

**ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ЛІЗИНОПРИЛУ,  
ГІДРОХЛОРТІАЗИДУ ТА БІСОПРОЛОЛУ НА  
РІВЕНЬ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ В  
ХВОРИХ З ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ  
ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ**

**Ю.М.Колчин, К.В.Шишкова**

*Луганський державний медичний університет*

**Вступ**

Протягом останніх десятиліть ревматоїдний артрит (РА) продовжує залишатися в центрі уваги не тільки ревматологів, а й терапевтів, оскільки все частіше перебігає у сполученні з іншими захворюваннями внутрішніх органів що відображає велику значущість хвороби як в медичному, так і в соціальному плані [9]. Питання поєднання РА та патології серцево-судинної системи все частіше привертають увагу дослідників [1]. В роботі Rapoulas V.F. et al. [13] приводяться дані, згідно яких в більш ніж 70% хворих на РА має місце підвищення артеріального тиску (АТ). Загальновідомим є той факт, що есенціальна гіпертензія чи гіпертонічна хвороба (ГХ) складає більш 90% усіх зареєстрованих випадків артеріальної гіпертензії [10], на цій підставі ми можемо говорити про те, що й в хворих на РА в більшості випадків ми маємо справу саме з ГХ, але в кожному конкретному випадку все ж таки необхідне ретельне обстеження та виключення вторинних гіпертензій.

Значна поширеність ГХ у хворих на РА спонукає шукати спільні механізми розвитку обох захворювань. Порушення метаболізму оксиду азоту (NO) можна вважати однією зі спільних ланок в патогенезі. Метаболіти NO відіграють провідну роль у розвитку порушень функції ендотелію, яка є невід'ємною складовою патогенезу ГХ [8]. В наших попередніх роботах, при дослідженні рівнів метаболітів NO в хворих на РА з ГХ ми виявили збільшення концентрації NO<sub>2</sub> та NO<sub>3</sub> в

сироватці крові, що збігається з даними літератури, що свідчать про те, що підвищення стабільних метаболітів NO в хворих на ГХ може з'являтися або при напрузі, гіперактивації гуморальних систем, або при більш важкому перебігу ГХ [8].

Імунні порушення, які характерні для РА, сприяють підвищенню метаболітів NO в організмі, в високих концентраціях він виявляє цитотоксичну дію, що обумовлює посилення різних проявів аутоімунного характеру, пригнічує активність ендотеліальної синтази (eNOS), у результаті, продукція ендотеліального NO прогресивно падає [5]. Зглядаючись на вищесказане, постає питання вибору антигіпертензивного препарату для хворих на РА поєднаний з ГХ. Необхідно враховувати не тільки безпосередньо гіпотензивний ефект препаратів, але і їх вплив на функцію ендотелію.

В теперішній час тіазидні (і тіазидоподібні) діуретики,  $\beta$ -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) є препаратами що найбільш широко використовуються для корекції АТ в хворих на ГХ [10]. Найбільш вивченими, щодо впливу на функцію ендотелію є іАПФ, наприклад лізиноприл [3] та периндоприл [6]. Надаючи гіпотензивну дію ці препарати відновлюють ендотеліальну регуляцію тонуусу периферичних судин. Це пояснюється зв'язком порушення функції ендотелію з підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Показано, зокрема, що інфузія ангіотензину II підвищує продукцію супероксид-аніонів, інактивує NO. Таким чином, активована РААС може ставати тригером ендотеліальної дисфункції, а іАПФ здатні блокувати продукцію супероксид-аніонів і тим самим запобігати інактивації NO [12]. Іншою важливою властивістю іАПФ є здатність запобігати розпаду брадикініну, який у свою чергу представляє собою потужний стимулятор продукції NO ендотелієм [6].

Достовірних даних щодо впливу тіазидних та тіазидоподібних діуретиків на функцію ендотелію та механізми можливого впливу, на даний час немає. Також в літературі наведені дані про те, що застосування  $\beta$ -блокатора бісопрололу дозволяє не тільки ефективно контролювати артеріальний тиск протягом доби, а й призводить до поліпшення функції ендотелію [4].

Окрім всього вищезгаданого, можливим механізмом впливу

на процес продукції NO клітинами ендотелію може бути зменшення рівня прозапальних цитокинів, високий вміст яких зумовлює підвищення синтезу індукцибельною синтазою (iNOS), під впливом іАПФ та  $\beta$ -блокаторів [4, 6].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота виконувалася відповідно до основного плану НДР Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми "Клініко-патогенетична характеристика та лікування хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з гіпертонічною хворобою" (№ держреєстрації 0109U000820).

