

О.В. Курята, О.Ю. Сіренко

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

# Вплив L-аргініну аспартату на ендотеліальну функцію судин у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом

*Мета роботи — оцінити ефективність перорального застосування L-аргініну аспартату в корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом та вплив цієї терапії на контроль артеріального тиску. Обстежено 20 хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом. Хворих розподілено на дві групи: 1-ша (n=10) — пацієнти, яким у комплексну терапію включено L-аргініну аспартат у формі перорального розчину по 15 мл 2 рази на добу протягом 4 тиж; 2-га (n=10) — пацієнти, яким не призначали L-аргініну аспартат. За підсумками лікування встановлено, що додавання L-аргініну аспартату для перорального застосування у складі комплексної терапії сприяло поліпшенню функції ендотелію судин за показником ендотеліїзалежної вазодилатації та поліпшенню контролю артеріального тиску.*

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит, ендотеліальна дисфункція, L-аргініну аспартат.

## Вступ

Згідно з сучасними уявленнями, ревматоїдний артрит (РА) — захворювання, що асоціюється з підвищеною серцево-судинною смертністю, переважно внаслідок підвищення поширеності таких коморбідних станів, як ішемічна хвороба серця (ІХС) та артеріальна гіпертензія (АГ) (Papoulias V.F. et al., 2007).

Стан хронічного запалення у хворих на РА створює умови для гіперпродукції прозапальних цитокінів і відносної недостатності синтезу протизапальних медіаторів. Результатом цього дисбалансу є розвиток атеросклеротичного ураження судин, про ранню стадію якого свідчить збільшення товщини комплексу інтима — медіа, розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) (Bergholm R., et al., 2002; ter Avest E. et al., 2007). З іншого боку, АГ розглядають як стан дисфункції ендотелію, що супроводжується констрикцією судин та схильністю до атеросклерозу (Tin L.L. et al., 2002). Для АГ в поєднанні з РА характерна висока частота розвитку ЕД та субклінічного атеросклеротичного ураження магістральних та периферійних судин за результатами доплерографічного дослідження. Тому на сьогодні актуальним є пошук шляхів профілактики серцево-судинних ускладнень, а також розробка заходів щодо поліпшення прогнозу при вже наявному субклінічному атеросклерозі у зазначеній категорії хворих.

У цьому напрямку перспективним є вивчення впливу природного попередника оксиду азоту (nitric oxide — NO) — L-аргініну — на функціональний стан ендотелію судин при АГ в поєднанні з РА. Адже у ході численних клінічних досліджень продемонстровано, що застосування L-аргініну при АГ може сприяти поліпшенню не лише ендотеліальної функції та клі-

нічного перебігу, а й прогнозу захворювання (Böger R.H., Ron E.S., 2005). У метааналізі J.Y. Dong та співавторів (2011) (11 досліджень, 387 пацієнтів) продемонстровано, що пероральний прийом L-аргініну протягом в середньому 4 тиж сприяє статистично значущому зниженню систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ). За даними подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження при застосуванні L-аргініну у пацієнтів із гіперхолестеринемією спостерігали поліпшення ендотеліальної функції (Clarkson P. et al., 1996). Таким чином, результати багатьох досліджень останніх років свідчать про можливість ефективного та безпечного застосування L-аргініну в клінічній практиці як активного донатора NO.

Мета дослідження — оцінка ефективності перорального застосування L-аргініну аспартату (Тівортін® аспартат, «Юрія-Фарм», Україна) в корекції ЕД у пацієнтів з АГ у поєднанні з РА та вплив зазначеної терапії на контроль артеріального тиску (АТ).

