

УДК 616.12—008.331.1+616.72—018.3-007.17/.18—007.248]—008.9:[546.41+612.015]



В. В. Коломієць, К. Ю. Сімбірцева, О. В. Бабич

Застосування донаторів оксиду азоту в лікуванні остеоартрозу, поєднаного з артеріальною гіпертензією

Вивчено вплив курсового застосування аргініну глутамату на добовий ритм артеріального тиску, синтез оксиду азоту, обмін Кальцію і стан кісткової тканини у хворих на остеоартроз, поєднаний з артеріальною гіпертензією, на тлі терапії індапамідом і Кальцієм з вітаміном D₃.

Ключові слова: остеоартроз, артеріальна гіпертензія, аргініну глутамат, оксид азоту, обмін Кальцію.

Остеоартроз (ОА) — одне з найпоширеніших захворювань кістково-м'язової системи, яке асоціюється зі зниженням якості життя і значними грошовими витратами на лікування та реабілітацію хворих [1]. Згідно з даними останніх досліджень, ОА часто супроводжується системними змінами кісткової тканини, які відіграють значну роль у подальшому прогресуванні ураження суглобів [2]. На формування остеопенічного синдрому в цієї групи хворих також істотно впливає наявність супровідної артеріальної гіпертензії (АГ). У такому разі виникає дефіцит позаклітинного Кальцію через зниження його кишкової абсорбції й підвищене виведення із сечею, що вторинно активує вироблення паратиреоїдного гормону, який мобілізує Кальцій з кісткової тканини й збільшує ризик розвитку остеопорозу [3].

Є низка загальних чинників, що поряд з порушенням обміну Кальцію зумовлюють розвиток і остеопорозу, і АГ. Один з них — дефіцит ендотеліального синтезу оксиду азоту. Зниження синтезу оксиду азоту не тільки спричиняє розвиток ендотеліальної дисфункції, а й сприяє резорбції кісткової тканини [4].

Мета дослідження: вивчити вплив курсового застосування аргініну глутамату на добовий ритм артеріального тиску (АТ), синтез оксиду азоту, обмін Кальцію і стан кісткової тканини у хворих на ОА з АГ на тлі терапії індапамідом і Кальцієм з вітаміном D₃.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили дві групи хворих на ОА в поєднанні з АГ II стадії.

Першу групу становили 33 особи віком у середньому (61,4 ± 1,9) року, які протягом 12 тижнів приймали комплексний препарат Кальцію і вітаміну D₃ (у добовій дозі 1000 мг карбонату кальцію і 400 МО вітаміну D₃).

До другої увійшли 34 пацієнти, середній вік (59,8 ± 1,6) року, які на тлі 3-місячної терапії Кальцієм з вітаміном D₃ додатково приймали аргініну глутамат («Глутаргін») у добовій дозі 10 мг на 1 кг маси тіла протягом 3 тижнів.

Протягом дослідження всі пацієнти одержували індапамід у добовій дозі 2,5 мг. Групи обстежених хворих не відрізнялися за віком, статтю й тривалістю захворювання. Дослідження проводили на базі кардіологічного та ревматологічного відділень Дорожньої клінічної лікарні на ст. Донецьк.

Усі пацієнти проходили стандартне загальноклінічне обстеження, що передбачало фізикальне обстеження, збір анамнезу, інструментальні та лабораторні дослідження. Добовий ритм АТ оцінювали за допомогою апарата «Кардіотехніка 4000 АД» («Инкарт», Росія).

Дослідження функції ендотелію судин на підставі ендотелійзалежної (на тлі реактивної гіперемії) релаксації плечової артерії проводили за допомогою сонографічного апарата «Vivid 3»; для контролю вимірювали ступінь ендотелійнезалежної вазорелаксації (сублінгвальне приймання нітрогліцерину в дозі 0,5 мг). Концентрацію метаболітів оксиду азоту (NOx) у сироватці крові визначали за допомогою реактиву Гріса на спектрофотометрі «СФ 4А».

Вивчення гомеостазу Кальцію полягало в оцінюванні його кишкової абсорбції, швидкості ліквідації навантажувальної кальціємії в умовах перорального кальційтолерантного тесту (КТТ) з 0,25 ммоль на 1 кг маси тіла лактату кальцію і ниркової екскреції Кальцію за добу. Концентрацію Кальцію в сироватці крові та сечі визначали за допомогою набору реактивів для фотометричного визначення загального Кальцію в біологічних рідинах виробництва НВП «Філісіт-Діагностика» на спектрофотометрі «СФ 4А».

