* Сучасні підходи до діагностики та скринінгу метаболічних порушень у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки // Міжнар. ендокринол. журн. – 2015. – Вип. 69, № 5. – С. 89–99.
7. *Колеснікова Е. В.* Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы // Укр. мед. часопис. – 2014. – Вып. 103, № 3. – С. 61–66.
8. *Крахмалова О. О., Козлов О. П.* Оцінка впливу комбінованої терапії карведілолом та лізиноприлом на функціональний стан лівого шлуночка у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні із кардіоваскулярною патологією // Укр. терапевт. журн. – 2013. – № 1. – С. 5–11.
9. *Кузьмінова Н. В., Грібенюк О. В.* Частота виявлення неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з різною масою тіла та її зв'язок з маркерами серцево-судинного ризику // Вісн. укр. мед. стоматол. академії. – 2016. – Т. 16. – Вип. 56, № 4, Ч. 2. – С. 135–142.

1. *Babak O. Ya., Klimenko N. N.* Fiziologicheskaya i patofiziologicheskaya rol' adiponektina v kompleksnom regulirovanii obmena veshchestv i razvitii serdechno-sosudistyih zabolevanij // Ukr. terapevt. zhurn. – 2010. – № 2. – S. 94–100.
2. *Babak O. Ya., Kolesnikova E. V., Dubrov K. Yu.* Nealkogol'nyij steatogepatoz – «akkord» metabolicheskih narushenij // Tam samo. – 2011. – № 1. – S. 5–11.
3. *Vegetativnye* rasstrojstva / Pod red. A. M. Vejna. – M.: Med. inform. ag-vo, 2003. – 752 s.
4. *Dzyak G. V., Kolesnik T. V., Pogoreckij Yu. N.* Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davleniya. – Dnepropetrovsk, 2005. – 200 s.
5. *Zupanec I. A.* Izuchenie bioehkvivalentnosti: osnova dokazatel'noj medicinyi i farmacii // Ezhenedel'nik Apteka. – 2009. – Vyp. 693, № 22. – S. 1–4.
6. *Kobilyak N. M., Dinnik O. B., Kirienko D. V.* Suchasni pidhodi do diagnostiki ta skriningu metabolichnih porushen' u hvorih iz nealkogol'noyu zhirovoyu hvoroboyu pechinki // Mizhnar. endokrinol. zhurn. – 2015. – Vyp. 69. № 5. – S. 89–99.
7. *Kolesnikova E. V.* Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni i arterial'naya gipertenziya: chego my dostigli v ponimanii problemy // Ukr. med. chasopis. – 2014. – Vyp. 103. № 3. – S. 61–66.
8. *Krahmalova O. O., Kozlov O. P.* Ocinka vplivu kombinovanoї terapiї karvedilolom ta lizinoprilom na funkcional'nij stan livogo shlunochka u hvorih na nealkogol'nu zhirovu hvorobu pechinki v poєdnanni iz kardiovaskulyarnoyu patologiєyu // Ukr. terapevt. zhurn. – 2013. – № 1. – S. 5–11.
9. *Kuz'minova N. V., Gribenyuk O. V.* CHastota viyavlennya nealkogol'noї zhirovoї hvorobi pechinki u hvorih na gipertonichnu hvorobu II stadiї z riznoyu masoyu tila ta її zv'yazok z markerami sercevo-sudinnogo riziku // Visn. ukr. med. stomatol. akademiї. – 2016. – T. 16, Vip. 56, № 4, CH. 2. – S. 135–142.