## Об'єкт і методи дослідження

Проведено динамічне спостереження та лікування 20 хворих (із них 18 жінок) віком 45–65 років (медіана — 54,03±4,93 року) з АГ I–II стадії у поєднанні з РА. Середня тривалість АГ становила 8,67±4,61 року, РА — 8,15±4,23 року. Діагноз «Артеріальна гіпертензія» встановлювали згідно з Рекомендаціями Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування артеріальної гіпертензії 2011 р. та формулювали відповідно до вимог наказу Міністерства охорони здоров'я України від 24.05.2012 р. № 384 «Про затвер-

дження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії». Діагноз «Ревматоїдний артрит» встановлювали згідно з класифікацією Асоціації ревматологів України (Коваленко В.М., Шуба Н.М., 2002) та діагностичних критеріїв Американського коледжу ревматологів/Європейської антиревматичної ліги (ACR/EULAR) 2010 р. і формулювали згідно з вимогами наказів Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 р. № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», від 11.04.2014 р. № 263 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ревматоїдному артриті».

Критеріями включення визначили:

- наявність верифікованого діагнозу АГ I–II стадії, 1–2-го ступеня;
  - наявність верифікованого діагнозу РА;
  - стабільна базисна терапія з приводу РА (тривалістю >6 міс) та АГ (протягом ≥1 міс);
  - вік 40–65 років;
  - одержання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні.
- Критерії виключення із дослідження:
- вік >65 років;
  - встановлені та верифіковані діагнози ІХС, АГ III стадії та/чи 3-го ступеня, хронічна серцева недостатність III–IV функціонального класу;
  - наявність серцевої аритмії, що спричинює порушення гемодинаміки та потребує корекції із застосуванням антиаритмічних препаратів,
  - наявність гострого порушення мозкового кровообігу;
  - наявність декомпенсованого цукрового діабету;

- наявність гіпер- та гіпотиреозу;
- наявність хронічної ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>);
- наявність ожиріння III-IV ступеня.

I стадія АГ встановлена у 5 (25%) хворих, II стадія — у 15 (75%), 1-й ступінь АГ — у 8 (40%) пацієнтів, 2-й ступінь — у 12 (60%) хворих. Показник САТ в середньому становив 145,38±14,25 мм рт. ст., ДАТ — 83,36±8,51 мм рт. ст. Під час спостереження усі пацієнти дотримувалися базисної антигіпертензивної терапії із застосуванням інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), сартанів, блокаторів β-адренорецепторів, антагоністів кальцію, діуретиків, ліпідознижувальних препаратів за необхідності, що не змінювалася протягом терміну дослідження. Як базисну терапію РА метотрексат отримували 16 (80%) хворих, середня доза метотрексату становила 12,13±3,56 мг/тиж, середня тривалість лікування — 5,06±2,74 року. Глюкокортикоїди отримували 14 (70%) хворих, середня добова доза із розрахунку на метилпреднізолон на момент дослідження становила 6,05±2,83 мг, середня тривалість лікування — 4,16±2,52 року.

При клінічному та інструментальному обстеженні позасуглобові прояви РА встановлено у 11 (55%) хворих. I ступінь активності діагностовано у 11 (55%) хворих, II ступінь активності — у 9 (45%), середній показник активності РА за індексом DAS28 — 4,85±1,78 бала. Серед обстежених хворих на РА серопозитивний варіант захворювання встановлено у 16 (80%), серонегативний — у 4 (20%) осіб.

Хворих розподілили на дві групи: 1-ша група (n=10) — пацієнти, яким у комплексну терапію включили L-аргініну аспартат (Тівортін® аспартат, «Юрія-Фарм») у формі розчину для перорального застосування з режимом дозування 15 мл 2 рази на добу протягом 4 тиж; 2-га група (n=10) — пацієнти, яким L-аргініну аспартат не призначали. У вихідному стані пацієнти 1-ї та 2-ї груп були зіставними за показниками ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД),

САТ, ДАТ, статтю, віком (табл. 1). Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб, зіставні за статтю та віком з основними групами.