Ступінь резорбції кісткової тканини вивчали шляхом кількісного визначення в сечі С-кінцевих телопептидів, що утворюються в разі деградації колагену I типу («CrossLaps™ ELISA»). Виразність суглобового синдрому оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), функцію суглобів — за допомогою альгофункціонального індексу Лекена.

Отримані результати обробили статистично з використанням пакету програм «Microsoft Excel» і програми «Биостатистика 4.03» (США).

Результати дослідження та обговорення

До і після 12 тижнів приймання індапаміду разом із препаратом Кальцію й аргініну глутаматом систолічний АТ (САТ) знизився зі $(160,6 \pm 4,6)$ до $(133,4 \pm 2,2)$ мм рт. ст. у хворих I групи та зі $(161,7 \pm 4,1)$ до $(132,6 \pm 2,3)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) у хворих II групи. Рівень діастолічного АТ (ДАТ) знизився відповідно зі $(103,9 \pm 4,2)$ до $(80,8 \pm 2,1)$ мм рт. ст. та зі $(102,5 \pm 3,2)$ до $(77,6 \pm 2,4)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). На тлі лікування відзначили статистично значуще зниження варіабельності систолічного й діастолічного АТ (ВСАТ і ВДАТ), причому у хворих II групи, які додатково приймали глутаргін, значення ВСАТ і ВДАТ становили $(11,2 \pm 0,4)$ і $(9,4 \pm 0,3)$ мм рт. ст., що значущо відрізнялося від аналогічних показників I групи — $(12,6 \pm 0,4)$ і $(11,2 \pm 0,3)$ мм рт. ст. відповідно ($p < 0,05$). Ранковий підйом (РП) САТ зменшився з $(48,7 \pm 4,5)$ до $(40,3 \pm 4,2)$ мм рт. ст., РП ДАТ — з $(37,1 \pm 2,8)$ до $(28,6 \pm 2,4)$ мм рт. ст. в I групі. У хворих II групи РП САТ знизився з $(49,3 \pm 4,5)$ до $(32,5 \pm 3,8)$ мм рт. ст., РП ДАТ — з $(34,6 \pm 2,3)$ до $(19,2 \pm 2,2)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). У пацієнтів II групи відзначили виразніше зниження РП АТ, причому не тільки діастолічного, що спостерігали також у хворих I групи ($p < 0,05$), а й систолічного, підвищення якого має несприятливе прогностичне значення для розвитку серцево-судинних ускладнень АГ.

Хворі на ОА потребують постійної терапії нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП). Неселективні НПЗП можуть зумовлювати підвищення АТ не тільки у хворих на АГ, а й в осіб з нормальним АТ за рахунок пригнічення системного та локального внутрішньониркового синтезу простагландинів E2 і I2, які разом з оксидом азоту й ендотеліальним гіперполяризувальним фактором є основними вазодилаторами ендотелію судин [5]. Порушення динамічного співвідношення між вазоконстрикторами і вазодилаторами виявляється в розвитку дисфункції судинного ендотелію, яка є однією з основних ланок розвитку, прогресування АГ і появи її ускладнень. За результатами проведених досліджень були одержані дані щодо виразної ендотеліопротек-

тивної дії індапаміду, який має прямий вазодилаторний ефект за рахунок антиоксидантних властивостей, підвищуючи біодоступність оксиду азоту й зменшуючи його інактивацію [6]. Корекція порушень обміну Кальцію також має позитивний вплив на метаболізм оксиду азоту. Усунення дефіциту позаклітинного Кальцію сприяє поліпшенню функції ендотелію внаслідок збільшення гіперполяризації артеріальної стінки, підвищення чутливості гладеньком'язових клітин до оксиду азоту і зниження вироблення супероксиданіону і вазоконстрикторних простаноїдів [7].

Унаслідок проведеного лікування в обстежених хворих I групи вміст у сироватці крові стабільних метаболітів оксиду азоту зріс із $(37,2 \pm 1,3)$ до $(42,7 \pm 1,4)$ мкмоль/л. Приріст концентрації NOx становив $(5,5 \pm 1,2)$ мкмоль/л ($p < 0,05$). У хворих II групи, які додатково приймали глутаргін, зареєстрували значніше підвищення концентрації метаболітів оксиду азоту — з $(38,3 \pm 1,2)$ до $(48,5 \pm 1,8)$ мкмоль/л, тобто на $(10,2 \pm 1,5)$ мкмоль/л, що статистично значущо ($p < 0,05$) перевищувало аналогічний показник у пацієнтів I групи.