10. *Огнев А. С., Гончаров Ю. Н.* Рабочая книга организационного психолога: Учеб. пособие. – Воронеж: Изд-во Фонда «Центр духовного возрождения Черноземного края», 2000. – 299 с.
11. *Приходько В. Ю., Микропуло И. Р., Кононенко И. Р.* и др. Метаболическая терапия в комплексном лечении пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени // Сімейна медицина. – 2013. – Вып. 49, № 5. – С. 55–62.
12. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
13. *Рекомендації* Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-те видання, виправлене і доповнене. – К.: ППВМБ, 2013. – 80 с.
14. *Скибчик В. А., Войтович М.О.* Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасна діагностика // Гепатологія. – 2015. – № 1. – С. 52–56.
15. *Степанов Ю. М., Шендрик Л. М.* Опыт применения Вазоната® в лечении больных хроническим токсическим гепатитом // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2014. – № 5–6. – С. 121–130.
16. *Фадеенко Г. Д., Колесникова Е. Д.* Возможности комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени с использованием препарата Вазонат® // Мед. перспективи. – 2012. –Т.XVII, № 2. – С. 50–56.
17. *Харченко Н. В., Анохина Г. А., Коруля И. А., Червак И. Н.* Современные возможности метаболической терапии в комплексном лечении пациентов с хроническим токсическим гепатитом // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – Вып. 84, № 4. – С. 41–47.
18. *Черных В. П., Зупанец И. А., Купновицкая И. Г.* Клиническая фармация: Базовый учеб. для студентов высш. фармац. учеб. заведений (фармац. фак.) IV уровня аккредитации; изд. доработ. и доп. – Харьков: Золотые страницы, 2015. – 1056 с.
19. *Чумак А. А., Овсяннікова Л. М., Кубашко А. В., Саркісова Е. О.* Особливості молекулярних механізмів розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки // Укр. мед. часопис. – 2013. – Вип. 98, № 6. – С. 33–39.
20. *Ягмур В. Б.* Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасний погляд на патогенез, діагностику та лікування // Гастроэнтерология. – 2013. – Вип. 49, № 3. – Р. 138–147.

10. *Ognev A. S., Goncharov Yu. N.* Rabochaya kniga organizacionnogo psihologa: Uchebnoe posobie. – Voronezh: Izd-vo Fonda «Centr duhovnogo vozrozhdeniya Chernozemnogo kraya», 2000. – 299 s.
11. *Prihod'ko V. Yu., Mikropulo I. R., Kononenko I. R.* i dr. Metabolicheskaya terapiya v kompleksnom lechenii pacientov s metabolicheskim sindromom i nealkogol'noj zhirovoj bolezn'yu pecheni // Simejna medicina. – 2013. – Vyp. 49, № 5. – S. 55–62.
12. *Rebrova O. Yu.* Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. – M.: MediaSfera, 2006. – 312 s.
13. *Rekomendacii* Ukraïns'koï Asociacii kardiologiv z profilaktiki ta likuvannya arterial'noï gipertenziï: Posibnik do Nacional'noï programi profilaktiki i likuvannya arterial'noï gipertenziï. 4-e vidannya, vipravlene i dopovnene. – K.: PPVMB, 2013. – 80 s.
14. *Skibchik V. A., Vojtovich M. O.* Nealkogol'na zhirova hvoroba pechinki: suchasna diagnostika // Gepatologiya. – 2015. – № 1. – S. 52–56.
15. *Stepanov Yu. M., SHendrik L. M.* Opyt primeneniya Vazonata® v lechenii bol'nyh hronicheskim toksicheskim gepatitom // Lik. sprava=Vracheb. delo. – 2014. – № 5–6. – S. 121–130.
16. *Fadeenko G. D., Kolesnikova E. D.* Vozmozhnosti kompleksnoj terapii nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni s ispol'zovaniem preparata vazonat // Med. Perspektiviyu. – 2012. – T. XVII, № 2. – S. 50–56.
17. *Harchenko N. V., Anohina G. A., Korulya I. A., Chervak I. N.* Sovremennyie vozmozhnosti metabolicheskoj terapii v kompleksnom lechenii pacientov s hronicheskim toksicheskim gepatitom // Suchasna gastroenterologiya. – 2015. – Vyp. 84, № 4. – S. 41–47.
18. *Chernyih V. P., Zupanec I. A., Kupnovickaya I. G.* Klinicheskaya farmaciya: Bazovyij ucheb. dlya studentov vyssh. farmac. ucheb. zavedenij (farmac. fak.) IV urovnya akkreditacii; izd. dorabot. i dop. – Har'kov: Zolotye stranicy, 2015. – 1056 s.
19. *Chumak A. A., Ovsyannikova L. M., Kubashko A. V., Sarkisova E. O.* Osoblivosti molekulyarnih mekhanizmiv rozvitku nealkogol'noï zhirovoï hvorobi pechinki // Ukr. med. chasopis. – 2013. – Vyp. 98, № 6. – S. 33–39.
20. *Yagmur V. B.* Nealkogol'na zhirova hvoroba pechinki: suchasnij poglyad na patogenez, diagnostiku ta likuvannya // Gastroehnterologiya. – 2013. – Vyp. 49, № 3. – P. 138–147.

