

КОРЕКЦІЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України (м. Запоріжжя)

ryndina30@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР «Метаболічна терапія дисфункції міокарда та корекція судинної ендотеліальної функції у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією», № державної реєстрації 0115U001772.

Вступ. У хворих на ревматоїдний артрит (РА) артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найбільш розповсюджених факторів ризику серцево-судинних захворювань, що асоціюється з несприятливим прогнозом [1,2]. Поєднання захворювань суттєво взаємообтяжують перебіг кожного. Хронічний запальний процес призводить до порушення функціонального стану ендотелію, корелює з активністю захворювання [3]. Тому надзвичайно важливою є своєчасна діагностика та корекція процесів ендотеліальної дисфункції у хворих на РА в поєднанні з АГ. Оцінка ендотеліальної функції базується на визначенні ряду біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів, серед яких важливими є асиметричний диметиларгінін (АДМА) та метаболіти оксиду азоту ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$). АДМА це метильоване похідне амінокислоти L-аргеніна, має здатність конкурентного гальмування NO-синтетази, що призводить до зменшення утворення оксиду азоту (NO) [4]. Підвищений рівень АДМА асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань [5,6]. Зниження рівнів метаболітів NO вказує на дефіцит NO-залежної функції ендотелію [7].

Мета дослідження: дослідити ендотеліальну функцію у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією та оцінити клінічну ефективність диференційованої метаболічної терапії з включенням мельдонію, та L-аргініну аспартату на прояви ендотеліальної дисфункції.

Об'єкт і методи дослідження. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: особи обох статей у віці від 45 до 65 років включно; наявність встановленого діагнозу АГ II стадії; наявність встановленого діагнозу РА, який розвився після дебюту АГ (для пацієнтів основної групи); інформована згода пацієнтів для подальшого спостереження; стабільно підібрана базисна терапія РА (незмінна не менш 6 місяців до моменту включення) для хворих основної групи.

Критеріями виключення хворих з дослідження були: встановлений діагноз ішемічної хвороби серця; ГХ III стадії; вторинні форми АГ; клінічні ознаки серцевої недостатності II Б – III ст., гемодинамічно значущі порушення ритму та вади серця; цукровий діабет та гіпотиреоз; порушення функції нирок ШКФ < 60 мл/хв./1,73 м; ожиріння 3-4 ступенів; онкологічні захворювання; попередня терапія мельдонієм, L-аргініном, аторвастатином, раміприлом та амлодипіном до моменту включення в дослідження (в найближчі 6 місяців).

До основної першої групи (I групи) увійшли 93 пацієнта з АГ II стадії в поєднанні з РА, з них 15 (16,13 %) чоловіків та 78 (83,87 %) жінок. З АГ 1 ступеня 63 пацієнта, та з АГ 2 ступеня 30 пацієнтів. Середній вік 56 (51; 61) років. Активність за шкалою DAS 28 4,64 (4,24; 4,88) відповідала середній активності процесу. До другої групи II групи увійшли 45 пацієнтів з АГ II стадії з них 10 (20 %) чоловіків та 36 (80 %) жінок. Середній вік 56 (54; 59) років. З АГ 1 ступеня 30 пацієнтів, та з АГ 2 ступеня 15 пацієнтів. До контрольної третьої групи (III групи) увійшли 31 практично здорова особа, 7 (22,6 %) чоловіків та 24 (77,4 %) жінки. Середній вік 54 (51; 58) роки. Групи були відповідні за віком та гендерною ознакою ($p = 0,16$).

З метою оцінки функції ендотелію судин використовували реографічну модифікацію проби з реактивною гіперемією на плечовій артерії. Нормою вважається приріст кровотоку на 10 % і більше. Менше значення приросту показників ЕЗВД, або відсутність динаміки розцінювали як патологічну реакцію. Концентрацію АДМА в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного методу з використанням набору реагентів «ADMA Xpress ELISA Kit» ЗАТ «БиохимМак». Метод визначення кінцевих стабільних метаболітів оксиду азоту в крові базувався на відновленні нітратів до нітритів з визначенням останніх в реакції з реактивом Гріса.

При проведенні лікувальних заходів спиралися на протоколи МОЗ України наказом від 11.04.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної, третинної допомоги та медичної реабілітації хворих на ревматоїдний артрит» [8]; рекомендаціями Асоціації ревматологів України та ACR/ EULAR 2010 року. При проведенні лікування та діагностики АГ спиралися на протоколи згідно з Наказом № 384 від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії», рекомендаціями Української асоціації кардіологів та ESC 2018 року.