За даними проби з реактивною гіперемією після декомпресії середній приріст діаметра плечової артерії у хворих збільшився: із $(7,1 \pm 0,9)$ до $(12,2 \pm 1,0)$ % — у I групі, з $(6,9 \pm 0,9)$ до $(15,1 \pm 0,8)$ % — у II групі ($p < 0,05$). Більший приріст діаметра плечової артерії у хворих II групи порівняно з таким у хворих I групи: $(8,2 \pm 1,1)$ проти $(5,1 \pm 0,5)$ % ($p < 0,05$) — свідчить про виразнішу позитивну динаміку функції судинного ендотелію в разі застосування додатково донаторів оксиду азоту.

Аргініну глутамат містить у своєму складі амінокислоту L-аргінін. Відомо, що оксид азоту утворюється шляхом окиснення термінального атома азоту гуанідину в L-аргініні під дією кальцій/кальмодулінзалежної ізоформи NO-синтетази. Фермент істотно інактивується за низької концентрації вільного Кальцію і набуває найвищої активності, коли його концентрація наближається до 1 ммоль/л [8]. Тому відновлення балансу Кальцію в організмі може мати позитивний вплив на процес ендотеліального синтезу оксиду азоту. Комбіноване застосування аргініну глутамату й препарату Кальцію на тлі терапії індапамідом дає змогу впливати на різні патогенетичні ланки ендотеліальної дисфункції у хворих на ОА, поєднаний з АГ (збільшення вироблення і секретії оксиду азоту ендотеліальними клітинами, запобігання його деградації на тлі оксидантного стресу тощо).

Нормалізація АТ, зворотний розвиток дисфункції судинного ендотелію і підвищене вироблення вазодилаторів допомагають ефективніше коригувати порушений обмін Кальцію у хворих на ОА, поєднаний з АГ. В обстежених хворих прово-

дили дослідження кишкової абсорбції Кальцію в умовах перорального КТТ з 0,25 ммоль на 1 кг маси тіла лактату кальцію протягом 240 хв [9]. У пацієнтів обох груп після лікування зареєстрували статистично значуще підвищення концентрації Кальцію в сироватці крові на 120-й хвилині КТТ (рис. 1). За 240 хв навантажувального тесту концентрація Кальцію в сироватці крові практично поверталася до початкового рівня кальціємії і значущо відрізнялася від аналогічного показника до лікування в обох групах.

У хворих II групи значно зросла швидкість ліквідації навантажувальної кальціємії за період 121–240 хв: з $(1,10 \pm 0,22)$ до $(3,75 \pm 0,17)$ мкмоль/(л·хв) ($p < 0,05$), що значущо перевищувало ($p < 0,05$) відповідне значення у хворих I групи після лікування: $(3,16 \pm 0,21)$ мкмоль/(л·хв). Ці дані свідчать про підвищення ефективності регуляції обміну Кальцію у хворих на ОА, поєднаний з АГ, на тлі застосування аргініну глутамату. Очевидно, підвищення кишкової абсорбції Кальцію зумовлене переважно прийманням препарату Кальцію з вітаміном D₃. У відповідь на введення вітаміну D збільшується рівень кальцієзв'язувальних білків, що беруть участь у процесі всмоктування Кальцію в кишечнику. Додаткове застосування аргініну глутамату на тлі лікування індапамідом і Кальцієм допомагає поліпшити ендотелійзалежну вазодилатацію як у периферійному, так і в нирковому кровоотоці, а отже, підвищити активність 1 α -гідроксилази в нирках і збільшити вироблення активного метаболіту вітаміну D.

Унаслідок цього настає гормональний баланс, що забезпечує виразнішу реакцію кальцієрегуляторних гормонів на навантажувальну кальціємію і підвищення чутливості виконавчих органів — мішеней (кісток, нирок) до дії цих гормонів.

У II групі на тлі лікування відзначили більш помітне зниження надмірного виведення Кальцію із сечею. Рівень ниркової екскреції Кальцію за добу зменшився: з $(6,1 \pm 0,6)$ до $(3,7 \pm 0,3)$ ммоль/л ($p < 0,05$) — у I групі, з $(5,9 \pm 0,7)$ до $(2,8 \pm 0,3)$ ммоль/л ($p < 0,05$) — у II групі. Індапамід має здатність знижувати рівень кальцієурії шляхом підвищення каналцевої реабсорбції Кальцію в нирках [10]. Виразніше зниження добової ниркової екскреції Кальцію в разі застосування аргініну глутамату, ймовірно, зумовлене не тільки поліпшенням ниркової гемодинаміки та підвищенням ефективності регуляції гомеостазу Кальцію, а й зниженням темпів резорбції кісткової тканини та інтенсивнішим захопленням Кальцію кістками для будівництва нової кісткової тканини.