**Метою** нашого дослідження була оцінка рівня метаболітів NO в сироватці крові хворих на РА при його поєднанні з ГХ під впливом різних схем антигіпертензивної терапії - комбінація іАПФ та тiazидного діуретика, комбінація іАПФ, тiazидного діуретика та  $\beta$ -блокатору.

#### Матеріали та методи дослідження

Ми спостерігали 63 хворих на РА (59 жінок і 4 чоловіка), в яких було діагностовано супутню ГХ. Вік обстежуваних коливався від 34 до 57 років (середній вік хворих склав  $45 \pm 4,54$  років). Усі хворі одержували лікування, відповідне протоколам лікування ревматологічних захворювань (Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із ревматоїдним артритом, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 № 676). Обстежені були поділені на дві групи: до I - основної групи увійшли 32 хворих, яким у якості антигіпертензивної терапії були призначені лізиноприл в дозі 10-20 мг на добу, гідрохлортiazид в дозі 12,5 мг на добу та бісопролол в дозі 5-10 мг на добу; до II (група порівняння) - 31 хворий, які у якості антигіпертензивної терапії отримували лізиноприл в дозі 10-20 мг на добу та гідрохлортiazид в дозі 12,5 мг на добу.

Діагноз РА встановлювали згідно критеріям Американського коледжу ревматологів (AKR, 1987). Для характеристики активності запалення використовувався також комбінований індекс активності хвороби DAS 28. Рентгенологічна стадія РА визначалася за класифікацією Steinbroker. За цими критеріями у всіх хворих з першої та другої груп діагностований РА I-III ступенів активності, II-III рентгенологічної стадії. Гіпертонічна хвороба II

стадії, I-II ступеня, діагностувалася після ретельного клініко-інструментального дослідження й анамнестичного обстеження згідно з наказом № 463 МОЗ України від 03.07.2006 року.

Рівень метаболітів NO в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом з використанням реактиву Грісса [17]. З метою виключення впливу медикаментозної корекції АТ на систему генерації NO, забір крові для дослідження проводили в перші дні перебування пацієнтів у стаціонарі, тобто до призначення планової антигіпертензивної терапії. При цьому всі хворі перебували в умовах однакової рухової активності і не приймали нітратвмісних препаратів, а також не споживали продуктів з багатим вмістом нітратів і нітритів. Контрольну групу для визначення норми склали 32 практично здорові донори (28 жінок та 4 чоловіка).

Математичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері Intel Pentium D 2,6 GHz з використанням відповідних пакетів ліцензійних прикладних програм Windows<sup>XP</sup> professional, Microsoft Office 2003 [7].

#### Отримані результати та їх обговорення

В обох групах пацієнтів з вивчаємою нами коморбідною патологією за даними добового моніторингу АТ (ДМАТ) ми спостерігали його підвищення відносно до нормальних значень. Рівень середньодобового систолічного АТ (ССАТ) в I групі становив  $137,7 \pm 9,7$  мм рт.ст., в II групі він був на рівні  $137,5 \pm 9,2$  мм рт.ст., рівні середньодобового діастолічного АТ (СДАТ) також виявилися підвищеними і складали  $86,4 \pm 4,8$  мм рт.ст та  $86,9 \pm 5,1$  мм рт.ст відповідно, отже достовірних відмінностей між цими показниками в основній групі та в групі порівняння виявлено не було.

Після призначення терапії як в I групі, так і в II групі мало місце зниження показників ДМАТ. Однак в I групі, де комбінована антигіпертензивна терапія проводилася з використанням трьох препаратів зміни були більш вираженими. Наприклад рівень середньодобового систолічного АТ в I групі знизився майже на 6%, а діастолічного на 7,2%, коли в II групі, де комбінована антигіпертензивна терапія включала тільки два препарати ці зміни становили 4,7% та 6,4% відповідно ( $P < 0,05$ ).

За результатами нашого дослідження рівень неактивних метаболітів NO в сироватці крові пацієнтів I та II груп був підвищеним (табл. 1), достовірної різниці між вивчаємими показниками в обох групах хворих виявлено не було.

