

### **ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ІЗ СУПУТНИМ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ З ЗАКРЕПАМИ ПРИ ВИКОРИСТАННІ КОМБІНАЦІЇ ГЛУТАРГІНУ ТА ГЕПАФОРТЕ ЗА ВМІСТОМ ОСИДУ НІТРОГЕНУ**

Л.М. Іванова, О.А. Холіна, Г.С. Ліпатнікова, Х.О. Сабковська  
ДЗ «Луганський державний медичний університет»

#### **Вступ**

Гіпертонічна хвороба (ГХ) одне із найбільш розповсюджених хронічних захворювань людини. За даними популяційних досліджень, майже у 15-20% дорослого населення України виявляють підвищення артеріального тиску (АТ), у осіб похилого віку поширеність ГХ становить 30-40% [1]. Підвищення АТ є основним фактором ризику захворюваності та смертності від інсульту, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та хронічної ниркової недостатності [2, 3]. Відмічається нерідке сполучення ГХ з іншими хронічними хворобами, в тому числі з ураженнями органів травлення [4]. В останній час, зокрема, зростає частота поєднання ГХ та синдрому подразненого кишечника (СПК) [5]. Частота розповсюдження СПК в популяції населення складає 30-40%. Медико-соціальне значення пов'язане з розвитком цього патологічного процесу в осіб молодого, найбільш працездатного віку та значними затратами на його діагностику і лікування [5, 6, 7].

Спільним для ГХ та СПК є не тільки їх значна розповсюдженість, але і психоемоціональні прояви, метаболічні порушення, особливо ендотеліальна дисфункція (ЕДФ), підвищення рівня у крові хворих активних форм кисню [8, 9]. Ендотеліальні клітини здатні продукувати медіатори як вазодилатації (оксид азоту, простагліцин), так і вазоконстрикції (ендотелій, тромбоксан А2) [10, 11, 12]. За даними літератури, ЕДФ викликає дисбаланс між вазоконстрикторними та вазодилаторними системами [13].

Оксид азоту (NO) являється найпотужнішим із відомих ендогенних вазо-дилататорів [14]. В нормі він відіграє важливу роль в регуляції скоротливої активності міокарду, судинного тону, згортання крові та клітинної проліферації [15]. При ГХ рівень вільнора-

дікальних процесів в судинній стінці підвищений, що знижує біодоступність NO [16, 17]. В той же час роль ЕДФ у патології травної системи вивчена менш детально. Так, в доступній нам літературі не знайдено даних про можливу роль NO у патогенезі СПК.

Сучасні підходи до лікування коморбідної патології значно розширюють показання до комбінованої терапії [7, 18]. При розробці раціональних підходів до оптимізації лікування хворих на ГХ в сполученні з СПК нашу увагу привернула можливість використання при даній поєднаній патології комбінації глутаргіну та гепафорте.

Глутаргін має широкий спектр фармакологічної дії, проявляючи антиоксидантні, мембраностабілізуючі, гепатозахисні, детоксикуючі, імуномодулюючі, протизапальні, жовчогонні, репаративні властивості, а L-аргінін в складі глутаргіну є донатором NO [18].

Гепафорте - це гепатозахисний препарат, який знижує активність перекисного окислення ліпідів та нормалізує стан системи антиоксидантного захисту організму, зменшує ризик виникнення атеросклерозу. Цей препарат широко використовується в лікуванні хворих на хронічну патологію печінки різного генезу [18, 19].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету та є фрагментом НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини "Клініко-патогенетичні механізми у хворих на гіпертонічну хворобу в сполученні з дисбіозом кишечника та їх корекція" (№ держреєстрації 0106U010960).

**Мета** - вивчити вплив комбінації препаратів глутаргіну та гепафорте на вміст NO в комплексній терапії хворих на ГХ в сполученні з СПК.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Всі хворі знаходились на лікуванні в кардіологічному відділенні Луганського обласного кардіологічного диспансеру або в Луганській лікарні УМВС.

