УДК 616.12-005.4:616.36-003.826+615.244:547.93]-036-085
DOI 10.24144 /1998-6475.2024.63.57-63

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Ігнатко Я. Я., Чубірко К. І., Ігнатко О. І., Дербак М. А.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* На сьогодні актуальною є розробка оптимальних схем лікування ІХС у поєднанні з НАЖХП. Одним із можливих методів корекції нейрогуморальних порушень у хворих на ІХС із НАЖХП є включення езетимібу та УДХК до базисної терапії ІХС.

Мета дослідження: вивчити ефективність комплексної терапії із включенням езетимібу та урсодезоксихолевої кислоти у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки.

Матеріали та методи: Під спостереженням перебувало 245 хворих, які знаходилися на лікуванні в КНП «Центральна міська клінічна лікарня» у кардіологічному відділенні з палатами інтенсивної терапії (ІТ) з підтвердженим діагнозом ІХС зі стабільною стенокардією напруження з та без НАЖХП. Для виконання поставленої мети було сформовано 2 групи пацієнтів: група 1 (n=145) - пацієнти з ІХС у поєднанні з НАЖХП та група 2 (n=100) – пацієнти з ІХС без НАЖХП. В залежності від призначеної терапії пацієнти першої групи були розділені на: групу 1а (n=75) – пацієнти з ІХС + неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), які отримували базисну терапію ІХС та езетиміб 10 мг / 1 раз в день та УДХК 15 мг/кг/добу за 2 години до нічного сну, протягом 6 місяців, на тлі рекомендацій щодо модифікації способу життя (зниження маси тіла, гіпокалорійної дієти). А також групу 1б (n=70) – пацієнти з ІХС + НАСГ, які отримували базисну терапію ІХС і тільки УДХК 15 мг/кг/добу за 2 години до нічного сну, протягом 6 місяців, на тлі рекомендацій щодо модифікації способу життя (зниження маси тіла, гіпокалорійної дієти).

Пацієнти групи 2 (n=100) отримували лише базисну терапію ІХС.

Результати досліджень. Призначення комплексної терапії з додаванням езетимібу та урсодесоксихолевої кислоти у пацієнтів на ІХС поєднану з НАЖХП сприяє зниженню проатерогенних фракцій холестерину та покращує функціональний стан печінки протягом 6 місяців лікування. Також у пацієнтів відмічається зниження рівня резистину та підвищення концентрації адипонектину, зменшення рівня асиметричного диметиларгініну, що свідчить про її позитивний вплив на баланс адипоцитокінів та ендотеліальну дисфункцію. Дана терапія нормалізує рівні ФНП-α та достовірного зменшує рівні серопротеїну Р, цитокератину 18 М30 та фетуїну-А при $p < 0,05$.

Висновки. Комплексна терапія із включенням езетимібу та УДКХ у хворих на ІХС поєднану з НАЖХП є більш ефективною у порівнянні з базисною терапією ІХС, оскільки сприяє швидшій нормалізації показників ліпідного обміну, адипоцитокінів та веде до достовірного зменшення дисфункції ендотелію та відновлення функціонального стану печінки.

Ключові слова: ІХС, НАЖХП, комплексна терапія, урсодезоксихолева кислота, езетиміб.

The effect of complex hypolipidemic therapy in combination with ursodeoxycholic acid on the course of coronary heart disease in combination with nonalcoholic fatty liver disease

Ihnatko Ya.Ya., Chubirko K.I., Ihnatko O.I., Derbak M.A.

Abstract. *Introduction.* Currently, the development of optimal schemes for the treatment of NAFLD in combination with coronary heart disease is relevant. Today, the development of optimal schemes for the treatment of coronary heart disease in combination with NAFLD is relevant. One of the possible methods of correcting neurohumoral disorders in patients with coronary heart disease with NAFLD is the inclusion of ezetimibe and ursodeoxycholic acid (UDCA) in the basic therapy of coronary heart disease.

The aim: to study the effectiveness of complex therapy including ezetimibe and ursodeoxycholic acid in patients with coronary heart disease in combination with non-alcoholic fatty liver disease.