Рівень  $\text{NO}_2$  в хворих I групи становив  $6,4 \pm 0,24$  мкмоль/л, що було на 42,2% вище за норму ( $4,5 \pm 0,62$  мкмоль/л), рівень  $\text{NO}_3$  був підвищеним на 46,4% вищим і склав  $26,8 \pm 0,42$  мкмоль/л. Загальний рівень метаболітів NO виявився підвищеним на 45,6% порівняно з нормою, яка дорівнювала  $22,8 \pm 1,13$  мкмоль/л ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 1

**Неактивні метаболіти окису азоту у хворих на РА у сполученні з ГХ до початку лікування ( $M \pm \delta$ )**

Показники	Норма (n=32)	I група (n=32)	II група (n=31)	P
$\text{NO}_2$ , мкмоль/л	$4,5 \pm 0,62$	$6,4 \pm 0,24^*$	$6,3 \pm 0,33^*$	$> 0,05$
$\text{NO}_3$ , мкмоль/л	$18,3 \pm 0,51$	$26,8 \pm 0,42^{**}$	$26,5 \pm 0,41^{**}$	$> 0,05$
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ , мкмоль/л	$22,8 \pm 1,13$	$33,2 \pm 0,66^{**}$	$32,8 \pm 0,74^{**}$	$> 0,05$

**Примітка:** \* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$  - вірогідність різниці показників врахувана між показником групи та нормою; P - вірогідність різниці врахувана між показниками груп.

В II групі, пацієнти якої отримували в якості антигіпертензивної терапії лізиноприл та гідрохлортіазид, загальний рівень неактивних метаболітів NO в сироватці крові до призначення антигіпертензивної терапії склав  $32,8 \pm 0,74$  мкмоль/л, що було на 45,5% вище за норму ( $P < 0,01$ ), рівень  $\text{NO}_2$  в цієї групи хворих дорівнював  $6,3 \pm 0,33$  мкмоль/л і перевищував норму ( $4,5 \pm 0,62$  мкмоль/л) на 40% ( $P < 0,05$ ), рівень  $\text{NO}_3$  був підвищеним на 44,8%, у порівнянні з нормою ( $P < 0,01$ ).

На підставі одержаних даних можна вважати, що отримані нами зміни рівня неактивних метаболітів NO в хворих на РА поєднаний з ГХ стосовно їх рівня в здорових осіб, відображають наявність ЕДФ.

Через п'ять тижнів лікування в хворих обох груп показники стабільних метаболітів NO мали тенденцію до зниження.

З таблиці 2 видно, що у пацієнтів I групи, після лікування згідно описаної схеми рівень  $\text{NO}_2$  дорівнював  $4,9 \pm 0,53$  мкмоль/л,

що було на 23,4% нижче, ніж цей показник до початку лікування ( $6,4 \pm 0,24$  мкмоль/л) та на 9,1% нижче, ніж в групі хворих, що отримували комбінацію лізиноприлу з гідрохлортіазидом ( $P < 0,05$ ), однак був вище за норму на 22,2%. Рівень  $\text{NO}_3$  в групі хворих, що додатково отримували бісопролол знизився на 16,8% у порівнянні з цим показником до лікування, і склав  $22,3 \pm 0,31$  мкмоль/л, але все ж таки перевищував цей показник в здорових осіб на 21,9% ( $P < 0,01$ ).

Таблиця 2

**Неактивні метаболіти окису азоту у хворих на ревматоїдний артрит у сполученні з гіпертонічною хворобою після завершення лікування ( $M \pm \delta$ )**

Показники	норма (n=32)	I група (n=32)	II група (n=31)	P
$\text{NO}_2$ , мкмоль/л	$4,5 \pm 0,62$	$4,9 \pm 0,53^*$	$5,4 \pm 0,23^*$	$< 0,05$
$\text{NO}_3$ , мкмоль/л	$18,3 \pm 0,51$	$22,3 \pm 0,31^{**}$	$24,8 \pm 0,35^{**}$	$< 0,05$
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ , мкмоль/л	$22,8 \pm 1,13$	$27,2 \pm 0,84^*$	$30,2 \pm 0,58^*$	$< 0,05$

**Примітка:** в табл. вірогідність різниці вчислено відносно до показника норми: \* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; P - вірогідність різниці показників між I групою та II групою.

При вивченні рівня  $\text{NO}_3$  в обох групах досліджуваних після призначення лікування було виявлено, що в II групі цей показник перевищував аналогічний в хворих I групи на 11,2% ( $P < 0,05$ ) і склав  $24,8 \pm 0,35$  мкмоль/л при нормі  $18,3 \pm 0,51$  мкмоль/л. Загальний рівень неактивних метаболітів NO в I групі хворих знизився на 18% в порівнянні з результатом до лікування і був на рівні  $27,2 \pm 0,84$  мкмоль/л, що було все ж таки вище за норму ( $22,8 \pm 1,13$  мкмоль/л) на 19,3%, але нижче ніж аналогічний показник в II групі на 11% ( $P < 0,05$ ).