21. *Aguer Céline, McCoin Colin S., Knotts Trina A.* et al. Acylcarnitines: potential implications for skeletal muscle insulin resistance // The FASEB J. – 2014. – Vol. 29, N1. – P. 36–345.
22. *Athyros V., Tzimalos K., Katsiki N., Doumas M.* Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestation of non-alcoholic fatty liver disease: an up date // World J. of gastroenterology. – 2015. – Vol. 21. – P. 6820–6844.
23. *Balsan G. A., Vieira J. L. da Costa, de Oliveira A. M., Portal V. L.* Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2015. – Vol. 61, N 1. – P. 72–80.
24. *Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M.* et al. Non-invasive detection of endotelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol. 8828, N 340. – P. 1111–1115.
25. *Dogru T., Genc H., Tapan S.* et al. Plasma fetuin-A is associated with endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease // Clin. Endocrinology. – 2013. – Vol. 78. – P. 712–717.
26. *Fallo F., Dalla Pozza A., Sonino N.* et al. Nonalcoholic fatty liver disease, adiponectin and insulin resistance in dipper and nondipper essential hypertensive patients // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26, N 11. – P. 2191–2197.
27. *Fan Y., Wei F., Show Y.* Association of non-alcoholic fatty liver disease with impaired endothelial function by flow-mediated dilation: a meta-analysis // Hepatol. Research. – 2016. – Vol. 46. – P. 165–173.
28. *John E. H., Jussara M. do Carmo, Alexandre A. D.* et al. Obesity-Induced Hypertension Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms // Circ. Res. – 2015. – Vol. 116, N 6. – P. 991–1006. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4363087.
29. *Kindermann M.* How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology // Eur. Heart. J. – 2007. – Vol. 28, N 21. – P. 2686.
30. *Kuka J., Vilskersts R., Cirule H.* et al. The Cardioprotective Effect of Mildronate is Diminished After Co-Treatment With L-Carnitine // J. of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. – 2012. – Vol. 17, N 2. – P. 215–222.
31. *Kuzminova N. V., Gribenyuk O. V., Osovska N. Y., Knyazkova I. I.* Arterial hypertension, obesity and non-alcoholic fatty liver disease: is there any connection? // Arterial Hypertension. – 2016. – Vol. 20. N 4. – P. 216–227. DOI: 10.5603/AH.2016.0025.
32. *Latea L., Negrea S., Bolboaca S.* Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients // Australas. Med. J. – 2013. – Vol. 6, N 6. – P. 325–330.
33. *Lim S., Oh T. J., Koh K. K.* Mechanistic link between nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic disorders // International J. of Cardiology. – 2015. – Vol. 201. – P. 404–414.
34. *Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K.* et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. of Hypertension. – 2013. – Vol. 31, N 7. – P. 1281–1357.
35. *Marchesini G., Day C. P., Dufour J-F.* et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. of Hepatology. – 2016. – Vol. 64. – P. 1388–1402.
36. *Marcucci F.* Cardiovascular risk factors, Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Carotid Artery Intima-Media Thikness in an Adolescent Population in Sourthern Italy // Am. J. of Epidemiology. – 2010. – Vol. 171. – P. 1185–1202.
37. *Miyao M., Kitani H., Ishida T.* et al. Pivotal role of liver sinusoidal endothelial cells in NAFLD/NASH progression // Lab. Invest. – 2015. – Vol. 95, N 10. – 1130–1144.
38. *Oakley F., Teoh V., Ching-A-Sue G.* et al. Angiotensin II Activates I B Kinase Phosphorylation of RelA at Ser536 to Promote Myofibroblast Survival and Liver Fibrosis // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136, N 7. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.081.
39. *O'Brien E., Asmar R., Beilin L.* et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement // J. Hypertension. – 2005. – Vol. 23. – P. 697–701.
40. *Oni E. T., Agatstou A. S., Blaha M. J., Fialkiw J.* A systemic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care // Atherosclerosis. – 2013. – Vol. 230, N 2. – P. 258–267.
41. *Pastori D., Polimeni L., Barattaa F.* The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Digestive and Liver Disease. – 2015. – Vol. 47. – P. 4–11.