Обстежені хворі були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю та клінічним діагнозом, який був однаковим: основна група (89 осіб) та група зіставлення (56 осіб). Хворі обох груп отримували однакову стандартну терапію (інгібітори АПФ, β-блокатори, діуретики, прокінетики, пробіотики, проносні), що рекомендована ВООЗ/МТГ (1999), Українською асоціацією кардіологів (2004) для лікування ГХ та Римським ПІ Консенсусом для лікування СПК.

Хворі основної групи додатково до базисної терапії отримували глутаргін по 0,75 г тричі на добу впродовж 2-х тижнів з подальшим зменшенням дози до 0,5 г тричі на добу впродовж 2 тижнів, а потім по 0,25 г тричі на добу впродовж 1 місяця та по 1 табл. 2 рази на добу ще впродовж 1 місяця. Гепафорте призначали по 2 капсули тричі на добу всередину впродовж 1 місяця.

Контрольну групу для визначення референтної норми біохімічних та інструментальних показників склали 31 практично здорова особа того ж віку.

Метод визначення кінцевих стабільних метаболітів NO в крові базується на відновленні нітратів ( $\text{NO}_3$ ) до нітритів ( $\text{NO}_2$ ) з визначенням останніх за реакцією з реактивом Грися. Оптичну щільність вимірюють на спектрофотометрі СФ - 46 (ФЕК) при довжині хвилі 540 нм. Розрахунок кількості нітритів здійснюється за калібрувальним графіком, побудованим за нітритом азоту [20]. Вміст NO визначали за концентрацією його стабільних метаболітів нітриту ( $\text{NO}_2$ ) та нітрату ( $\text{NO}_3$ ), показники обстежених хворих порівнювалися з показниками практично здорових осіб.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою одно- і багатифакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel, Stadia 6.1/prof та Statistica).

#### Отримані результати та їх обговорення

У хворих із сполученою патологією було відмічено зниження показників, які характеризують метаболізм нітроксида, що свідчить про дефіцит NO (табл.1).

Таблиця 1

#### Рівень нітратів та нітритів у хворих із гіпертонічною хворобою з супутнім СПК з закрепами ( $M \pm m$ )

Показники	норма (n=31)	обстежені хворі (n=145)
$\text{NO}_2$ , мкмоль/л	11,5±0,6	7,5±0,7**
$\text{NO}_3$ , мкмоль/л	14,1±0,6	7,8±0,3*
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$	25,6±1,8	15,3±2,1**

**Примітка:** вірогідність різниці показників вирахована між показником групи та нормою при  $P < 0,05$  - \*;  $P < 0,01$  - \*\* та  $P < 0,001$  - \*\*\*.

У пацієнтів з ГХ з супутнім СПК з закрепами рівень  $\text{NO}_2$  був знижений в 1,5 рази порівняно з показниками практично здорових осіб

і складав  $7,5 \pm 0,7$  мкмоль/л. Рівень  $\text{NO}_3$  в обстежених пацієнтів, при зіставленні з референтною нормою, також був знижений в 1,8 разів ( $7,8 \pm 0,3$  мкмоль/мл;  $p < 0,05$ ). При цьому сума  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  ( $\text{NO}_x$ ) суттєво зменшувалася і досягала  $15,3 \pm 2,1$  мкмоль/мл, що було меншим за норму в 1,7 разів ( $p < 0,01$ ).