У ході дослідження всім хворим визначали об'єктивні та суб'єктивні ознаки, призначали АГ та РА, проводили збір анамnestичних даних, фізикальне, лабораторне та клініко-інструментальне обстеження на початку та наприкінці дослідження — електрокардіографію, самоконтроль АТ, загальноклінічні дослідження крові, сечі; біохімічне дослідження крові (рівень креатиніну, сечовини, ліпідний профіль). Визначення ШКФ із застосуванням формули CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), добове моніторування АТ проводили на початку дослідження. Оцінювали функцію ендотелію судин за допомогою визначення показника ЕЗВД за стандартною методикою (Celermajer D.S., 1997). Переносимість препарату оцінювали на підставі суб'єктивних відчуттів пацієнта, оцінки лабораторних показників, ШКФ, частоти розвитку побічних реакцій.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням ліцензійної програми STATISTICA 6.1. Визначали середні значення (M), стандартне відхилення (Sd), стандартну похибку середньої величини (m). З метою порівняння показників у двох незалежних групах використовували U-критерій Манна — Уїтні та критерій Вілксона (W) для порівняння двох залежних груп. Оцінку ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, здійснювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції r. Статистично значущі відмінності результатів досліджень визначали при рівні p<0,05.

### Результати та їх обговорення

При вивченні функції ендотелію судин порушення ЕЗВД у початковому стані відзначали у більшості хворих на АГ у поєднанні з РА — у 19 (95%) осіб. Серед пацієнтів контрольної групи порушень ЕЗВД не виявлено. Показник ЕЗВД у хворих на АГ у по-

єднанні з РА достовірно відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи (p<0,05). При цьому вазоконстрикцію та відсутність динаміки ЕЗВД при пробі з реактивною гіперемією виявлено у 5 (25%) хворих: парадоксальна вазоконстрикція (ЕЗВД <0) у 2 (10%) осіб, відсутність динаміки показників ЕЗВД під час проби з реактивною гіперемією (ЕЗВД = 0) — у 3 (15%) хворих. Зниження ЕЗВД корелювало зі зменшенням ШКФ (r=0,38; p=0,015) та рівнем САТ (r=0,51; p=0,02), ДАТ (r=0,56; p=0,01). Включення в медикаментозну схему терапії L-аргініну аспартату зумовило поліпшення як суб'єктивних, так і об'єктивних показників у обстежених хворих.

За даними динамічного спостереження, парадоксальна вазоконстрикція під впливом лікування була купірована, досягнута нормалізація ендотеліальної функції в 1-й групі у всіх пацієнтів. Загалом по групі відзначено поліпшення показника ЕЗВД на 58,8% (p<0,05). У 2-й групі виявлена нормалізація зазначеного показника у 5 (41,7%) пацієнтів, в цілому по групі — на 24,1% (p<0,05). Застосування L-аргініну аспартату сприяло достовірному поліпшенню ендотеліальної функції судин зі зростанням показника ЕЗВД на 53,7% у 1-й групі порівняно з показниками у хворих 2-ї групи (p<0,05).

Рівні САТ та ДАТ у хворих 1-ї та 2-ї груп у вихідному стані достовірно не відрізнялися (табл. 2). Аналіз зниження рівнів САТ та ДАТ наприкінці дослідження у групах показав його зменшення на 35,8 та 37,2% відповідно, (p<0,05) серед хворих 1-ї групи та на 28,7 та 26,4% відповідно (p<0,05) — серед хворих 2-ї групи. Таким чином, додавання до базисної терапії L-аргініну аспартату привело до більш суттєвого зниження рівнів САТ та ДАТ. У всіх групах спостерігали позитивну динаміку впливу терапії на ЧСС. Значних побічних ефектів при застосуванні препарату не відзначено.

Наприкінці дослідження порівняно з вихідним рівнем показники АлАТ, АсАТ, білірубину не зазнали значних змін на фоні

Таблиця 1

Зміни лабораторних та інструментальних показників у хворих на АГ в поєднанні з РА при додатковому застосуванні в лікуванні L-аргініну аспартату