У пацієнтів I групи відзначили статистично значуще зниження концентрації С-кінцевих телопептидів у сечі: із $(258,3 \pm 19,3)$ до $(118,6 \pm 12,7)$ мкг на 1 ммоль креатиніну ($p < 0,05$). У хворих II групи рівень маркерів кісткової резорбції $(74,7 \pm 16,2)$ мкг на 1 ммоль креатиніну був значущо меншим як проти початкового значення $(249,7 \pm 18,6)$ мкг на 1 ммоль креатиніну, так і проти показника в I групі після лікування ($p < 0,05$). Потрібно наголосити, що певну роль в уповільнен-

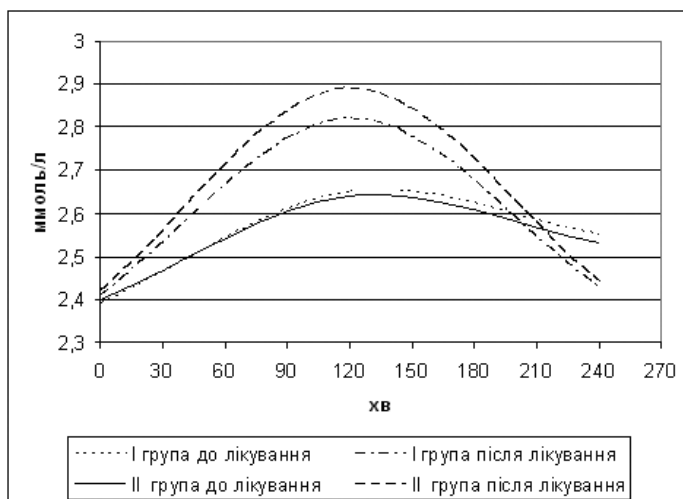


Рис. 1. Динаміка загальної концентрації Кальцію в сироватці крові під час перорального КТТ у хворих на остеoarтроз, поєднаний з артеріальною гіпертензією, у процесі лікування аргініну глутаматом на тлі застосування індапаміду та Кальцію з вітаміном D₃

ні процесів кісткового ремоделювання відіграє корекція порушення синтезу оксиду азоту. За результатами рандомізованого плацебоконтрольованого дослідження 144 жінок у постменопаузі, використання ізосорбиду мононітрату як донатора оксиду азоту протягом 3 місяців спричинило значне зниження кісткової резорбції і підвищення остеосинтезу [4]. Застосування L-аргініну в лікуванні остеопору, спричиненого прийманням преднізолону, супроводжувалося позитивною динамікою стану кісткової тканини [11]. Відомо, що оксид азоту чинить прямий блокувальний ефект на остеокластзалежну резорбцію кісткової тканини, а ендотеліальна NO-синтетаза бере активну участь в регуляції мінералізувальної активності остеобластів [12].

Уповільнення темпів ремоделювання кісткової тканини в обстежених хворих зумовило зниження метаболічної активності субхондральної кістки і зменшення виразності суглобового синдрому. Цілісність суглобового хряща значною мірою залежить від механічних властивостей його кісткового ложа. Зі збільшенням навантажень на суглобовий хрящ процеси альгерації в передлежачій частині субхондральної кістки можуть ставати важливим етіологічним чинником розвитку й

прогресування ОА [2]. Після лікування у хворих обох груп відзначили статистично значущу позитивну динаміку показника болю за ВАШ та індексу Лекена. Після кожного з курсів лікування біль у стані спокою за ВАШ зменшився в I і II групах відповідно на 56,3 і 55,4% ($p < 0,05$). Індекс Лекена знизився в I групі з $(8,4 \pm 0,3)$ до $(5,4 \pm 0,4)$ балу ($p < 0,05$), у II групі — із $(8,6 \pm 0,4)$ до $5,6 \pm 0,3$ балу ($p < 0,05$).

Висновки

1. Додаткове призначення аргініну глутамату до терапії індапамідом і Кальцієм з вітаміном D₃ забезпечує стійкий антигіпертензивний ефект, що супроводжується поліпшенням добового профілю АТ у хворих на остеоартроз, поєднаний з АГ.