Підвищення рівня неактивних метаболітів NO в хворих з вивчаємою нами поєднаною патологією внутрішніх органів, цілком ймовірно відображає інтенсивність синтезу NO індуцбельною ізоформою NOS, яка в нормі в судинній стінці відсутня, а при РА підвищення її активності є однією з ланок розвитку патологічного процесу. Надлишок NO, що виробляється під дією iNOS, у клітинах гладких м'язів пригнічує активність eNOS і прямо пошкоджує ендотеліальні клітини [2]. Отже, можна вважати,

що отримані нами зміни рівня стабільних метаболітів NO в хворих на РА поєднаний з ГХ стосовно їх рівня в здорових осіб, відображають наявність порушення функції ендотелію.

Таким чином, в хворих на РА поєднаний з ГХ під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії має місце зниження рівнів стабільних метаболітів NO в сироватці крові, що можливо пов'язано з пригніченням активності iNOS.

#### Висновки

1. Як в I так і II групах пацієнтів, що знаходилися під нашим спостереженням, було виявлене достовірне підвищення рівня метаболітів NO порівняно з нормою.

2. Більш виражене зниження рівнів NO<sub>2</sub> та NO<sub>3</sub> в групі хворих, що лікувалися комбінацією лізиноприлу, гідрохлортіазиду та бісопрололу, порівняно з хворими, що лікувалися тільки іАПФ та діуретиком, може пояснюватися тим, що вплив кожного з препаратів на функцію ендотелію здійснюється за рахунок різних механізмів, а в сукупності вони посилюють дію один одного.

3. Зниження рівня метаболітів NO в обстежуваних нами хворих, ми розцінювали, як ознаку, що свідчить про тенденцію до поліпшення функції ендотелію під впливом антигіпертензивної терапії.

4. Рівні вивчаємих нами метаболітів NO, незважаючи на тенденцію до зниження на фоні гіпотензивної терапії, залишалися підвищеними в обох групах хворих у порівнянні з нормою, це може пояснюватися наявністю в обстежуваних супутньої патології - РА, для якого характерне підвищення рівня NO, що виробляється під впливом iNOS.

5. В наших наступних роботах, плануємо дослідити зв'язок змін рівнів метаболітів оксиду азоту та прозапальних цитокінів в хворих на РА поєднаний з ГХ.

#### Література

1. Аничков Д. Кардиоваскулярная патология при ревматоидном артрите / Д. Аничков, Н. Шостак // *Врач.* - 2004. - №4. - С.19-21.

2. Бувацьцев В.И. Роль коррекции метаболизма оксида азота в организме при профилактике гипертонического ремоделирования сердечно-сосудистой системы / В.И. Бу-

вальцев, С.Ю. Машина, Д.А. Покидышев [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* - 2002. - №5 - С. 74-81.

3. Визир В.А. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения / В.А. Визир, А.Е. Березин // *Український медичний часопис.* - 2000. - №4 (18). - С. 23-33.

4. Григорьева Н. Ю. Влияние β1-адреноблокатора бисопролола на дисфункцию эндотелия у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Н.Ю. Григорьева, Е.Г. Шарабрин, А.Н. Кузнецов // *Терапевтический архив.* - 2009. - №3 - С.28-31.

5. Изменения метаболизма оксида азота при ревматических заболеваниях / Звягина Т.В., Гамаюнов И.В., Губанова Е.А. [та ін.] // *Український ревматологічний журнал.* - 2002. - №9. - С.10-15.

6. Кузьміна Н.В. Вплив антигіпертензивних препаратів на ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / Н.В. Кузьміна, В.К. Серкова // *Український медичний часопис.* - 2008 - №2(64) - С.66-73.

7. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

8. Лапшина Л.А. Значение определения нитритов - нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Л.А. Лапшина, П.Г. Кравчук, А.Ю. Титова [и др.] // *Український медичний часопис.* - 2009. - № 6 (74). - С.49-53.

9. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема / Е.Л. Насонов // *Терапевтический архив.* - 2004. - №5. - С.5-7

10. Beillin L.G. Hypertension research in the 21st century: where is a gold? / L.G. Beillin // *J. Hypertension.* - 2004. - Vol.22. - P.2243-2251.