Materials and methods: 245 patients who were treated at the «Central City Clinical Hospital» in the cardiology department with intensive care units (ICU) with a confirmed diagnosis of coronary heart disease with stable

angina pectoris with and without NAFLD were under observation. To achieve the aim, 2 groups of patients were formed: group 1 (n=145) - patients with CHD combined with NAFLD and group 2 (n=100) - patients with CHD without NAFLD. Depending on the prescribed therapy, the patients of the first group were divided into: group 1a (n=75) – patients with CHD + nonalcoholic steatohepatitis (NASH), who received the basic therapy of CHD and ezetimibe 10 mg / 1 time per day and UDCA 15 mg/kg /day 2 hours before bedtime, for 6 months, against the background of lifestyle modification recommendations (weight loss, hypocaloric diet). And also group 1b (n=70) – patients with CHD + NASH, who received basic CHD therapy and only UDCA 15 mg/kg/day 2 hours before bedtime, for 6 months, against the background of lifestyle modification recommendations (reduction body weight, hypocaloric diet). The group 2 patients (n=100) received only the basic therapy of CHD.

Results and their discussion. The prescription of complex therapy with the addition of ezetimibe and ursodeoxycholic acid in patients with coronary heart disease combined with NAFLD contributes to the reduction of proatherogenic fractions of cholesterol and improves the functional state of the liver during 6 months of treatment. Also, patients have a decrease in the level of resistin and an increase in the concentration of adiponectin, a decrease in the level of asymmetric dimethylarginine, which indicates its positive effect on the balance of adipocytokines and endothelial dysfunction. This therapy normalizes the levels of TNF-α and significantly reduces the levels of selenium protein P, cytokeratin 18 M30 and fetuin-A at $p < 0.05$.

Conclusion. The complex therapy including ezetimibe and UDCA in patients with CHD combined with NAFLD is more effective compared to basic therapy of CHD, as it contributes to faster normalization of lipid metabolism indicators, adipocytokines and leads to a reliable reduction of endothelial dysfunction and restoration of the functional state of the liver.

Key words: CHD, NAFLD, complex therapy, ursodeoxycholic acid, ezetimibe.

Вступ

Прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) часто пов'язане з наявністю у пацієнтів коморбідних станів, зокрема з патологією гепатобіліарної системи [1]. Неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) вважають незалежним предиктором серцево-судинних захворювань, що відіграє важливу роль у розвитку ІХС [2]. У хворих на ІХС наявність НАЖХП достовірно збільшує прояви ішемії, частоту виникнення шлуночкових порушень ритму, погіршує показники вегетативної регуляції серцевої діяльності та сповільнює їх поліпшення [3].

На сьогодні актуальною є розробка оптимальних схем лікування ІХС у поєднанні з НАЖХП. Для лікування цієї коморбідної патології застосовують статини, що сприяють покращенню прогнозу життя і є важливим у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань [4,5]. Згідно з даними клінічних випробувань щодо їх терапевтичної дії, доведено, що навіть після інтенсивного лікування статинами в пацієнтів зберігається певний залишковий ризик серцево-судинних ускладнень [6]. Цей ризик може бути спричинений ліпідозалежними (високий рівень тригліцеридів (ТГ) і низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ)), а також ліпідонезалежними факторами. За даними клінічних досліджень минулого десятиріччя було доведено здатність езетимібу знижувати рівні ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), що допомагає зменшити кардіоваскулярні ризики. Езетиміб знижує абсорбцію ліпідів ентероцитами тонкого кишечнику, інгібуючи холестеринові транспортні білки. Дослідження на людях показують, що як статини, так і езетиміб, особливо у поєднанні покращують біохімічні та гістологічні маркери НАЖХП [7,8].

При призначенні статинів у частини пацієнтів спостерігається явище "трансамініту", що обумовлене підвищенням печінкових ферментів у крові, внаслідок небажаного впливу статинів на функціональний стан печінки, особливо при розвитку стеатогепатиту [9]. Як доводить ряд досліджень, застосування УДХК, як препарату гепатопротекторної терапії на фоні проведення комплексного базисного лікування, сприяє покращенню стану серцево-судинної системи у хворих на ІХС. У цих пацієнтів спостерігається регрес гіпертрофії та ремоделювання міокарда лівого шлуночка, що особливо важливо при застосуванні статинотерапії і дозволяє проводити тривалу гіполіпідемічну терапію без побічних реакцій. УДХК в комплексній терапії сприяє підвищенню ефективності лікування та покращує функціональний стан печінки, впливаючи на основні патогенетичні ланки хвороби. [10,11].