Показник	1-ша група (додаткове застосування L-аргініну аспартату) (n=10)		2-га група (лише стандартна терапія) (n=10)		Контрольна група (n=10)
	Початковий стан		Через 4 тиж		Початковий стан
	Початковий стан	Через 4 тиж	Початковий стан	Через 4 тиж	Початковий стан
ЕЗВД, %	8,8±1,8*	11,8±1,5**	8,5±1,2*	9,7±1,2*	12,6±2,9
САТ, мм рт. ст.	145,8±8,7*	130,4±6,5*	144,7±7,4*	134,2±6,1*	121,1±4,2
ДАТ, мм рт. ст.	88,5±1,6*	76,1±1,4**	87,7±1,4*	84,5±1,7*	73,5±1,6
Частота серцевих скорочень (ЧСС)	75,4±2,45	71,1±1,65	74,8±2,79	72,2±1,56	80,1±1,46
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	92,8±4,4*	100,3±4,6	91,8±3,9	95,41±4,8	114,7±4,6
Креатинін, мкмоль/л	65,3±6,3*	57,3±9,2*	66,1±6,8*	62,5±9,4*	56,5±7,1
C-реактивний білок, мг/л	13,2±3,4*	8,7±2,8	12,8±3,4	8,9±2,5	4,3±1,4
Аланинамінотрансфераза (АлАТ), од./л	18,8±0,87	19,0±0,87	18,6±0,85	19,7±0,78	18,4±0,67
Аспаратамінотрансфераза (АсАТ), од./л	20,7±0,72	21,4±0,98	21,7±0,85	22,3±0,82	19,0±0,78
Білірубін, мкмоль/л	11,7±0,64	12,2±0,27	11,9±0,58	12,5±0,22	10,3±0,43

\*Достовірність відмінностей на початку та наприкінці дослідження p<0,05; \*\*достовірність порівняно з контрольною групою p<0,05; \*достовірність порівняно з 2-ю групою p<0,05.

Таблиця 2

Динаміка показників ЕЗВД у хворих на АГ в поєднанні з РА під впливом різних схем лікування

Показник, n (%)	1-ша група (додаткове застосування L-аргініну аспартату), n (%)		2-га група (лише стандартна терапія), n (%)	
	Початковий стан		Через 4 тиж	
	Початковий стан	Через 4 тиж	Початковий стан	Через 4 тиж
Нормальний показник ЕЗВД	1 (10)	4 (40)	—	2 (20)
Знижений показник ЕЗВД	7 (70)	6 (60)	7 (70)	5 (50)
Вазоконстрикція	2 (20)	—	3 (30)	3 (30)

лікування із застосуванням L-аргініну аспартату, що свідчить про хорошу переносимість терапії (див. табл. 1).

### Висновки

Таким чином, застосування L-аргініну аспартату (Тівортін® аспартат, «Юрія Фарм») у формі перорального розчину протягом 4 тиж у комплексній терапії у пацієнтів із АГ та РА сприяє:

- поліпшенню ендотеліальної функції судин переважно шляхом корекції значного зниження показників ЕЗВД та вазоконстрикторної відповіді на пробу з реактивною гіперемією;
- підвищенню ефективності контролю АТ.

### Список використаної літератури

**Коваленко В.М., Шуба Н.М.** (2002) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Катран груп, Київ, 214 с.

**Bergholm R., Leirisalo-Repo M., Vehkavaara S.** (2002) Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 22: 1637–1641.

**Böger R.H., Ron E.S.** (2005) L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern. Med. Rev.*, 10(1): 14–23.

**Celermajer D.S.** (1997) Endothelial dysfunction: does it matter? It is reversible? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 30(2): 325–333.

**Clarkson P., Adams M.R., Powe A.J. et al.** (1996) Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J. Clin. Invest.*, 97(8): 1989–1994.

**Dong J.Y., Qin L.Q., Zhang Z.** (2011) Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am. Heart J.*, 162(6): 959–965.

**Panoulas V.F., Douglas K.M., Milionis H.J. et al.** (2007) Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 46(9): 1477–1482.

**ter Avest E., Stalenhoef A.F.H., de Graaf J.** (2007) What is the role of noninvasive measurements

of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? *Clin. Sci (Lond.)*, 112: 507–516.

**Tin L.L., Beevers D.G., Lip G.Y.** (2002) Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden death. *Curr. Cardiol. Rep.*, 4(6): 449–457.