При аналізі результатів дослідження стабільних метаболітів NO у хворих зі сполученою патологією було встановлено, що рівень  $\text{NO}_2$  зменшувався у них в порівнянні з нормою в 1,8 разів і складав у середньому  $6,3 \pm 0,7$  мкмоль/мл ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

#### Рівень нітритів та нітратів у хворих із сполученою патологією в залежності від клінічного перебігу ГХ ( $M \pm m$ )

Показники	норма (n=31)	Хворі на ГХ з супутнім СПК з закрепами (n=145)	
		Кризовий перебіг ГХ (n = 58)	Стабільний перебіг ГХ (n = 87)
$\text{NO}_2$ , мкмоль/л	11,5±0,6	8,6±0,8*	6,3±0,7**
$\text{NO}_3$ , мкмоль/л	14,1±0,6	11,7±0,9**	10,9±0,8**
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$	25,6±1,8	20,3±1,1**	17,2±0,9***

**Примітка:** вірогідність різниці показників вирахована між показником групи та нормою при  $P < 0,05$  - \*;  $P < 0,01$  - \*\* та  $P < 0,001$  - \*\*\*.

В той же час рівень нітратів зменшувався в 1,3 рази в порівнянні з показником у здорових осіб. Сума нітратів і нітритів була меншою в порівнянні з практично здоровими особами в 1,5 рази ( $17,2 \pm 0,9$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ).

Зміни показників метаболізму оксиду азоту у хворих основної групи і групи зіставлення були однотиповими (табл. 3).

Таблиця 2

#### Рівень нітритів та нітратів у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім СПК з закрепами до лікування ( $M \pm m$ )

Показники	норма (n=31)	Основна група (n=89)	Група зіставлення (n=56)	P
$\text{NO}_2$ , мкмоль/л	11,5±0,6	7,9±0,8*	8,0±0,8*	>0,05
$\text{NO}_3$ , мкмоль/л	14,1±0,6	9,7±0,9**	9,5±0,8**	>0,05
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$	25,6±1,8	17,6±1,2**	17,5±1,2**	>0,1

**Примітка:** вірогідність різниці показників вирахована між показником групи та нормою при  $P < 0,05$  - \*;  $P < 0,01$  - \*\* та  $P < 0,001$  - \*\*\*.

В основній групі хворих рівень нітритів та нітратів у крові склав  $7,8 \pm 0,8$  і  $9,9 \pm 0,9$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) відповідно, тобто кратність зниження означених показників до норми була 1,5 рази як для  $\text{NO}_2$ , так і  $\text{NO}_3$ . Сума кінцевих метаболітів NO в цій групі достовірно менша за показники референтної норми в 1,5 рази. В групі зіставлення аналогічні показники склали:  $\text{NO}_2$  -  $8,0 \pm 0,8$  мкмоль/л,  $\text{NO}_3$  -  $9,5 \pm 0,8$  мкмоль/л, що було менше норми в 1,4 і 1,5 разів відповідно. Показник, що характеризує суму нітритів і нітратів, практично не відрізнявся від показника  $\text{NO}_x$  в основній групі ( $17,5 \pm 1,2$ ;  $p > 0,1$ ).

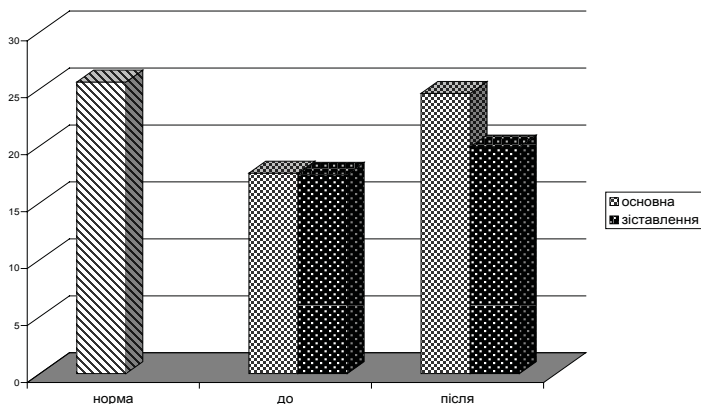
Комплексна терапія із застосування глутаргіну як донатора оксиду азоту і гепафорте позитивно впливала на вазорегулюючу функцію судинного ендотелію в хворих на ГХ з супутнім СПК з закрепами. При цьому більш суттєва динаміка спостерігалася за показником кінцевих метаболітів NO у крові (табл. 4).