Усі пацієнти I групи отримували базисну терапію лікування РА: 83 (89,25 %) пацієнта метотрексат («Метотрекат Оріон» ORION Pharma, Фінляндія) в дозі 10 (10; 15) мг на тиждень та 10 (10,75 %) пацієнтів приймали Лефлюномід («Лефлютаб» Медак ГмБХ, Німеччина) в дозі 20 мг на добу. Глюкокортикоїди приймали 79 пацієнтів (84,95 %), медіана дози за метилпреднізолоном 6 (6; 8) мг. Також усім пацієнтам I групи була призначена гіпотензивна терапія: раміприл («Рамізес» Фармак, Україна) 10 мг на добу, амлодипін («Амлодипін КРКА» KRKA, Словенія) 5 (5; 10) мг на добу, гіполіпідемічна терапія аторвастатин («Аторіс» KRKA, Словенія) 20 мг на добу, та диференційована метаболічна терапія з використанням Мельдонію («Мілдронат» Grindex, Литва) та L-аргініну аспартату («Тівортин» Юрія Фарм, Україна).

Статистичну обробку здійснювали на персональному комп'ютері з використанням пакета програм PSpP (version 0.10.2, GNU Project, 1998-2016) і Apache OpenOffice (version 4.1, ліцензії GNU GPL). Дані представлені у вигляді медіани та міжквартильного діапазону Me (Q25 ; Q75). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значимості (p) нижче 0,05. Для оцінки динаміки показників під впливом проведеної терапії, розраховували Δ % індивідуально для кожного пацієнта, обчислюючи в подальшому Me (Q25 ; Q75). Взаємозв'язок двох ознак оцінювали за результатами кореляційного аналізу. При параметричному розподілі використовували метод Пірсона (r), а при розподілі, відмінному від нормального, застосовували метод рангової кореляції по Спірмену (R).

Результати дослідження та їх обговорення. При проведенні дослідження вазомоторної функції ендотелію, було встановлено, що хворі основної групи на АГ в поєднанні з РА характеризувалися найбільш низьким показником ЕЗВД. Медіана показника ЕЗВД 7,58 (3,68; 11,59) % у хворих на АГ в поєднанні з РА була достовірно нижче на 26,26 % в порівнянні з медіаною показника ЕЗВД 10,28 (7,69; 14,02) % хворих на АГ (p = 0,008). В групі хворих на АГ в поєднанні з РА у 13 (13,98 %) пацієнтів була виявлена патологічна реакція судинної стінки у вигляді вазоспазму після проби з реактивною гіперемією, у 52 (55,91 %) пацієнтів показник ЕЗВД був < 10 %, та у 28 (30,11 %) пацієнтів показник ЕЗВД був > 10 %. В групі хворих на АГ у 2 (4,44 %) пацієнтів була патологічна реакція судинної стінки у вигляді вазоспазму, у 19 (42,22 %) пацієнтів показник ЕЗВД був < 10 %, та у 24 (53,33 %) пацієнтів показник ЕЗВД був > 10 %. В групі практично здорових осіб патологічної реакції судинної стінки не зафіксовано, показник ЕЗВД був > 10 %. Медіана показника сумарних метаболітів азоту (NO₃ + NO₂) в групі хворих на АГ в поєднанні з РА 15 (12,5; 18) мкмоль/л була достовірно нижче на 11,76 % в порівнянні з показником групи хворих на ГХ 17 (15; 20) мкмоль/л (p = 0,02). Медіана показника NO₃ 9 (8; 11) мкмоль/л в групі хворих на АГ в поєднанні з РА була достовірно нижче на 25 % в порівнянні з показником групи хворих на АГ 12 (10; 14) мкмоль/л (p < 0,001). Достовірної різниці між показниками NO₂ в групах хворих на АГ в поєднанні з РА та хворих на АГ не виявлено (p = 0,81). Медіана показника АДМА 0,78 (0,68; 0,88) μмоль/л в групі хворих на АГ в поєднанні з РА була достовірно вище на 21,79 % в порівнянні з медіаною показника хворих на АГ 0,61 (0,58; 0,64) μмоль/л (p < 0,01). Дані представлені в **таблиці 1**.

Відзначались достовірні зворотні кореляційні зв'язки між показниками сумарних метаболітів азоту та АДМА R=- 0,82 (p < 0,01), показниками ЕЗВД та АДМА R= - 0,79 (p < 0,01).

Таблиця 1 – Показники ендотеліальної функції у обстежених осіб (Me [25; 75], n = 163)

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на ГХ + РА (n=93)	Хворі на ГХ (n=45)	Практично здорові особи (n=31)	p-рівень
	1	2	3	
ЕЗВД, %	7,58 [3,68; 11,59]	10,28 [7,69; 14,02]	25,23 [20,63; 27,83]	p ₁₋₂ = 0,008 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001
NO _x , мкмоль/л	15 [12,5; 18]	17 [15; 20]	22 [22; 24]	p ₁₋₂ = 0,02 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001
NO ₂ , мкмоль/л	5,5 [4,5; 7]	5 [5; 6]	8 [6; 10]	p ₁₋₂ = 0,81 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001
NO ₃ , мкмоль/л	9 [8; 11]	12 [10; 14]	15 [13; 16]	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,003 p ₁₋₃ < 0,001
АДМА, μмоль/л	0,78 [0,68; 0,88]	0,61 [0,58; 0,64]	0,53 [0,50; 0,59]	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,03 p ₁₋₃ < 0,001