Мета дослідження

Вивчити ефективність комплексної терапії із включенням езетимібу та урсодезоксихолевої кислоти у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у кардіологічному відділенні з палатами інтенсивної терапії КНП «Центральна міська клінічна лікарня» УМР за згодою хворих, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р. Дослідження схвалене локальною етичною комісією (протокол №7/2 від 16.03.2023), а учасники його ознайомилися і підписали погоджувальний лист, структура якого відповідала офіційно прийнятій.

Критерії залучення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом ІХС з та без НАЖХП, що погодилися на спостереження.

Критерії вилучення хворих з дослідження: алкогольна хвороба чи цироз печінки, автоімунні та вірусні гепатити; декомпенсована серцева недостатність; гострий коронарний синдром або гостре порушення мозкового кровообігу менш ніж за 3 місяці до початку дослідження; природжені або набуті вади серця; системна, онкологічна, автоімунна патологія та рішення хворого припинити участь у дослідженні.

З урахуванням вказаних критеріїв до дослідження залучено 145 хворих з верифікованим діагнозом ІХС стабільна стенокардія напруги ІІ функціональний клас поєднану з НАЖХП та 100 хворих на ІХС без НАЖХП. Чоловіків було 140 (57%), жінок 105 (43%). Середній вік пацієнтів – 55,3±6,3 року. Всі 245 хворих отримували базисну терапію ІХС: ацетилсаліцилова кислота 100 мг 1 × на день, раміприл 2,5 мг 1 × на день, бісопролол 2,5 мг 1 × на день та розувастатин – 20 мг 1 × на день.

Для виконання поставленої мети було сформовано 2 групи пацієнтів: група 1 (n=145) - пацієнти з ІХС у поєднанні з НАЖХП та група 2 (n=100) – пацієнти з ІХС без НАЖХП.

Залежно від призначеної терапії пацієнти першої групи були розділені на: групу 1а (n=75) – пацієнти з ІХС + неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), які отримували базисну терапію ІХС та езетиміб 10 мг / 1 раз в день та УДХК 15 мг/кг/добу за 2 години до нічного сну, протягом 6 місяців, на тлі рекомендацій щодо модифікації способу життя (зниження маси тіла, гіпокалорійної дієти). А також групу 1б (n=70) – пацієнти з ІХС + НАСГ, які отримували базисну терапію ІХС і тільки УДХК 15 мг/кг/добу за 2 години до нічного сну, протягом 6 місяців, на тлі рекомендацій щодо модифікації способу життя (зниження маси тіла, гіпокалорійної дієти). Пацієнти групи 2 (n=100) отримували лише базисну терапію ІХС.

Ефективність проведеного лікування оцінювали за динамікою клінічних та біохімічних показників, специфічних показників стеатозу – селенопротеїну Р і цитокератину 18, фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), адипонектину, резистину, асиметричного диметиларгініну (АДМА), С-реактивного протеїну та фетуїну-А (фет-А). Контрольну групу (n=30, середній вік 56.2±5.1 р.) склали практично здорові особи.

Діагноз ІХС, стабільна стенокардія напруження встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського Товариства кардіологів (2013) та наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 року, за наявністю нападів стенокардії, перенесеним не раніше 6 місяців тому інфарктом міокарда, результатами велоергометрії та коронарографії (стеноз коронарної артерії становив >70%).

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (2014) та адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2012), згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL).

У роботі використано імуноферментний аналіз Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) для визначення рівнів селенопротеїну Р, цитокератину 18, фет-А, ФНП-α, резистину, адипонектину, АДМА відповідно до інструкцій, що додаються до наборів реактивів Diagnostics Biochem Canada та DRG (США). Показники біохімічного аналізу крові – загальний білірубін(ЗБ), активність сироваткових цитолітичних ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), активність холестатичних ферментів лужної фосфатази (ЛФ) та γ-глутамілтранспептидази (ГГТП), показників ліпідного спектру крові (загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), триацилгліцеридів (ТГ), індексу атерогенності (ІА) та С-реактивного протеїну (СРП) проводились у атестованих лабораторіях («Діла»,«Сінево, «АстраДіа»).