Таблиця 4

**Рівень нітритів та нітратів у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім СПК з закрепами після завершення лікування ( $M \pm m$ )**

Показники	норма (n=31)	Основна група (n=89)	Група зіставлення (n=56)	P
$\text{NO}_2$ , мкмоль/л	$11,5 \pm 0,6$	$11,1 \pm 0,8^*$	$9,1 \pm 1,4^{**}$	$< 0,05$
$\text{NO}_3$ , мкмоль/л	$14,1 \pm 0,6$	$13,5 \pm 0,8$	$11,8 \pm 1,2^{**}$	$< 0,05$
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$	$25,6 \pm 1,8$	$24,6 \pm 1,7^{**}$	$19,9 \pm 2,7^{**}$	$< 0,05$

**Примітки:** вірогідність різниці відносно норми \* - при  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ ; P - показник різниці між основною групою і групою зіставлення.



**Рис.1.** Динаміка  $\text{NO}_x$  у хворих із сполученою патологією під впливом лікування.

Нами відзначено, що в крові хворих основної групи вірогідно зростав вміст  $\text{NO}_2$  до  $11,1 \pm 0,8$  мкмоль/л, тобто кратність зростання складала 1,5; показник досягав нижньої межі норми. Показник  $\text{NO}_3$  у сироватці крові хворих підвищувався в 1,4 рази і дорівнював  $13,5 \pm 0,8$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Після проведеного лікування концентрація  $\text{NO}_x$  зростає в сироватці крові хворих до  $24,6 \pm 1,7$  мкмоль/л (рис. 1).

### Висновки

1. В обох групах обстежених хворих з розглядаємою сполученою патологією ендотеліальна дисфункція була виражена однотипово: зменшенням метаболітів оксиду азоту в крові.

2. У хворих на ГХ з супутнім СПК з закрепами після проведення загальноприйнятої терапії відзначався зріст рівня кінцевих метаболітів NO у крові.

3. В групі хворих, які додатково до загальноприйнятого лікування одержували комбінацію глутаргіну та гепафорте, відмічалася нормалізація показників кінцевих метаболітів NO у крові. Однак, отримані дані вказують на більш виражений ефект від проведеної терапії у хворих із сполученою патологією з включенням цієї комбінації.

### Література

1. Сіренко Ю.М. Оцінка втілення Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в практику охорони здоров'я / Ю.М. Сіренко, І.М. Горбась, І.П. Смирнова // Український кардіологічний журнал. - 2004. - № 1. - С. 9-14.
2. Свищенко Е.П. Артериальная гипертензия: практическое руководство / Е.П. Свищенко, В.Н. Коваленко; под ред. В.Н. Коваленко. - К.: Моріон, 2001. - 528 с.
3. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія / Сіренко Ю.М. - К.: Моріон, 2002. - 204 с.
4. Яковлев А.А. Синдром раздраженного кишечника: клинико-патогенетические аспекты и дифференцированная терапия: автореф. дис. ... докт. мед. наук / А.А. Яковлев. - Ростов-на-Дону, 2002. - 40 с.
5. Харченко Н.В. Синдром раздраженного кишечника: от диагностики к лечению / Н.В. Харченко // Ліки України. - 2005. - № 3 (92). - С. 41-45.
6. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Иванова Л.Н. - Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. - 170 с.
7. Синдром раздраженного кишечника / И.А. Макарова, Д.Н. Новожилов, Ф.Р. Хадзегова, И.Д. Лоранская // Лечебное дело. - 2006. - № 1. - С. 412.
8. Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия / Х.М. Марков // Патолог, физиология и эксперим. терапия. - 2005. - № 4. - С. 5-9.

9. Зодионченко В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В.С. Зодионченко, Т.В. Адашева, А.П. Сандомирская // Рус. мед. журн. - 2002. - № 1. - С. 11-15.

10. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. - 2005. - № 12. - С. 62-72.