Показники ендотеліальної функції у хворих на АГ в поєднанні з РА були проаналізовані в залежності від ступеня АГ. Між підгрупами пацієнтів з РА в поєднанні з АГ 1 ступеня (n = 63) та 2 ступеня (n = 30) відмічалась достовірна різниця по усім показникам. Медіана показника ЕЗВД в підгрупі хворих з РА в поєднанні з АГ 2 ступеня 2,26 (-3,8; 3,68) % була в 4,2 рази нижче в порівнянні з показником підгрупи пацієнтів з РА та ГХ 1 ступеня 9,6 [7,4; 14,05] % (p < 0,001). В підгрупі пацієнтів з РА та АГ 2 ступеня у 12 (40 %) пацієнтів відмічалась патологічна реакція судинної стінки у вигляді вазоспазму після проби з реактивною гіперемією і у 18 (60 %) пацієнтів показник ЕЗВД був < 10 %. В підгрупі пацієнтів з РА та АГ 1 ступеня патологічна реакція судинної стінки у вигляді вазоспазму після проби з реактивною гіперемією відмічалась у одного пацієнта (1,59 %), у 34 (53,97 %) пацієнтів показник ЕЗВД був < 10% та у 28 (44,44 %) пацієнтів показник ЕЗВД був > 10 %. Медіана показника сумарних метаболітів азоту в підгрупі хворих з РА та АГ 2 ступеня NO_x 12,15 (11; 13) мкмоль/л була на 28,63 % нижче в порівнянні з медіаною показника NO_x 17 (14; 19) мкмоль/л підгрупи пацієнтів з РА та ГХ 1 ступеня (p < 0,001). Медіани показників NO₂ 4,5 [3,5; 5] мкмоль/л та NO₃ 8 [7,2; 8,5] мкмоль/л в підгрупі пацієнтів з РА та АГ 2 ступеня були також достовірно нижчі на 30,77 % та 23,81 % відповідно, в порівнянні з медіанами показників NO₂ 6,5 (5; 7,5) мкмоль/л та NO₃ 10,5 (8,5; 13) мкмоль/л підгрупи пацієнтів з РА та АГ 1 ступеня (p < 0,001). Медіана показника концентрації АДМА в підгрупі пацієнтів з РА та АГ 2 ступеня 0,981 (0,88; 1,21) μмоль/л була на 27,22 % вища в порівнянні з медіаною показника АДМА 0,714 (0,66; 0,78) підгрупи пацієнтів з РА та АГ 1 ступеня (p < 0,001).

Для проведення диференційованої метаболічної терапії хворі I групи були розділені на три підгрупи по 31 пацієнту, які були порівняні за віком, рівнем артеріального тиску, активністю за шкалою DAS 28, показниками сумарних метаболітів азоту, показниками ЕЗВД та АДМА. Пацієнти першої підгрупи на фоні комплексної терапії додатково отримували мельдоній в дозі 500 мг на добу протягом трьох місяців, пацієнти другої підгрупи L-аргініну аспартат в дозі 6 г на добу протягом трьох місяців, та пацієнти третьої

Таблиця 2 – Динаміка ЕЗВД у хворих на АГ в поєднанні з РА під впливом лікування з включенням диференційованої метаболічної терапії

ЕЗВД, показник	Підгрупи спостереження						р-рівень
	Мельдоній (n= 31) n (%)		L – аргініна аспартат (n= 31) n (%)		Без метаболічної терапії (n= 31) n (%)		
	1	2	3	4	5	6	
	До	Через 3 міс.	До	Через 3 міс.	До	Через 3 міс.	
Патологічний вазоспазм	4 (12,9%)	0	5 (16,1%)	0	4 (12,9%)	2 (6,5%)	$p_{до} = 0,98$ $p_{1-2 після} = 1$ $p_{2-3 після} < 0,05$ $p_{1-3 після} < 0,05$
ЕЗВД < 10%	16 (51,6%)	7 (22,6%)	17 (54,8%)	4 (12,9%)	17 (54,8%)	8 (25,8%)	$p_{до} = 0,97$ $p_{1-2 після} < 0,05$ $p_{2-3 після} < 0,05$ $p_{1-3 після} = 0,8$
ЕЗВД > 10%	11 (35,5%)	24 (77,4%)	9 (29%)	27 (87,1%)	10 (32,3%)	21 (67,8%)	$p_{до} = 0,87$ $p_{1-2 після} < 0,05$ $p_{2-3 після} < 0,05$ $p_{1-3 після} < 0,05$

підгрупи не отримували додаткової метаболічної терапії.