11. Green L.C. Analysis of nitrate, nitrite in biological fluids / L.C. Green, D.A. Wagner, J. Glogowski [et al.] // *Analyt. Biochem.* - 1982. - Vol.126. - P.131-138.

12. Oosterga M. Angiotensin II formation in human vasculature after chronic ACE inhibition: a prospective, randomized, placebo-controlled study / M. Oosterga, A.A. Voors, H. Buikema [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther* - 2000. - Vol.14 - P.55-60.

13. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis / V.F. Panoulas, K.M. Douglas, H.J. Milionis [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. - 2007. - Vol.46(Suppl. 9). - P. 1477-1482.

#### Резюме

**Колчин Ю.М., Шишкова К.В.** Вплив комбінації лізиноприлу, гідрохлортіазиду та бисопрололу на рівень метаболітів оксиду азоту в хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів.

В статті наведені результати дослідження рівня неактивних метаболітів оксиду азоту у хворих на ревматоїдний артрит в сполученні з гіпертонічною хворобою під впливом лікування. Ефективність призначення комбінованої терапії ІАПФ, β-блокатором та діуретиком була вище, в порівнянні з комбінацією двох препаратів - ІАПФ та діуретика.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, гіпертонічна хвороба, поєднана патологія, оксид азоту, лікування.

#### Резюме

**Колчин Ю.Н., Шишкова Е.В.** Влияние комбинации лизиноприла, гидрохлортиазиды и бисопролола на уровень метаболитов оксида азота в больных с сочетанной патологией внутренних органов.

В статье приведены результаты исследования уровня неактивных метаболитов оксида азота у больных ревматоидным артритом в сочетании с гипертонической болезнью под влиянием лечения. Эффективность назначения комбинированной терапии ИАПФ, β-блокатором и диуретиком была выше, по сравнению с комбинацией двух препаратов - ИАПФ и диуретика.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, гипертоническая болезнь, сочетанная патология, оксид азота, лечение.

#### Summary

**Kolchin Y., Shishkova K.** Influence combination of lizinopril, hydrochlorothiazidum and bisoprolol on the level of nitric oxide at the patients with associated pathology of internal organs.

The article presents findings into the level of inactive metabolites of nitric oxide influenced by treatment in patients with rheumatoid arthritis in combination with hypertension. The efficiency of combination therapy with ACE, β-blockers and diuretics was more pronounced compared with the combination of two drugs - ACE and diuretics.

**Key words:** rheumatoid arthritis, hypertension, concomitant pathology, nitric oxide, treatment.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.Л.М.Іванова

УДК 616.366-002:[616.12-005.4+616-002.44

## ВПЛИВ РОСЛИННОГО ПРЕПАРАТУ ФІТОСЕДУ НА ЛІПІДНИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ФОНІ ХЕЛІКОБАКТЕРІОЗУ В СПОЛУЧЕННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПІД ЧАС МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

**К.М.Компанієць**

*Луганський державний медичний університет*

#### Вступ

Вивчення спільних патогенетичних механізмів у хворих зі сполученою патологією набуває актуальності в умовах зростання кількості таких пацієнтів [6, 10]. В наш час гіпотези щодо етіопатогенезу захворювань біліарної системи зводяться до інфекційної концепції та метаболічної теорії [3, 8]. Висловлювались думки, що етіологічним фактором, який викликає запалення жовчних шляхів, можуть бути різні види мікроорганізмів [7]. В останні роки інфекції *Helicobacter pylori* (HP) надається роль не лише фактору, що приводить до ерозивно-виразкових уражень гастроуденальної зони, але і такого, що впливає на перебіг захворювання судин, розвиток атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС) (у таких пацієнтів частіше знаходять антитіла до HP та агресивні *СagA*+штами) [2, 6, 9]. В Україні існують дані, отримані науковими лабораторіями Києва та Харкова, згідно з якими рівень метронідазол-резистентності HP перевищує 40% [5]. Кількість пацієнтів з захворюваннями, асоційованими з HP, не зменшується, а число випадків невдалої ерадикаційної терапії невпинно збільшується [1]. Враховуючи сказане, необхідним є пошук альтернативного лікування. Згідно Маастрихтському консенсусу 3 (2005), показання до ерадикаційної терапії HP включають і хворих на ІХС. Водночас одним з напрямків є пошук взаємозалежності різних видів HP з патологією гепатобіліар-