Ступінь фіброзу та стеатозу печінки визначали неінвазивним методом діагностики – ФіброМакс, що включає: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест що проводиться компанією BioPredictive (Paris, France) у ко-

мерційних лабораторіях «Діла» та «Сінево». Усім учасникам проводили УЗД органів черевної порожнини. Хворим проведено визначення індексу маси тіла (ІМТ) і за нормальну масу тіла (НМТ) вважали ІМТ 18,5- 24,9 кг/м^2, а ІМТ > 24,9 кг/м^2 розцінювали, як підвищена маса тіла (ПМТ).

Аналіз і обробка результатів здійснювались за допомогою комп'ютерної програми Janovi v. 2.3.28 з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Різницю вважали вірогідною при p<0,05.

Результати досліджень

Під час першого етапу дослідження було проведено аналіз морфологічних змін печінки за показниками неінвазивного методу діагностики ФіброМаксу хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруги, ІІ ФК у поєднанні з НАЖХП та встановлено, що з 145 пацієнтів прогресуючий фіброз печінки (F_{3-4}) мали 56 (38,6%) хворих, помірний (F_{1-2}) – 59 (40,7%), мінімальний (F_{0-1}) – 19 (13,1%), а 11 осіб (7,6%) не мали фіброзу (F_0) (рис. 1).

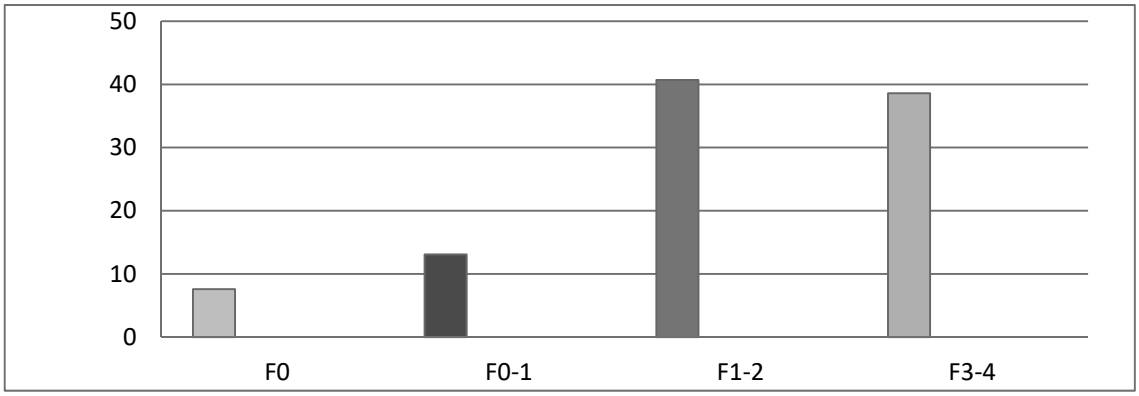

Рис. 1. Стадії фіброзу у пацієнтів на ІХС у поєднанні з НАЖХП.

Для оцінки ефективності терапії хворим було проведено аналіз лабораторних показників, що характеризують функціональний стан печінки до і після призначеної терапії (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка функціональних показників печінки до і після лікування

Показник, одиниці вимірювання (M±m)		Групи		
		1а (n=75)	1б (n=70)	2 (n=100)
АЛТ, Од/л(M±m)	а	52,7±9,0*	51,8±7,3*	27,1±5,4
	б	28,5±3,1 ▪	40,2±5,0 ▪	26,2±5,1
АСТ, Од/л(M±m)	а	48,3±8,1*	47,5±6,1*	21,2±4,2
	б	26,3±3,1 ▪	38,3±5,1 ▪	6,2±1,9
ЛФ, Од/л(M±m)	а	235,5±16,7*	230,5±15,7*	169,7±5,1
	б	192,5±16,7	197,3±16,7	162,5±4,1
ГГТП, Од/л(M±m)	а	56,7±2,3*	51,3±4,3*	35,6±7,4
	б	31,6±2,5 ▪	47,0±2,4 ▪	29,2±5,6
ЗБ ммоль/л (M±m)	а	14,4±2,4	12,3±1,4	13,1±2,1
	б	11,1±3,1 ▪	9,4±2,4	8,9±2,2