До початку лікування в першій підгрупі хворих ЕЗВД 7,41 (4,05; 13,83) %, патологічна реакція судин у вигляді вазоспазму після проведення проби з реактивною гіперемією відмічалась у 4 (12,9 %) пацієнтів, показник ЕЗВД < 10 % у 16 (51,61 %) пацієнтів, та показник ЕЗВД > 10 % у 11 (35,5 %) пацієнтів. В другій підгрупі хворих ЕЗВД 7,9 (4,43; 11,59) %, патологічний спазм судин відмічався у 5 (16,13 %) пацієнтів, показник ЕЗВД < 10 % у 17 (54,84 %) пацієнтів, показник ЕЗВД > 10 % у 9 (29 %) пацієнтів. В третій підгрупі хворих ЕЗВД 8,0 (3,68; 10,72) %, патологічний спазм судин відмічався у 4 (12,9 %) пацієнтів, показник ЕЗВД < 10 % у 17 (54,84 %), показник ЕЗВД > 10 % у 10 (32,3 %) пацієнтів. В усіх трьох підгрупах медіана показника ЕЗВД < 10 %, що свідчить про виражену ендотеліальну дисфункцію, порушення здатності ендотелію адекватно реагувати на стимулюючі фактори. На фоні проведеного лікування в першій підгрупі хворих, які отримували мельдоній відмічалось покращення показників ЕФ, показник ЕЗВД 14,77 (10,17; 23,56) % достовірно збільшився $\Delta_1 = 49,7\%$ ($p < 0,01$). Патологічної реакції судин у вигляді вазоспазму не відмічалось, показник ЕЗВД < 10% був у 7 (22,58 %) пацієнтів та показник ЕЗВД > 10 % у 24 (77,42 %) пацієнтів. Нормалізація ендотеліальної функції відбулась у 13 (41,9 %) пацієнтів ($p < 0,05$). В другій підгрупі пацієнтів, які отримували L-аргініну аспартат, на фоні проведеного лікування відмічалась найбільш виражена позитивна динаміка, показник ЕЗВД 16,24 (12,42; 27,18) % достовірно збільшився $\Delta_2 = 52,76\%$ ($p < 0,01$). Патологічний спазм судин після проби з реактивною гіперемією не визначався, показник ЕЗВД < 10 % був у 4 (12,9%) пацієнтів та показник ЕЗВД > 10 % був у 27 (87,1 %) пацієнтів. Нормалізація ендотеліальної функції відбулась у 18 (58,1 %) пацієнтів ($p < 0,05$). В третій підгрупі хворих, які не отримували метаболічної терапії, після проведеного лікування показник ЕЗВД 12,46 (8,72; 16,11) % збільшився $\Delta_3 = 30,1\%$ ($p < 0,01$). Патологічна реакція судин у вигляді вазоспазму відмічалась у 2 (6,45 %) пацієнтів, показник ЕЗВД < 10 % був у 8 (25,8 %) пацієнтів, та показник ЕЗВД > 10 % був у 21 (67,75 %). Нормалізація ЕФ відбулась

у 11 (35,5 %) пацієнтів ($p < 0,05$). Медіана показника ЕЗВД в підгрупі пацієнтів які приймали L – аргініну аспартат була достовірно вище на 9,1 % в порівнянні з медіаною показника ЕЗВД підгрупи пацієнтів, які приймали мельдоній, та на 23,3 % вище в порівнянні з показником підгрупи без метаболічної терапії ($p < 0,05$). Результати динаміки ЕЗВД у хворих на АГ в поєднанні з РА представлені в **таблиці 2**.

На фоні проведеного лікування в першій, другій та третій підгрупах пацієнтів відмічалось достовірне збільшення показників сумарних метаболітів азоту $\Delta_1 = 29,58\%$, $\Delta_2 = 31,92\%$ та $\Delta_3 = 22,32\%$ відповідно ($p < 0,01$). Медіана показника NO_x в другій підгрупі пацієнтів які отримували L- аргініна аспартат 24,1 (19,8; 24) мкмоль/л була достовірно

