© Ташкенбаєва Е.Н., 2009

УДК: 616.12-005.4-085.22]-06:616.153.857

ВПЛИВ АЛОПУРИНОЛУ І ГЕПА-МЕРЦ НА РІВЕНЬ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ І NO ПРИ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Ташкенбаєва Е.Н.

Самаркандська філія Республіканського наукового центру екстреної медичної допомоги, м.Самарканд, Республіка Узбекистан

РЕЗЮМЕ: у дослідженнях на 73 хворих у віці 38 до 65 років (середній вік (55,6±4,8 року) з діагнозом ІХС зі стабільною стенокардією І-ІІ функціонального класу встановлено, що Алопуринол і більшою мірою Гепа-Мерц при їх призначенні в загальноприйняту стандартну терапію знижують рівень в крові сечової кислоти, підвищують швидкість клубочкової фільтрації і її екскрецію з сечею. Гепа-Мерц більшою мірою сприяє збільшенню в мембранах еритроцитів рівня основних, стабільних метаболітів оксиду азоту, активність ендотеліальної NO-синтетази, знижує експресію НАДФН-залежної нітратредуктази, рівня пероксинітриту, ніж препарат алопуринол. Виявлена чітка кореляційна залежність між зниженням в крові сечової кислоти і позитивними змінами в мембранах еритроцитів показників, що характеризують полягання в них системи оксид азоту. На підставі отриманих даних робиться висновок про необхідність включення в комплекс традиційної терапії, для корекції гіперурикемії препаратів алопуринол і/або Гепа-Мерц.

Ключові слова: алопуринол**,** Гепа-Мерц, метаболічний синдром, ішемічна хвороба серця

Вступ. У даний час розгорнулася широка дискусія про важливість прихованої форми гіперурикемії (ГУ) в патогенезі серцево-судинних захворювань (ССЗ) [5, 9]. Виявлений взаємозв'язок ГУ з розвитком атеросклерозу і артеріальної гіпертензії (АГ) [1]. При ГУ ризик серцево-судинної патології зростає на 22 % і є прогностично грізнішим предиктором серцево-судинних ускладнень (ССУ), ніж підвищення артеріального тиску на 10 мм.рт.ст. [12]. ГУ є постійним супутником атеросклерозу і метаболічного синдрому (МС) [2, 8]. При цих захворюваннях частота інсулінорезистентності (ІР) і гіперінсулінемії досягає від 76 до 95 %, а ознаки ІР – гіперліпідемії і гіпертригліцеридемії – у 60 % хворих з ГУ [15].

Останніми роками в клінічних дослідженнях встановлений прямий вплив ГУ на судинний ендотелій з індукцією його генералізованої дисфункції, що пояснює механізм участі сечової кислоти (СК) в кардіоренальних взаємодіях і прогресі ССЗ [13], це обґрунтовує включати в комплекс лікувальних заходів препаратів регулюючих рівень СК в організмі хворих з ССЗ. Разом з тим, як показують дані літератури, як у вітчизняному, так і в зарубіжному друці цьому питанню відводиться недостатня увага.

У зв'язку з цим **метою дослідження** була оцінка рівня СК у функціональному взаємозв'язку з NO в крові, при терапії хворих ІХС з призначенням алопуринолу і Гепа-Мерц.

Матеріали і методи. У дослідження включені 73 хворі (41 чоловік і 32 жінки) у віці від 38 до 65 років (середній вік 55,6±4,8 року) з діагнозом ІХС із стабільною стенокардією (СС) ІІ-ІІІ функціонального класу. Діагноз СС встановлювали на підставі загальноприйнятих критеріїв: наявність нападів у грудній клітці у спокої і при фізичному навантаженні, даних ЕКГ, доплер – ЕХОКГ.

Критеріями винятку з дослідження є: ознаки недостатності кровообігу (ІІІ-IV ФК по критеріях NYHA, ІІІ ФК Стражесько-Василенко); важка стадія АГ (діастолічне АТ вище 110 мм.рт.ст.); онкологічні захворювання; загострення хронічних захворювань в період спостережень (бронхіт, пневмонія, хронічна патологія печінки, нирок, ревматичні захворюванні, цукровий діабет І типу та ін.).