2. Комбіноване лікування індапамідом, Кальцієм з вітаміном D₃ і аргініну глутаматом зумовлює підвищення ендотеліального синтезу оксиду азоту й зменшення ступеня дисфункції ендотелію судин у хворих на ОА в поєднанні з АГ.

3. Корекція порушень синтезу оксиду азоту та обміну Кальцію пригнічує резорбцію кісткової тканини, зумовлює позитивну динаміку суглобового синдрому в названій групі хворих.

Стаття надійшла до редакції 25.12.2007

Цитована література

1. *Остеоартроз* / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. — К. : Морион, 2005. — 592 с.
2. *Osteoporosis increases the severity of cartilage damage in an experimental model of osteoarthritis in rabbits* / R. Largo, M. Fernandes-Valle // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2006. — Vol. 20. — P. 381—390.
3. *Bone mineral density in women with essential hypertension* / K. Tsuda // *Am. J. Hypertens*. — 2001. — Vol. 14. — P. 704—707.
4. *Isosorbide mononitrate increases bone formation and decreases bone resorption in postmenopausal women : a randomized trial* / S. Jamal, S. Cummings, G. Hawker // *J. Bone Miner. Res*. — 2004. — Vol. 19. — P. 1512—1517.
5. *Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients* / A. Whelton // *Am. J. Therap*. — 2001. — Vol. 8, N 2. — P. 85—95.
6. *Влияние индапамида на суточный профиль артериального давления и нейрогуморальные факторы его регуляции* / Е. П. Свищенко [и др.] // *Укр. кард. журнал*. — 2001. — № 1. — С. 65—68.
7. *High-calcium diet enhances vasorelaxation in nitric oxide-deficient hypertension* / P. Jolma, J. Kalliovalkama // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. — 2000. — Vol. 279, N 3. — P. 1036—1043.
8. *Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма* / В. В. Братусь // *Укр. ревм. журнал*. — 2003. — № 4 (14). — С. 3—10.
9. *Ессенціальна гіпертензія і гомеостаз кальцію* / В. В. Коломієць, О. В. Боброва. — К. : Четверта хвиля, 1998. — 196 с.
10. *Effect of indapamide on urinary calcium excretion in patients with and without urinary stone disease* / K. Ceylan [et al.] // *Ann. Pharmacother*. — 2005. — Vol. 39. — P. 1034—1038.
11. *Supplementation of L-arginine prevents glucocorticoid-induced reduction of bone growth and bone turnover abnormalities in a growing rat model* / P. Pennisi // *J. Bone Miner. Metab*. — 2005. — Vol. 23, N 2. — P. 134—139.
12. *Endothelial nitric oxide synthase in the control of osteoblastic mineralizing activity and bone integrity* / F. Afzal, J. Polak, L. Buttery // *J. Pathol*. — 2004. — Vol. 202, N 4. — P. 503—510.

В. В. Коломиец, К. Ю. Симбирица, А. В. Бабич

Использование донаторов оксида азота в лечении остеоартроза в сочетании с артериальной гипертензией

На фоне терапии индапамидом и кальцием с витамином D₃ у 34 больных остеоартрозом и артериальной гипертензией изучено влияние курсового приема аргинина глутамата на суточный ритм артериального давления (АД), синтез оксида азота, обмен кальция и состояние костной ткани. Установлено, что комбинированное применение индапамида, кальция с витамином D₃ и аргинина глутамата обеспечивает стойкий антигипертензивный эффект, улучшает суточный профиль АД, уменьшает степень дисфункции эндотелия сосудов, а также приводит к снижению резорбции костной ткани и уменьшению выраженности суставного синдрома.

V. V. Kolomiets', K. Yu. Simbirtseva, O. V. Babych

The use of nitric oxide donor therapy in the treatment of osteoarthritis combined with arterial hypertension

Investigation has been held on 34 osteoarthritis patients with arterial hypertension against the background of indapamide therapy combined with calcium and vitamin D₃ intake, aimed on the study of the effects of glutargin therapy on 24-hours blood pressure rhythm, nitric oxide synthesis, calcium metabolism and bone turnover. It has been established that combined intake of indapamide, calcium with vitamin D₃ and glutargin provided stable antihypertensive effect, improved 24-hours blood pressure profile, reduced the degree of vascular endothelial function, and resulted in the decrease of bone tissue resorption and articular syndrome intensity.