вище на 12,03% в порівнянні з медіаною показника NO_x 21,2 (19,1; 23) мкмоль/л першої підгрупи пацієнтів, які отримували мельдоній, та на 17,84 % третьої підгрупи пацієнтів без метаболічної терапії 19,8 (17,5; 21) мкмоль/л ($p < 0,05$). Відмічалось достовірне збільшення показника NO_2 на фоні лікування в першій підгрупі $\Delta_1 = 28,57\%$, в другій підгрупі $\Delta_2 = 29,4\%$, та в третій підгрупі пацієнтів $\Delta_3 = 21,54\%$ ($p < 0,01$). Медіани показників NO_2 в першій підгрупі 8,1 (7; 9,5) мкмоль/л та другій підгрупі пацієнтів 8,5 (7,5; 9) мкмоль/л були достовірно вищі на 7,4 % та 11,8 % відповідно, в порівнянні з медіаною показника NO_2 третьої підгрупи пацієнтів без метаболічної терапії 7,5 (6,1; 8) мкмоль/л ($p < 0,05$). Медіана показника NO_3 14,5 (12,5; 15) мкмоль/л підгрупи пацієнтів які отримували L- аргініна аспартат була достовірно вище на 12,4 % медіани показника NO_3 підгрупи пацієнтів які отримували мельдоній 12,7 (12; 14,1) мкмоль/л та на 15,2 % медіани показника NO_3 підгрупи пацієнтів без метаболічної терапії 12,3 (11; 13,5) мкмоль/л ($p < 0,05$). Достовірне зменшення показників АДМА на фоні проведеного лікування відзначалось в усіх трьох підгрупах, найбільш виражена динаміка в підгрупі пацієнтів, які додатково отримували L – аргініна аспартат АДМА 0,63 (0,612; 0,731) мкмоль/л $\Delta_2 = -15,08\%$ ($p < 0,01$), в підгрупі пацієнтів які отримували мілдронат $\Delta_1 = -10,6\%$ ($p < 0,01$), та в підгрупі пацієнтів без метаболічної терапії $\Delta_3 = -5,44\%$ ($p < 0,01$). Медіана показника АДМА підгрупи хворих які отримували L-аргініну аспартат була достовірно нижче на 8,4 % в порівнянні з медіаною АДМА підгрупи пацієнтів які отримували мельдоній 0,69 (0,62; 0,79) мкмоль/л ($p = 0,04$), та на 13,4 % в порівнянні з медіаною АДМА підгрупи пацієнтів без метаболічної терапії 0,73 (0,64; 0,85) мкмоль/л ($p = 0,03$). Результати представлені в **таблиці 3**.

Висновки

1. У хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом відзначалась більш виражена ендотеліальна дисфункція, медіана показника сумарних метаболітів азоту 15 (12,5; 18) мкмоль/л була нижче на 11,76 % проти медіани показника групи хворих на артеріальну гіпертензію 17

(15; 20) мкмоль/л, а медіана показника АДМА 0,78 (0,68; 0,88) μмоль/л була достовірно вище на 21,79 % проти АДМА 0,61 (0,58; 0,64) μмоль/л групи хворих на АГ ($p < 0,01$). Встановлені достовірні зворотні кореляційні зв'язки між показниками сумарних метаболітів азоту та АДМА $R = -0,82$ ($p < 0,01$), показниками ЕЗВД та АДМА $R = -0,79$ ($p < 0,01$).

2. На фоні прийому L-аргініну аспартату відзначалось достовірно більш виражене покращення ендотеліальної функції, медіана показника ЕЗВД 16,24 (12,42; 27,18) % була достовірно вище на 9,1 % проти ЕЗВД 14,77 (10,17; 23,56) % підгрупи пацієнтів, які приймала мельдоній, та на 23,3 % проти ЕЗВД 12,46 (8,72; 16,11) % підгрупи пацієнтів без метаболічної терапії ($p < 0,05$).

3. В підгрупі пацієнтів, які отримували L-аргініну аспартат медіана показника сумарних метаболітів азоту 24,1 (19,8; 24) мкмоль/л була достовірно вище на 12,03% проти 21,2 (19,1; 23) мкмоль/л підгрупи які отримували мельдоній, та на 17,84 % вище проти 19,8 (17,5; 21) мкмоль/л підгрупи пацієнтів без метаболічної терапії ($p < 0,05$). Медіана показника АДМА 0,63 [0,61; 0,73] μмоль/л підгрупи хворих які отримували L-аргініна аспартат була достовірно нижче на 8,4 %

Таблиця 3 – Динаміка показників ендотеліальної функції у хворих на АГ в поєднанні з РА під впливом лікування з включенням диференційованої метаболічної терапії (Me [25 ;75], n=93)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження						p-рівень
	Мельдоній		L – аргініна аспартат		Без метаболічної терапії		
	1		2		3		
	До	Через 3 міс.	До	Через 3 міс.	До	Через 3 міс.	
NO _x , мкмоль/л	14,5 [12; 19]	21,2 [19,1; 23] *	15,8 [12,5; 18]	24,1 [19,8; 24] *	15 [13; 18]	19,8 [17,5; 21] *	p _{до} = 1,0 p _{1-2 після} = 0,04 p _{2-3 після} = 0,001 p _{1-3 після} = 0,02
NO ₂ , мкмоль/л	5,0 [4; 7]	8,1 [7; 9,5] *	6 [4,8; 7]	8,5 [7,5; 9] *	5,3 [4,1; 7]	7,5 [6,1; 8] *	p _{до} = 0,93 p _{1-2 після} = 0,72 p _{2-3 після} = 0,004 p _{1-3 після} = 0,04
NO ₃ , мкмоль/л	9 [8; 11,3]	12,7 [12; 14,1] *	9 [8; 11]	14,5 [12,5; 15] *	9 [7,4; 11]	12,3 [11; 13,5] *	p _{до} = 1,0 p _{1-2 після} = 0,04 p _{2-3 після} = 0,01 p _{1-3 після} = 0,17
АДМА, μмоль/л	0,77 [0,68; 0,93]	0,69 [0,62; 0,79] *	0,78 [0,68; 0,88]	0,632 [0,61; 0,73] *	0,78 [0,68; 0,85]	0,73 [0,64; 0,85] *	p _{до} = 1,0 p _{1-2 після} = 0,04 p _{2-3 після} = 0,03 p _{1-3 після} = 0,84

Примітка. * достовірна різниця між показниками $p < 0,05$.