Для діагностики МС використовували критерії експертів Освітньої програми США по холестерину (Adult Treatment Panel III, 2001), рекомендовані до використання Європейським і Всеросійським суспільствами кардіологів за наявності 3 з 5 нижче перерахованих критеріїв: коло талії більше 88 см для жінок і 102 см для чоловіків, гіпертригліцеридемія більше 1,69 ммоль/л (150 мг/де), зниження рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів високої щільності менше 1,29 ммоль/л для жінок і менше 1,04 ммоль/л для чоловіків, рівень АТ 130/85 мм.рт.ст. і вище, гіперглікемія – рівень глюкози крові натщесерце 6,1 ммоль/л і вище.

Залежно від методу лікування, що проводиться, хворі були розподілені (методом випадкової вибірки) на три групи: 1-у склали 23 пацієнти, які отримували стандартну терапію: аспірин Кардіо – 100 мг/добу, блокатор рецепторів ангіотензину 2 (ірбесартан 150-300 мг/добу), інгібітори АПФ (еналаприл 20-40 мг/добу), діуретики, нітрати; 2-у і 3 групу, склали по 25 пацієнтів, яким призначали в курс стандартного лікування, відповідно – алопуринол по 0,1 г/добу і/або препарат Гепа-Мерц (L-орнитин-L-аспартат, фірми Мерц, Німеччина) по 2-3 мл (10-15г) в добу на фізіологічному розчині в/в упродовж 7-10 днів із подальшою рекомендацією перехід на гранулят – по 1 пакетику 3 рази на день, 1-2 місяці. Оцінку ефективності лікування проводили після 10 діб лікування. Біохімічні дослідження проводили до і після лікування. Вивчали

вміст в сироватці крові і добовій сечі СК – уриказопероксидантним методом, глюкози натщесерце – глюкозооксидантним методом, креатинін і швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). ШКФ отримували згідно з рекомендаціями [11]:

ШКФ = (140-вік) маса тіла/креатинін у сироватці крові, у чоловіків отриманий результат умножили на 1,23.

У мембранах еритроцитів визначали рівень стабільних метаболітів NO_x спектрометричним методом за допомогою реактиву Green l.C.et.al. (1982). Ендотеліальну синтазу NO (eNOS) по В.В. Сумбаєв, І.М. Ясинською (2000), НАДФН-нітратредуктазу (НР) за Вавіловою Т.П., Петровіч Ю.А. (1991), пероксинітриту, за окисленню гідроксиліну за Льовіновою В.І. і співавт. (1998) у модифікації Азімов Р.К і Комаріна А.С. (2005).

Контрольну групу для біохімічних досліджень склали 20 умовно здорових осіб (добровольців) відповідного віку і статі ((52±6,9) року 10 чоловіків і 10 жінок).

Результати дослідження обробляли за допомогою статистичних пакетів програм Microsoft Excel 7, Gpis.Origin. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних значень (М), середньо квадратичного (стандартного) відхилення (Б) і середньоарифметичної помилки (m). Достовірність відмінностей оцінювали за критерієм Стьюдента при нормальному розподілі вибірок і за непараметричними критеріями Вілкоксона і Манна-Уїтні при вивченні показників з ненормальним розподілом значень. Достовірним вважали P<0,05.

Результати досліджень і обговорення. До лікування, що проводиться, у хворих СС в порівнянні з контролем спостерігається виражене збільшення в крові СК – на 31,5 % (P<0,001) і креатиніну – на 41,7 % (P<0,001), на тлі збереження ШКФ і екскреції з сечею СК (таблиця). Одночасно виявлено високий рівень в крові глюкози, який перевищував дані в контролі на 44,2 % (P<0,001). Високий рівень в крові хворих ІХС СК, креатиніну і глюкози свідчить про розвиток МС і важливості його в прогресі основного захворювання. Разом з тим збереження на стабільному рівні в порівнянні з контролем, у хворих СС показників ШКФ і екскреції СК вказує, що функція нирок істотно не страждає і виявлена ГУ, креатинемія обумовлена іншими механізмами.