*Примітка: а – до лікування, б – після лікування; достовірність різниці: * – порівняно з 2 групою, ▪ – достовірність різниці між показниками після лікування.*

Як показують отримані результати, під впливом проведеного лікування зареєстровано зниження показників некрозапальної активності процесу за рівнями АЛТ, АСТ у хворих 1а і 1б груп з більш виразними змінами у групі 1а. Так рівні АЛТ достовірно знизились

у 2 рази у хворих 1а групи та у 1,2 разу у хворих групи 1б, АСТ у 2 та 1,2 разу, ЛФ у 1,3 і 1,1 разу, ГГТП 1,8 та 1,2 разу відповідно (p<0,05). Як показують отримані результати, кращий ефект від лікування відзначено у хворих групи 1а, що отримували комплексну терапію з додаванням езетимібу та УДХК при p<0,05. Отримані дані ще раз підтверджують позитивний вплив УДХК на функціональний стан печінки у пацієнтів із ІХС поєднаною з НАЖХП і збігаються з результатами інших науковців (Скляров Є.В. та співавт., 2016), які продемонстрували статистично значуще зниження показників ГГТ, АСТ та АЛТ у хворих на НАЖХП, що отримували УДХК [12]. Також наші дані доповнюють дослідження Athyros V. та співавт. (2017) щодо здатності езетимібу впливати на функціональні показники печінки [13].

Аналізуючи показники ліпідного профілю у хворих, встановлено, що призначення комплексної терапії з включенням езетимібу та УДКХ протягом 6-ти місяців сприяла зменшенню проатерогенних ліпідних фракцій. Слід зазначити, що вірогідно значуще зменшення відмічалося у групі 1а, а саме зниження рівня ЗХ у 1,8 разу, ЛПНЩ у 2 рази, ТГ у 2 рази та ІА у 1,6 разу, що є достовірно вищим у порівнянні з групами 1б та 2 при p<0,05 (табл. 2). Отримані результати співпадають з даними інших вчених (Simon T. та співавт., 2018), де доведено достовірне зниження проатерогенних фракцій холестерину при застосуванні езетимібу [14]. Також наші результати збігаються з результатами досліджень виконаними Карпишин Н.В. зі співавт. (2016) щодо позитивного впливу УДХК у пацієнтів із НАЖХП на зниження рівня загального холестерину, ЛПШЩ і триацилгліцеридів [15].

Таблиця 2

Динаміка показників ліпідного профілю до і після лікування

Показник, одиниці вимірювання (M±m)		Групи		
		1а (n=75)	1б (n=70)	2 (n=100)
ЗХ, ммоль/л	а	6,2±2,3*	6,1±1,5	5,2±0,4
	б	3,4±1,6 ▪	5,5±1,8	4,8±1,1
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	а	4,4±1,5*	4,5±2,1	2,8±1,2
	б	2,2±1,2 ▪	3,3±1,9	2,4±1,1
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	а	1,4±0,9*	1,2±0,5	1,5±0,7
	б	1,7±1,1 ▪	1,3±0,4	1,5±0,4
ТГ, ммоль/л	а	2,7±1,8*	3,3±1,3	2,3±1,7
	б	1,4±1,5 ▪	2,1±1,4	1,8±0,6
ІА	а	4,5±1.1*	4,3±1,3	3,9±0,7
	б	2,7±1,1 ▪	3,3±1,2	2,9±1,0

*Примітка: а – до лікування, б – після лікування; достовірність різниці: * – порівняно з 2 групою, ▪ – достовірність різниці між показниками після лікування.*

Аналізуючи динаміку рівнів гормонів жирової тканини у пацієнтів після лікування, встановлено, що у пацієнтів 1а групи спостерігалося статистично достовірне підвищення рівня адипонектину (у 4 рази), співвідношення адипонектину до резистину (у 12 разів) та зниження резистину (у 3 рази) у порівнянні з групами 1б та 2 при p<0,05. Отримані результати узгоджуються з даними інших вчених. Так, за висновками Marchianò S. та співавт. (2022) рівень адипонектину підвищується у пацієнтів, які отримували УДХК, який, зі свого боку, корелював із поліпшенням гістологічного стану печінки [17].