проти АДМА 0,69 (0,62; 0,79) μмоль/л підгрупи пацієнтів які приймали мельдоній, та на 13,4 % нижче проти показників підгрупи пацієнтів без метаболічної терапії АДМА 0,73 (0,64; 0,85) μмоль/л ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень полягають в удосконаленні схеми лікування хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом з включенням додаткової метаболічної терапії, враховуючи достовірно більш виражені процеси ураження ендотеліальної функції при поєднанні патологій.

Література

- Braun J, Krüger K, Manger B. Cardiovascular Comorbidity in Inflammatory Rheumatological Conditions. Clin Geriatr Med. 2017;114:197-203.
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). Ann Rheum Dis. 2014;73:62-8.
- Hadi H, Carr S, Suwaidi J. Endothelial Dysfunction: Cardiovascular Risk Factors, Therapy, and Outcome. Vascular Health and Risk Management. 2015;1(3):183-98.
- Sibal L, Agarwal SC, Home PD, Boger RH. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. Curr Cardiol Rev. 2010;6:82-90.
- Şentürk T, Yılmaz N, Sargin G. Relationship between asymmetric dimethylarginine and endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. Eur J Rheumatol. 2016;3:106-8.
- Manuela F, Lucchino B, Conti F. Asymmetric Dimethyl Arginine as a Biomarker of Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. Hindawi Mediators of Inflammation. [Internet]. 2018. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/3897295>
- Berezin AYe. Rol' endotelial'noy disfunktsii v razvitii kardiovaskulyarnykh zabolevaniy: perspektivy farmakologicheskoy korektsii donatorami oksida azota. Ukrainskiy medichniy chasopis. 2015;5:50-4. [in Russian].
- Revmatoidniy artrит adaptovana klinichna nastanova zasnovana na dokazah: MOZ Ukraini № 263 vid 11.04.2014 r. [Internet]. Dostupno: www.moz.gov.ua [in Ukrainian].

КОРЕКЦІЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

Фуштей І. М., Сідь Є. В., Риндіна Н. Г.

Резюме. Мета дослідження: дослідити ендотеліальну функцію у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією та оцінити клінічну ефективність диференційованої метаболічної терапії з включенням мельдонію, та L-аргініну аспартату на прояви ендотеліальної дисфункції.

Об'єкт і методи дослідження. Було обстежено 93 пацієнта з артеріальною гіпертензією II стадії (1 та 2 ступеня) в поєднанні з ревматоїдним артритом, середній вік 56 (51; 61) років, активність за шкалою DAS 28 4,64 (4,24; 4,88) балів, та 45 пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії (1 та 2 ступеня), середній вік 54 (51; 58) роки. З метою дослідження ендотеліальної функції використовували реографічну модифікацію проби з реактивною гіперемією на плечовій артерії, визначали концентрацію АДМА та кінцевих стабільних метаболітів оксиду азоту (NO₂ + NO₃) в сироватці крові на початку дослідження, та через три місяці. Пацієнти з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом отримували раміприл 10 мг на добу, амлодипін 5 (5; 10) мг

на добу, аторвастатин 20 мг на добу, базисну терапію лікування ревматоїдного артриту, та диференційовану метаболічну терапію з включенням мельдонію, та L-аргініну аспартату.

Висновки. У хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом медіана показника сумарних метаболітів азоту 15 (12,5; 18) мкмоль/л була нижче на 11,76 % проти медіани показника групи хворих на артеріальну гіпертензію 17 (15; 20) мкмоль/л, а медіана показника АДМА 0,78 (0,68; 0,88) моль/л була достовірно вище на 21,79 % проти АДМА 0,61 (0,58; 0,64) моль/л групи хворих на АГ ($p < 0,01$). Встановлені достовірні зворотні кореляційні зв'язки між показниками сумарних метаболітів азоту та АДМА $R = -0,82$ ($p < 0,01$), показниками ЕЗВД та АДМА $R = -0,79$ ($p < 0,01$). На фоні прийому L – аргініну аспартату медіана показника ЕЗВД 16,24 (12,42; 27,18) % була достовірно вище на 9,1 % проти ЕЗВД 14,77 (10,17; 23,56) % підгрупи пацієнтів, які приймала мельдоній, та на 23,3 % проти ЕЗВД 12,46 (8,72; 16,11) % підгрупи пацієнтів без метаболічної терапії ($p < 0,05$), а медіана показника сумарних метаболітів азоту 24,1 (19,8; 24) мкмоль/л була достовірно вище на 12,03 % проти 21,2 (19,1; 23) мкмоль/л підгрупи які отримували мельдоній, та на 17,84 % вище проти 19,8 (17,5; 21) мкмоль/л підгрупи пацієнтів без метаболічної терапії ($p < 0,05$). Медіана показника АДМА 0,63 [0,61; 0,73] моль/л підгрупи хворих які отримували L-аргініна аспартат була достовірно нижче на 8,4 % проти АДМА 0,69 (0,62; 0,79) моль/л підгрупи пацієнтів які приймали мельдоній, та на 13,4% нижче проти показників підгрупи пацієнтів без метаболічної терапії АДМА 0,73 (0,64; 0,85) моль/л ($p < 0,05$).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит, ендотеліальна дисфункція, метаболічна терапія.