Мембрани клітин є першими бар'єрами на шляху токсичної дії надмірного змісту СК і креатиніну. Для цього нами вибрана універсальна модель оцінки стану ендоплазматичних мембран – мембрани еритроцитів. Аналіз отриманих результатів спостережень показав, що в мембранах еритроцитів рівень стабільних метаболітів NO_x виявився значно нижчим за контрольні дані – на 32,5 % (P<0,001), що, можна вважати, було пов'язано з інгібуванням активності eNOS – на 50,3 % (P<0,001), експресією активності НР – на 137,9 % (P<0,001) і надмірно високим вмістом пероксинітриту (ONOO-) – 160,1 % (P<0,001). Щоб обґрунтувати важливість ГУ в механізмах розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на СС, нами проведений кореляційний аналіз між рівнем СК крові і показниками, що характеризують стан NO-системи в мембранах еритроцитів. При цьому до лікування, що проводиться, підвищений рівень СК корелював із зниженням NO_x (r=-0,73, P<0,001) і eNOS (r=-0,84, P<0,001), високою активністю НР (r=+0,96, P<0,001) і змістом ONOO- (r=+0.98, P<0,001). Отже, високий рівень СК крові є важливим чинником ендотеліальної дисфункції і розвитку СС.

В даний час доведено, що молекула NO є основним медіатором судинного ендотелію, який володіє вазодилатируючим ефектом, зменшує адгезію тромбоцитів та лейкоцитів, регулює ряд найважливіших фізіологічних функцій організму [7]. Недостатня продукція чи прискорений розпад NO_x призводить до розвитку таких важких ССУ, як гіпертонічний криз, інсульт, гострий коронарний синдром [3, 6]. Важливе місце в розвитку ССУ посідають індукована форма NO – iNOS, а також $ONOO^-$, які в наших дослідженнях підвищені.

Таблиця 1

Лабораторні показники хворих зі стабільною стенокардією в досліджуваних групах, (M±m)

Показник	Група			
	Контрольна (n=20)	1 група (n=23)	2 група (n=25)	3 група (n=25)
NOx мкмоль/мг Hb	6,53±0,15	4,87±0,15* / 4,56±0,18*	5,05±0,12*, e / 4,31±0,17*	5,95±0,16e #, + / 4,36±0,17*
eNOS мкмоль/л/мг Hb	33,40±1,85	20,72±1,38*, e / 16,67±1,30*	24,88±1,39*, e / 16,59±1,27*	31,42±2,05 e #, + / 16,48±1,39*
НАДФН – НР мкмоль/л/мг Hb	10,60±0,70	19,37±0,94*, e / 25,48±1,70*	15,51±0,86*, e,# / 24,80±2,09*	11,71±0,94 e #, + / 25,39±1,97*
ONOO- мкмоль/мг Hb	11,21±0,95	22,15±1,58*, e / 29,53±1,46*	16,73±1,51*, e,# / 28,85±1,97*	12,31±1,08 e #, + / 29,11±1,74*
СК крові мкмоль/л	268,41±15,33	475,20±12,16* / 513,87±17,39*	327,16±11,25*, e,# / 512,93±15,84*	279,88±10,70 e #, + / 515,47±16,93*

Екскреція СК мг/добу	480,41±18,68	510,21±20,93* 466,27±23,81*	615,51±17,65*,е,# 462,70±25,19*	698,68±15,36*,е,#,+ 67,92±3,19*
Креатинін крові, мкмоль/л	66,83±3,80	80,15±3,57*,е 95,06±5,22*	69,30±3,65е # 93,85±5,10*	67,92±3,19 е # 95,14±5,66*
Глюкоза крові, ммоль/л	4,72±0,25	5,54±0,19*, е 6,87±0,24*	4,89±0,17е 6,75±0,25*	4,74±0,18 е # 6,80±0,30*
ШКФ мл/хв	99,60±7,31	110,81±7,49 109,60±8,07	120,80±6,80* 110,73±8,39	139,95±7,13*, е #, + 109,15±7,89*

Примітка: * – P<0,05 в порівнянні з контролем; е- P<0,05 в порівнянні з даними до лікування; #- P<0,05 в порівнянні з 1 гр. +- P<0,05 в порівнянні з 2 гр.