Також комплексна терапія з включенням езетимібу та УДХК мала позитивний вплив на дисфункцію ендотелію та показники запалення, а саме: виявлено достовірне зниження рівня АДМА у 7 разів, СРП у 2,5 разу та ФНП-α у 2,7 разу порівняно з групою 1б та 2 при p<0,05.

Щодо динаміки показників стеатозу, рівня фет-А та лептину було встановлено достовірне зниження селенпротеїну Р у 2,3 разу, циторкератину 18 М30 – у 2,4 разу, фет-А

– у 1,6 разу та лептину – у 2,2 разу у хворих групи 1а, де були додані до базисної терапії УДХК та езетиміб порівняно з групами 1б та 2 при p <0,05.

Таблиця 3

Динаміка рівнів гормонів жирової тканини, показників стеатозу та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів до і після лікування

Показник, одиниці вимірювання (M±m)		Групи		
		1а (n=75)	1б (n=70)	2 (n=100)
Адипонектин, мкг/мл	а	3,67 ±2,7*	3,98 ±2,9*	10,83 ±2,4
	б	12,82 ±2,5 ▪	7,71 ±2,3 ▪	14,45 ±2,2
Резистин, мкг/мл	а	15,4 ±5,8*	16,1 ±5,2*	11,8±3,6
	б	5,1 ±5,2 ▪	9,42±3,1 ▪	6,2±1,9
Адипонектин/резистин	а	0,2 ±0,1*	0,3 ±0,4*	2,1±0,4
	б	2,5 ±0,5 ▪	1,9 ±0,7 ▪	2,1±0,7
Лептин, нг/мл	а	9,4±1,7*	7,5±2,2*	6,3±1,5
	б	4,2±1,1 ▪	5,4±1,3	5,3±1,0
Фет-А, мг/л	а	310,85±*16,03	309,94±21,75*	199,40±14,92
	б	199,40±14,92 ▪	207,3±16,7	182,5±14,1
Селенопротеїн Р, нг/мл	а	4,3±0,3*	4,1±0,2*	2,1±0,3
	б	1,9±1,0 ▪	2,2±0,3	1,9±1,1
Цитокератин 18 М30, Од/л	а	465,5±36,7*	460,5±35,7*	149,7±5,1
	б	192,5±16,7 ▪	240,3±16,7 ▪	142,5±4,1
АДМА, мкмоль/л	а	0,97±0,05*	0,98±0,1	0,16±0,01
	б	0,14±0,03 ▪	0,5±0,08	0,17±0,01
СРП, мг/л	а	5,2±1,8*	5,5±1,9*	3,1±0,8
	б	2,1±0,7	4,4±1,4	1,8±0,6
ФНП-α, пг/мл	а	9,3±1,3*	8,3±1,0	5,2±1,3
	б	3,4±1,1 ▪	6,2±0,9	3,9±1,1

*Примітка: а – до лікування, б – після лікування; достовірність різниці: *– 2 групою, ▪ – достовірність різниці між показниками після лікування.*

Висновки

Комплексна терапія із включенням езетимібу та УДКХ у хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, є більш ефективною порівняно з базисною терапією ІХС, оскільки сприяє швидшій нормалізації показників ліпідного обміну, адипоцитокінів та веде до достовірного зменшення дисфункції ендотелію та відновлення функціонального стану печінки.

Перспективи подальших досліджень: вивчення впливу комплексної терапії з додаванням УДХК та езетимібу на якість життя у пацієнтів із поєднаною патологією.

REFERENCES

1. Tsuhlevych LV. Optymizatsiia rannoho vidnovnoho likuvannia khvorykh na infarkt miokarda ta nealkoholnyi steatohepatyt, yaki perenesly perkutanne koronarne vtruchannia. [dysertatsiia] [Optimization of early restorative treatment of patients with myocardial infarction and non-alcoholic steatohepatitis who underwent percutaneous coronary intervention. [dissertation] Ternopil: Ternopil State Medical University, Ministry of Health of Ukraine]. Ternopil: Ternopilskyi derzhavnyi medychnyi universytet, Ministerstvo Okhorony Zdorovia Ukrainy; 2020. 265 s.