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Фуштей И. М., Сидь Е. В., Рындина Н. Г.

Резюме. Цель исследования: изучить эндотелиальную функцию у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией и оценить клиническую эффективность дифференцированной метаболической терапии с включением мельдония, и L-аргинина аспартата на проявления эндотелиальной дисфункции.

Объект и методы исследования. Было обследовано 93 пациента с артериальной гипертензией II стадии (1 и 2 степени) в сочетании с ревматоидным артритом, средний возраст 56 (51; 61) лет, активность по шкале DAS 28 4,64 (4,24; 4,88) баллов, и 45 пациентов с артериальной гипертензией II стадии (1 и 2 степени), средний возраст 54 (51; 58) года. С целью исследования эндотелиальной функции использовали реографическую модификацию пробы с реактивной гиперемией на плечевой артерии, определяли концентрацию АДМА и конечных стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови в начале исследования, и через три месяца. Пациенты с артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом получали рамиприл 10 мг в сутки, амлодипин 5 (5, 10) мг в сутки, аторвастатин 20 мг, базисную терапию лечения ревматоидного артрита, и дифференцированную метаболическую терапию с включением мельдония, и L- аргинина аспартата.

Выводы. У больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом медіана показателя суммарных метаболитов азота 15 (12,5; 18) мкмоль/л была ниже на 11,76 % в сравнении с медианой показателя группы больных артериальной гипертензией 17 (15, 20) мкмоль/л, а медиана показателя АДМА 0,78 (0,68; 0,88) мкмоль/л была достоверно выше на 21,79 % в сравнении с АДМА 0,61 (0,58; 0,64) мкмоль/л группы больных артериальной гипертензией ($p < 0,01$). Установлены достоверные обратные корреляционные связи между показателями суммарных метаболитов азота и АДМА $R = -0,82$ ($p < 0,01$), показателями ЭЗВД и АДМА $R = -0,79$ ($p < 0,01$). На фоне приема L – аргинина аспартата медиана показателя ЭЗВД 16,24 (12,42; 27,18) % была достоверно выше на 9,1% в сравнении с ЭЗВД 14,77 (10,17; 23,56) % подгруппы пациентов, принимала мельдоний, и на 23,3 % по сравнению с ЭЗВД 12,46 (8,72; 16,11) % подгруппы пациентов без метаболической терапии ($p < 0,05$), а медиана показателя суммарных метаболитов азота 24,1 (19,8, 24) мкмоль/л была достоверно выше на 12,03 % по сравнению с 21,2 (19,1; 23) мкмоль/л подгруппы получавших мельдоний, и на 17,84 % выше в сравнении с 19,8 (17,5; 21) мкмоль/л подгруппы пациентов без метаболической терапии ($p < 0,05$). Медиана показателя АДМА 0,63 [0,61; 0,73] мкмоль/л подгруппы больных получавших L- аргинина аспартат была достоверно ниже на 8,4 % в сравнении с АДМА 0,69 (0,62; 0,79) мкмоль/л подгруппы пациентов принимавших мельдоний, и на 13,4% ниже в сравнении с показателями подгруппы пациентов без метаболической терапии АДМА 0,73 (0,64; 0,85) моль/л ($p < 0,05$).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, эндотелиальная дисфункция, метаболическая терапия.

CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Fushtey I. M., Sid' E. V., Ryndina N. G.

Abstract. The aim of the study was to investigate endothelial function in patients with arterial hypertension with rheumatoid arthritis and to evaluate the clinical efficacy of metabolic therapy using meldonium, and L-arginine aspartate for endothelial dysfunction.

Object and research methods: 93 patients with arterial hypertension II stage (grades 1 and 2) with rheumatoid arthritis were studied, mean age 56 (51; 61) years, activity on the DAS 28 scale 4,64 (4,24; 4,88) points, and 45 patients with arterial hypertension II stage (grades 1 and 2), mean age 54 (51; 58) years. To study the endothelial function, a teste with reactive hyperemia on the brachial artery was used, the concentration of ADMA and the final stable metabolites of nitric oxide in the serum were determined at the beginning of the study, and three months

later. All patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis were taking ramipril 10 mg per day, amlodipine 5 (5; 10) mg per day, atorvastatin 20 mg, basic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis and metabolic therapy which includes meldonium, and L-arginine aspartate.