Можна вважати, що зниження рівня NO_x в наших дослідженнях було пов'язане з пригніченням eNOS і $ONOO^-$. Встановлено, що $ONOO^-$ утворюється в результаті реакції NO з супероксидним аніоном кисню (O_2^-), який в надлишку утворюється в мембранних структурах при гіпоксичних станах організму, в тому числі і ІХС [4]. Підвищенню $ONOO^-$ сприяє інтенсивне утворення NO унаслідок індукції індукованої форми NOS (iNOS). В наших дослідженнях маркером iNOS виступає НР. Встановлено, що активність НР, пов'язана з iNOS та зміною НР, відповідає рівню активності iNOS [12]. Більшість авторів пов'язують розвиток судинних подій і розвиток ІХС з гіперекспресією та збільшенням вмісту в ендотеліальній тканині $ONOO^-$ [6].

У зв'язку з цим обґрунтовано призначення в курс терапії хворих ІХС препаратів, що коригують рівень СК крові. Алопуринол є одним з препаратів вибору для зниження пуринів в організмі хворих з ГУ [10, 15]. Разом з тим на фармацевтичному ринку з'являється активніший препарат, що впливає на пуриновий обмін – L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц). Виявлено, що препарат Гепа-Мерц одночасно володіє гепатопротективним, цитопротективним ефектом, підвищує антиоксидантну активність мембран, їх енергетичний потенціал [14].

Введення Алопуринолу і Гепа-Мерц в схему стандартної терапії хворим СС характеризувалося підвищенням, в порівнянні з групою традиційного лікування (1гр) екскреції з сечею СК, що, поза сумнівом, було пов'язано із збільшенням ШКФ та, як можна вважати, із зниженням виведення з організму надмірної кількості СК і креатиніну, це одночасно, виявлялося зменшенням їх в крові.

Відновлення порушеного балансу в організмі СК і креатиніну супроводжувалося істотним зростанням у мембранах еритроцитів рівня NO_x, активністю eNOS, зниженням експресії активності НР і рівня $ONOO^-$, відновився до контрольних значень вміст у крові глюкози. Виявлені поліпшення метаболічних систем, що характеризують функціональну активність нирок (ШКФ), експресією СК і креатиніну крові, показників стану активності NO-системи були істотно вище в 3 гр. хворих на СС, яким в курс стандартної терапії призначали препарат Гепа-Мерц, порівняно із хворими з СС, яким призначали алопуринол. Важливо підкреслити, що у хворих 1 гр зберігався міцний кореляційний зв'язок СК крові з рівнем NO_x, eNOS, НР і $ONOO^-$ відповідно r=-0,58; -0,61; +0,70 і 0,83 (P<0,001), тоді як 2 і 3-й гр вона слабшала, і в кінці 10-ої доби лікування склала r=-0,30-0,16 і -0,29-0,19; +0,31-0,16 і 0,25-0,17 (P<0,1) відповідно.

Таким чином, результати проведених досліджень показали, що Алопуринол і більшою мірою Гепа-Мерц достовірно знижує рівень в крові сечової кислоти, який є одній з основних причин вираженого порушення ендотеліальної дисфункції, розвитку стабільною стенокардією. Крім того, алопуринол і Гепа-Мерц збільшують швидкість клубочкової фільтрації і виведення з організму сечової кислоти, сприяє зменшенню в крові глюкози, що має принципове значення при лікуванні хворих з метаболічнім синдромом.

Висновки. 1. У хворих із стабільною стенокардією наголошується прихована форма гіперурикемії, яка асоціюється метаболічними розладами в тканинах організму і ендотеліальної дисфункції.

2. Виявлений чіткий достовірний кореляційний зв'язок високого рівня сечової кислоти з показниками NO- системи, що підтверджує важливість гіперурикемії в патогенезі ендотеліальної дисфункції і стабільною стенокардією.

3. Алопуринол і більшою мірою Гепа-Мерц знижують рівень в крові сечової кислоти, підвищують швидкість клубочкової фільтрації і екскреції з сечею сечової кислоти.

4. Алопуринол і Гепа-Мерц потенціює ефект стандартної терапії хворих на стабільну стенокардію, що виявляється більш значущим поліпшенням балансу NO-системи в мембранах еритроцитів і супроводжується зниженням кореляційної залежності між її основними показниками – NO, eNOS, НР, $ONOO^-$ і рівнем в крові сечової кислоти, що підтверджує необхідність їх включення як патогенетична обґрунтовані засоби вибору для корекції гіперурикемії, і підвищення ефективності терапії хворих зі стабільною стенокардією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Артериальная гипертония у подростков с различной физической конституцией, в том числе с признаками метаболического синдрома / Ю. И. Ровда, Л. М. Казакова, Т. С. Ровда [и др.] // Терапевтический архив. – 2004.–№ 11. – С. 35–40.