2 Bentsa TM. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky ta sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia: osoblyvosti komorbidnoho perebihu [Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: features of the comorbid course. Medicines of Ukraine]. Liky Ukrainy. 2020;(1 (237)):44–7.
3. Arya S, Deshpande H, Belwal S, Sharma P, Sadana P, Rahman F et al. Association between cardiac dysfunction, arrhythmias and chronic liver diseases: A Narrative Review. Trends Anaesth Crit Care. 2020;32:4–12.
4. Fox KAA, Metra M, Morais J, Atar D. The myth of 'stable'coronary artery disease. Nat Rev Cardiol. 2020;17(1):9–21.
5. Ferraro R, Latina JM, Alfaddagh A, Michos ED, Blaha MJ, Jones SR et al. Evaluation and management of patients with stable angina: beyond the ischemia paradigm: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;76(19):2252–66.
6. Kwon RJ, Cho YH, Park EJ, Lee Y, Lee SR, Choi JI et al. Effect of Combination Therapy with Ezetimibe and Statins versus Statin Monotherapy on Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicina (B Aires). 2023;59(11):1980-91.
7. Li H, Xu X, Lu L, Sun R, Guo Q, Chen Q et al. The comparative impact among different intensive statins and combination therapies with niacin/ezetimibe on carotid intima-media thickness: A systematic review, traditional meta-analysis, and network meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Pharmacol. 2021;77:1133–45.
8. Stone PH, Libby P, Boden WE. Fundamental pathobiology of coronary atherosclerosis and clinical implications for chronic ischemic heart disease management—the plaque hypothesis: a narrative review. JAMA Cardiol. 2023;8(2):192–201.
9. Stepanov YuM, Salenko AV. Pleiotropni efekty ursodezoksykholevoi kysloty [Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid.Gasrtoenterologia]. Hastroenterolohiia. 2021;55(2):115–21.
10. Gubergrits NB, Byelyayeva N V, Mozhyna TL, Lukashevich GM, Fomenko PG. Effect of ursodeoxycholic acid on lipid metabolism: through the prism of evidence from 2019. Her Pancreat Club. 2020;46(1):83–8.
11. Gubergrits NB, Byelyayeva N V, Mozhyna TL, Lukashevich GM, Fomenko PG. Possibilities of modern drug correction of metabolic syndrome: the role of bile acids. Her Pancreat Club. 2020;47(2):100–6.
12. Skliarov YeIa, Karpyshyn NV. Lipidnyi spektr krovi ta riven leptynu u patsiientiv z IKhS u poiednanni z NAZhKhP pry likuvanni atorvastatynom [Blood lipid spectrum and leptin level in patients with CAD combined with NAFLD treated with atorvastatin. Archive of clinical medicine]. Arkhiv klinichnoi medytsyny. 2016;(2):36–9.
13. Athyros VG, Alexandrides TK, Bilianou H, Cholongitas E, Doumas M, Ganotakis ES et al. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement. Metabolism. 2017;71:17–32.
14. Simon TG, Corey KE, Cannon CP, Blazing M, Park J-G, O'Donoghue ML et al. The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe. Int J Cardiol. 2018;270:245–52.
15. Karpyshyn NV. Vplyv kombinovanoi terapii atorvastatynom ta ursodezoksykholevoiu kyslotoiu na perebih ishemichnoi khvoroby sertsia u poiednanni z nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky ta ozhyrinniam [Effect of combination therapy with atorvastatin and ursodeoxycholic acid on the course of coronary heart disease in association with nonalcoholic fatty liver disease and obesity. Galician Medical Herald]. Halytskyi likarskyi visnyk. 2016;23(4):28–30.
16. Lebensztejn DM, Flisiak-Jackiewicz M, Białokoz-Kalinowska I, Bobrus-Chociej A, Kowalska I. Hepatokines and non-alcoholic fatty liver disease. Acta Biochim Pol. 2016;63(3):459–67.
17. Panera N, Della Corte C, Crudele A, Stronati L, Nobili V, Alisi A. Recent advances in understanding the role of adipocytokines during non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis and their link with hepatokines. Expert Rev Gastroenterol \& Hepatol. 2016;10(3):393–403.
18. Marchianò S, Biagioli M, Morretta E, Di Giorgio C, Roselli R, Bordoni M et al. Combinatorial therapy with BAR502 and UDCA resets FXR and GPBAR1 signaling and reverses liver histopathology in a model of NASH. Sci Rep. 2023;13(1):1602-09.

Отримано 22.03.2024 р.