Conclusions. In patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis, the median of the total nitrogen metabolites 15 (12,5; 18) $\mu\text{mol/l}$ was lower by 11,76 % compared to the median of patients with arterial hypertension 17 (15, 20) $\mu\text{mol/l}$ and the ADMA median 0,78 (0,68; 0,88) $\mu\text{mol/l}$ was higher by 21,79 % compared to the ADMA 0,61 (0,58; 0,64) $\mu\text{mol/l}$ of patients with arterial hypertension ($p < 0,01$). Inverse correlations were established between the indicators of total nitrogen metabolites and ADMA $R = -0,82$ ($p < 0,01$), the values of endothelium-dependent vasodilation and ADMA $R = -0,79$ ($p < 0,01$). In patients who took L – arginine aspartate the median of the endothelium-dependent vasodilation index 16,24 (12,42; 27,18) % was significantly higher by 9,1 % compared with the endothelium-dependent vasodilation index 14,77 (10,17; 23,56) % patients who took meldonium, and by 23,3 % higher compared with endothelium-dependent vasodilation index 12,46 (8,72; 16,11) % of patients without metabolic therapy ($p < 0,05$). The median of the total nitrogen metabolites 24,1 (19,8, 24) $\mu\text{mol/l}$ was significantly higher by 12,03 % compared with 21,2 (19,1; 23) $\mu\text{mol/l}$ of patients receiving meldonium, and by 17,84 % higher compared to 19,8 (17,5; 21) $\mu\text{mol/l}$ in patients without metabolic therapy ($p < 0,05$). The median of the total nitrogen metabolites of patients who took L – arginine aspartate 24,1 (19,8; 24) $\mu\text{mol/l}$ was significantly higher by 12,03 % compared with the median of patients who took meldonium 21,2 (19,1 23) $\mu\text{mol/l}$ and by 17,84 % higher compared of patients without metabolic therapy 19,8 (17,5; 21) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$). ADMA median in patients who took L-arginine aspartate 0,63 [0,61; 0,73] $\mu\text{mol/l}$ was significantly lower by 8,4% compared with the median of patients who took Meldonium 0,69 (0,62; 0,79) $\mu\text{mol/l}$ and by 13,4 % lower compared with the median of patients without metabolic therapy ADMA 0,73 (0,64; 0,85) mmol/l ($p < 0,05$).

Key words: arterial hypertension, rheumatoid arthritis, endothelial dysfunction metabolic therapy.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.
Стаття надійшла 12.12.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-221-226

УДК 616.125–008.313–085: 615.273

Ханюков А. А., Сапожниченко Л. В., *Мелещик Л. В., **Балабан Ю. С.

ПРИМЕНЕНИЕ РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия

Министерства здравоохранения Украины» (г. Днепр)

*Коммунальное предприятие «Днепропетровский областной центр
кардиологии и кардиохирургии» ДОС» (г. Днепр)

**Коммунальное некоммерческое предприятие «Специализированная медико-санитарная
часть» Энергодарского городского совета Запорожской области (г. Энергодар)

s.lyuda@i.ua

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Работа является фрагментом НИР кафедры «Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца в сочетании с коморбидными состояниями», № государственной регистрации 0117U004729, срок выполнения 01.2017-12.2020.

Вступление. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца, встречающимся у 1-2% населения. Одним из самых действенных методов восстановления синусового ритма является электрическая кардиоверсия. Частота положительного результата электроимпульсной терапии колеблется в пределах от 70 до 96% даже у пациентов с длительно персистирующей ФП [1]. Как электрическая, так и медикаментозная кардиоверсия у больных с ФП сопровождается увеличением риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО), прежде всего ишемического инсульта. Для предотвращения возможных ТЭО целесообразно назначение антикоагулянтов на протяжении 3-4 недель до и после кардиоверсии. По результатам проспективного исследования X-VerT (eXplore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events

in patients with non-valvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion) ривароксабан оказался таким же эффективным и безопасным, как и варфарин у пациентов, перенесших кардиоверсию. В исследовании было включено 1504 пациента в соотношении ривароксабан / варфарин – 2 / 1. ТЭО имели место у 5 пациентов из 978 в группе ривароксабана и у 5 пациентов из 492 в группе варфарина, что составляет 0,51% и 1,02% соответственно. Кровотечения имели место у 6 пациентов (0,6%) в группе ривароксабана и у 4 пациентов (0,8%) в группе варфарина. Таким образом, ривароксабан показал себя эффективной и безопасной альтернативой антагонистов витамина «К» при кардиоверсии [2].

Приверженность к лечению – один из факторов, влияющих на эффективность антикоагулянтной терапии, значимость которого нельзя недооценивать, особенно у больных с ФП, которые нуждаются в длительном приёме антикоагулянтов. В этой связи не вызывает сомнений и представляется весьма актуальной необходимость объективной оценки приверженности к лечению [3].

Цель исследования: оценить эффективность, безопасность и комплаентность использования ривароксабана для профилактики тромбоэмболических осложнений во время и после электроимпульсной