42. *Sciacqua A., Perticone M., Miceli S.* et al. Endothelial dysfunction and non-alcoholic liver steatosis in hypertensive patients // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2011. – Vol. 21, N 7. – P. 485–491.
43. *Steffen H., Demir M., Lang S.* et al. High rate of undetected arterial hypertension in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) // J. of Hypertension. – 2010. – Vol. 28. – P. 557.
44. *Tarquini R., Lazzeri C., Boddi M.* et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new challenge for cardiologists // G. Ital. Cardiol. (Rome). – 2010. – Vol. 11, N 9. – P. 660–669.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ВАЗОНАТ® ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ

Н. В. Кузьминова, Е. В. Грибенюк, Н. Ю. Осовская, И. И. Князькова (Винница, Харьков)

Изучали клиническую эффективность и безопасность препарата мельдония Вазонат® в составе комплексной терапии больных гипертонической болезнью II стадии с коморбидным неалкогольным стеатозом печени (НАСП). Под наблюдением находилось 72 больных, средний возраст – (48,4 ± 1,8) года. В зависимости от состава комбинированной терапии больные разделены на две группы: основную (38 больных) и сравнения (34 больных). Больным основной группы в базисную терапию (современные антигипертензивные препараты и статины) включали препарат мельдония Вазонат® по 1 капсуле (250 мг) 2 раза в день в течение 2 мес. Больные группы сравнения получали только базисную терапию. Обследование проводили до и через 2 мес после назначения терапии. Исследование показало, что назначение комплексной терапии с включением препарата мельдония Вазонат® не только способствует нормализации уровня и суточного профиля артериального давления, уменьшению его вариабельности и восстановлению сосудодвигательной функции эндотелия, а и положительно влияет на большинство показателей липидного, углеводного и жирового обмена, может в определённой степени уменьшить развитие дальнейших нарушений обмена веществ и снизить сердечно-сосудистый риск. Благодаря комплексному действию на различные звенья и общие механизмы патогенеза артериальной гипертензии и НАСП применение препарата мельдония Вазонат® позволяет оптимизировать общепринятую базисную терапию, восстановить метаболический статус, сопровождается хорошей переносимостью, улучшением самочувствия, активности и настроения больных.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, коморбидность, препарат мельдония Вазонат®, метаболический статус.

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF VASONATE IN PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY: HYPERTENSIVE DISEASE AND LIVER STEATOSIS

N. V. Kuzminova [1], O. V. Gribenyk [1], N. Y. Osovskaya [1], I. I. Knyazkova [2] (Vinnitsa, Kharkiv)

[1]Vinnitsa National Medical University named by Pirogov; [2]Kharkiv National Medical University

The aim of this study was to study the clinical efficacy and safety of the preparation of meldonium Vazonat® as part of the complex therapy of patients with stage II hypertension with comorbid non-alcoholic fatty liver disease. There were 72 patients under examined, the average age was (48.4 ± 1.8) years. Depending on the composition of the combined therapy, patients were separated into 2 groups: the main (38 patients) and comparisons (34 patients). Patients of the main group to the basic therapy, which consisted of modern antihypertensive drugs and statins, were supplemented with meldonium Vasonate preparation 1 capsule (250 mg) 2 times a day for 2 months. Patient comparison groups received only basic therapy. All the examinations were conducted before the appointment of therapy and after 2 months. The study showed that the appointment of complex therapy with the addition of the drug of meldonium Vasonate® not only promotes normalization of the level and daily profile of arterial pressure, a decrease in its variability and recovery of the vasomotor function of the endothelium, but also positively affects most of the indices of lipid, carbohydrate and fat metabolism, can to a certain extent inhibit the development of further metabolic disorders and reduce cardiovascular risk. Due to the complex action on various links and general mechanisms of the pathogenesis of arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease, the use of meldonium Vazonat® allows optimizing the standart basic therapy, restoring the metabolic status, accompanied by good tolerance, improvement in the well-being, activity and mood of patients.

Key words: arterial hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, liver steatosis, comorbidity, meldonium Vasonat®, metabolic status.