### Воздействие L-аргинина аспартата на эндотелиальную функцию сосудов у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом

**О.В. Курята, О.Ю. Сиренко**

**Резюме.** Цель работы — оценить эффективность перорального применения L-аргинина аспартата в коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом и воздействие данной терапии на контроль артериального давления. Обследовано 20 пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом. Больных разделили на две группы: 1-ю группу (n=10) составили пациенты, которым в комплексную терапию включили L-аргинина аспартат в форме перорального раствора по 15 мл 2 раза в сутки в течение 4 нед; 2-ю (n=10) — пациенты, которым не назначали L-аргинина аспартат. По результатам лечения установлено, что добавление L-аргинина аспартата для перорального применения в составе комплексной терапии способствовало улучшению функции эндотелия сосудов по показателю эндотелийзависимой вазодилатации и улучшению контроля артериального давления.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, эндотелиальная дисфункция, L-аргинина аспартат.

### Effects of oral dose L-arginine aspartate on endothelial function in endothelial dysfunction therapy in patients with hypertension combined with rheumatoid arthritis

**O.V. Kuryata, O.Yu. Sirenko**

**Summary.** The aim of study to evaluate the effectiveness of oral L-arginine aspartate in the correction of endothelial dysfunction in patients with hypertension combined with rheumatoid arthritis and blood pressure control effect of this therapy. The 20 patients with hypertension combined with rheumatoid arthritis were examined. Patients were divided into 2 groups: 1<sup>st</sup> (n=10) — patients with included L-arginine aspartate in the complex therapy in the form of an oral solution of 15 ml 2 times a day for 4 weeks; 2<sup>nd</sup> (n=10) — patients who were not administered L-arginine aspartate. In the dynamics of treatment found that the addition of L-arginine aspartate in the complex therapy for oral administration contributed to the improvement of vascular endothelial function and improve blood pressure control.

**Keywords:** hypertension, rheumatoid arthritis, endothelial dysfunction, L-arginine aspartate.

### Адреса для листування:

Сиренко Оксана Юріївна  
49044, Дніпропетровськ,  
вул. Дзержинського, 9  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,  
кафедра госпітальної терапії № 1  
та профпатології  
E-mail: oksanasirenko@i.ua

Одержано 11.09.2014

### Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників Тівортін® аспартат

Р.п. № UA/9941/01/01 від 29.07.2014 р.

**Склад.** 1 мл розчину містить L-аргініну аспартату 200 мг. **Фармакотерапевтична група.** Інші кардіологічні препарати. Амінокислоти. **Код АТС.** С01Е. **Фармакологічні властивості.** Тівортін® аспартат чинить антигіпоксичну, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну, мембраностабілізуючу дію. Відіграє важливу роль у процесах нейтралізації аміаку та стимуляції виведення його з організму, посилює дезінтоксикаційну функцію печінки. Чинить гепатопротекторну дію, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення у гепатоцитах. Як донатор оксиду азоту Тівортін® аспартат бере участь у процесах енергозабезпечення організму, зменшує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, запобігаючи утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, включається у процеси фібринолізу, сперматогенезу. Препарат чинить помірну анаболічну дію, стимулює діяльність вилочкової залози, сприяє синтезу інсуліну і регулює

вміст глюкози у крові під час фізичного навантаження, сприяє корекції кислотно-основної рівноваги. **Показання.** У комплексній терапії при ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, артеріальній гіпертензії, атеросклерозі периферичних судин; діабетичній ангіопатії; при стані після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу; міокардіопатії, хронічній серцевій недостатності; гіперхолестеринемії; хронічній обструктивній хворобі легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневої гіпертензії, хронічній постемболічній легеневої гіпертензії, гострому та хронічному гепатиті різної етіології; печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії, спричиненій гіперамоніємією; гіпоксичному та астенічному стані; імунокорекції при зниженні функції вилочкової залози. **Побічні реакції.** Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, які зникають самостійно. Можливі алергічні реакції.

**З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.**