2. Балаболкин М. И. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете 2-го типа / М. И. Балоболкин, В. М. Креминская, Е. М. Клебанова // Кардиология. – 2004. – № 7. – С. 90–97.
3. Драпкина О. М. Оксид азота и сердечная недостаточность / О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Терапевтический архив. – 2005. – № 11. – С. 62–68.
4. Ивашкин В. Т. Особенности синтеза оксид азота у больных с хронической сердечной недостаточностью / В. Т. Ивашкин, С. В. Горбатенкова, О. М. Драпкина // Клиническая медицина. – 2004. – № 2. – С. 20-23.
5. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалова [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – № 6. – С. 39–46.
6. Мазур Н. А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца / Н. А. Мазур // Терапевтический архив.– 2003. – № 3. – С. 84–86.
7. Покровский В. И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В. И. Покровский, Н. А. Виноградов // Терапевтический архив. – 2005. – №1. – С. 82–87.
8. Синдром инсулинрезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни / В. Г. Барскова, М. С. Елисеев, Е. Л. Насонов [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – № 5.– С. 51–56.
9. Соловьева О. А. Особенности обмена мочевой кислоты у женщин в климактерии / О. А. Соловьева, И. М. Балкаров, В. П. Сметник // Клиническая медицина. – 2005. – № 5. – С.42–46. (9)
10. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart faifure / C. A. Farquharson, R. Butler, A. Hill [et al.] //Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 221–226.
11. Csajka C. Biollar Pharmacokinetic – pharmacodynamic profile of angiotensini recptor antogonist / C. Csajka, T. Bucclin, A.R. Bruunner // Clin Pharmacokinet. – 1997. – Vol. 32. – P. 1–29. (10)
12. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal- independent mechanism / M. Mazalli, J. Hughes, Y. G. Kim, [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 1101.
13. Franse L. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) / L. Franse, M. Pahor, M. Di Bari // J. Hipertens. – 2000. – Vol. 18. – P. 1149–1154.
14. Griingreiff K. Wirksamkeit von L-ornithin-L-aspartat-granulat bei chronischen Lebererkrankungen. Ergebnisse ciner Anwedungsbeobachtung bei 1167 Patienten / K. Griingreiff, J. Lambert-Baumann // Med Welt. – 2001. – Vol.52. – P. 219-226.
15. Takahashi S. Increased visccral fat accomulation further aggravates the risk of insulin resistance in gout / S. Takahashi, Y. Moriwaki, Z. Tsutsumi // Metabolism. – 2001. – Vol. 50(4). – P. 393–398.

SUMMARY

INFLUENCE OF ALLOPURINOL AND HEPA – MERZ ON LEVELS OF URINE ACID AND NO IN THE COURSE OF TREATMENT THE PATIENTS WITH METABOLIC SYMPTOM AND ISCHEMIC CORONAR DISORDER
Tashkenbayeva E.N.

The research findings of examining 73 patients aged 38 to 65 (average age (55,6±4,8) years) who developed ischemic coronar disorder with stable stenocardia disorder of I-II functional class, show that allopurinol and in larger extent "Hepa – Merz", preseribed additionally for ordinary therapy, put down the level of Urine Acid and brought up the speed of glomerius filtration and exerection with urine acid. Hepa Merz in larger extent promotes increase in membrane erythrocyte, stabilises methabolits of $NO_{x,}$ activates endothelial NO synthetasa, loweres expression of nicotinamidenucleotide phosphate and the level of peroxinitrite, to larger extent than allopurinol. There was identified the distinet correlation between decrease in blood urine acid and positive changes in membrane erythrocytes, the indicatory of NO system condition. On the basis of the above it is recommended to include allopurinol and / or Hepa Merz in the course of therapy in order to correct hyperuricemia.

Key words: Allopurinol, Hepa-Merz, metobolic symptom, ischemic coronar