11. Бова А.А. Роль вазоактивных факторов в развитии артериальной гипертензии / А.А. Бова, Е.Л. Трицветова // Кардиология. - 2001. - Т.41, № 7. - С. 57-58.

12. Factors involved in the effects of losartan on endothelial dysfunction induced by aging in SHR / R. Maeso, E. Rodrigo, R. Munoz-Garcia [et al.] // Kidney Int. Suppl. - 1998. - Vol. 68. - P. 30-35.

13. Patti G. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis and in clinical practice of atherosclerosis. Current evidences / G. Patti, R. Melfi, G. Di Sciascio // Recenti Prog. Med. - 2005. - Vol. 96 (10). - P. 499-507.

14. Pfeiffer S. Nitric oxide Chemical puzzles posed by a biological messenger / S. Pfeiffer, B. Mayer, B. Hemmens // Angew. Chem. Int. Ed. - 1999. - Vol. 38. - P. 1714-1731.

15. Зотова И.В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза / И.В. Зотова, Д.А. Затеищikov, Б.А. Сидоренко // Кардиология. - 2000. - № 4. - С. 58-67.

16. Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод ее коррекции / Н.П. Лямина, В.Н. Сенчихин, Д.А. Покидышев, Е.Б. Манухина // Кардиология. - 2001. - № 9. - С. 17-21.

17. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии / Е.Б. Манухина, Н.П. Лямина, П.В. Долотовская [и др.] // Кардиология. - 2002. - № 11. - С. 73-84.

18. Бабак О.Я. Глутаргин - фармакологическое действие и клиническое применение / О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Н.В. Харченко. - Харьков; Луганск: Элтон, 2005. - 456 с.

19. Ипатова О.М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике / О.М. Ипатова; под ред. А.И. Арчакова. - М.: изд-во ГУ НИИ биомед. химии РАМН, 2005. - 318 с.

20. Патент на корисну модель України. МКВ А 61 5/02 05. Способ визначення вмісту оксиду азоту в тканині та біологічних рідинах / Орлова О.А., Комаревцева І.О., Комаревцев В.М. - Заява № 2002032337, пріоритет від 10.10.2002.

#### Резюме

**Иванова Л.М., Холина О.А., Сабковська Х.О., Ліпатнікова Г.С.** Ефективність лікування гіпертонічної хвороби із супутнім синдромом подразненого кишечника з закрепками при використанні комбінації глутаргину та гепафорте за вмістом оксиду нітрогену.

У статті представлені дані ефективності призначення комбінації препаратів глутаргину та гепафорте хворим з гіпертонічною хворобою у поєднанні з синдромом подразненого кишечника з закрепками за вмістом у крові хворих кінцевих стабільних метаболітів оксиду нітрогену.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, синдром подразненого кишечника з закрепками, оксид азоту, глутаргін, гепафорте.

#### Резюме

**Иванова Л.Н., Холина Е.А., Сабковская К.А., Липатникова А.С.** Эффективность лечения гипертонической болезни в сочетании с синдромом раздраженного кишечника с запорами по содержанию оксида азота.

В статье представлены данные эффективности назначения комбинации препаратов глутаргина и гепафорте больным с гипертонической болезнью в сочетании с синдромом раздраженного кишечника с запорами по содержанию конечных стабильных метаболитов оксида азота.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, синдром раздраженного кишечника с запорами, оксид азота, глутаргин, гепафорте.

#### Summary

**Ivanova L.N., Kholina E.A., Sabkovskaya K.A., Lipatnikova A.S.** The effectiveness of treatment of hypertension in combination with irritable colon syndrome-constipation by content nitric oxide.

The paper presents the effectiveness of the appointment of a combination of drugs glutargin and gepaforte patients with hypertension in combination with irritable colon syndrome with constipations on the content of the final stable metabolites of nitric oxide.

**Key words:** hypertension, irritable colon syndrome with constipations, nitric oxide, glutargin, gepaforte.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.М. Колчин*