

## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.721-002.77-06:616.12-008.331.1-085.224/.225.2:616-018.74-008

DOI 10.11603/2415-8798.2018.2.9012

©С. І. Сміян, Б. О. Кошак, У. С. Слаба

*ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”***ЗАСТОСУВАННЯ КВІНАПРИЛУ ТА L-АРГІНІНУ З МЕТОЮ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АНКІЛОЗИВНИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ ТА В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ**

**Резюме.** Смертність серед пацієнтів з анкілозивним спондилоартритом (АС) близько в 2 рази вище популяційного рівня і зумовлена серцево-судинною патологією (СС). На сьогодні відома роль персистуючого запального процесу при виникненні СС захворювань унаслідок розвитку дисфункції ендотелію (ЕД).

**Мета дослідження** – оцінити ефективність корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із АС і АГ шляхом застосування квінаприлу та L-аргініну аспартату.

**Матеріали і методи.** Обстежено 110 пацієнтів з АС, яким проводили оцінку ендотеліалезної вазодилатації (ЕЗВД). Після відбору серед них пацієнтів з ЕЗВД < 10 % (n=79), останніх поділили на 4 групи. До першої групи увійшли 17 осіб, які отримували стандартну терапію. Пацієнти другої групи (n=20), поряд з основним лікуванням, отримували внутрішньовенно інфузії розчину L-аргініну. До третьої групи увійшли хворі, котрі мали супутню АГ та отримували ІАПФ (квінаприл) в дозі 20–40 мг на добу (n=19). Четверту групу (n=23) становили також пацієнти з АГ, проте лікування останніх проводили із застосуванням L-аргініну та квінаприлу.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Встановлено, що в другій групі спостерігалось значне покращення стану ендотелію: відзначено підвищення кількісного значення показника ЕЗВД на (23,2±2,4) % (p=0,0023), причому його нормалізацію виявлено в 7 осіб. Покращення стану ендотелію, порівняно з початковим рівнем, констатовано у 11 хворих та лише в 2 суттєвих змін не спостерігалось. У пацієнтів третьої групи призначення лише ІАПФ виявилось не достатньо ефективним, нормалізації ЕЗВД не було в жодного пацієнта, проте у більшості хворих все ж вдалось поліпшити функцію ендотелію та нормалізувати АТ. У четвертій групі в 7 пацієнтів спостерігалась нормалізація стану ендотелію, в 10 – покращення, порівняно з вихідним рівнем, а у 6 – жодних змін не виявлено.

**Висновки.** Використання L-аргініну в комплексній терапії хворих з АС дозволяє суттєво зменшити прояви ЕД у пацієнтів без супутньої АГ. Комбіноване застосування квінаприлу та L-аргініну демонструвало покращення вазорегулювальної функції ендотелію та контроль АТ у хворих з АГ.

**Ключові слова:** анкілозивний спондилоартрит; квінаприл; L-аргінін; ендотеліальна дисфункція.

**ВСТУП** Відомо, що смертність серед пацієнтів з анкілозивним спондилоартритом (АС) близько в 2 рази вище популяційного рівня [10, 23] і зумовлена серцево-судинною (СС) патологією [10, 19, 21].

Сьогодні не залишає сумніву роль персистуючого запального процесу у виникненні СС захворювань унаслідок розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД), а в подальшому – атеросклерозу, атеротромбозу, ремоделювання судинної стінки і міокарда [2, 13] і, відповідно, основною причиною значно вищих від загальнопопуляційних випадків несприятливих загрозливих для життя станів. Тривале запалення призводить до активації та uszkodження ендотелію, є причиною атерогенезу [19, 22] та розвитку гострих серцево-судинних станів, при яких атеросклеротична бляшка дестабілізується і розривається, що призводить до тромбоутворення [20]. Саме тому особливу значущість у розвитку ЕД і СС патології запалення набуває у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями, постійним атрибутом яких є власне запальний процес [9, 11].

Незважаючи на сучасний підхід до лікування АС з боку використання імунобіологічних препаратів, практично відсутня інформація про можливість корекції ЕД у даної когорти пацієнтів.

Згідно з останніми даними, одну з провідних ролей у патогенезі серцево-судинного ремоделювання відіграє дисбаланс між продукцією NO й ангіотензину II, перш за все внаслідок дефіциту NO та надлишкових реактивних форм кисню [1, 8, 15].

Широко відомий механізм впливу на функціональний стан ендотелію інгібіторів ангіотензинперетворювально-

го ферменту (ІАПФ) [12, 15]. Основна частина АПФ розташована на мембрані ендотеліоцитів, до 90 % усього обсягу ренін – ангіотензин – альдостеронової системи (РААС) припадає на органи і тканини, тому її гіперактивація є неодмінною умовою ендотеліальної дисфункції. Вплив АПФ в регуляції судинного тонуусу здійснюється через синтез ангіотензину II (АТ II), який виявляє вазоконстрикторний вплив методом стимуляції рецепторів гладком'язових клітин судин. Так само АТ II стимулює вивільнення ЕТ-1, потужного вазоконстриктора [4]. Інший механізм, пов'язаний із властивістю АПФ, прискорює руйнування брадикініну. Підвищення активності АПФ збільшує розпад брадикініну, відсутність адекватної стимуляції брадикінінових  $\beta_2$ -рецепторів клітин ендотелію призводить до зниження синтезу ендотеліюрелаксуючого фактора (ЕРФ) і підвищення тонуусу гладком'язових клітин судин. Ангіотензин II сприяє виробленню активного кисню, який нейтралізує вже вироблений NO [18]. Саме тому в деяких експериментальних роботах підтверджений можливий шлях корекції дисбалансу між NO і АТ II шляхом прийому препаратів групи ІАПФ. Інгібуючи дію АПФ, ці препарати впливають на дві точки прикладання ферменту. З одного боку, це інгібування вироблення АТ II, а з другого – перешкода розкладанню брадикініну, що володіє судинорозширювальною дією [4, 15].

Серед відомих інгібіторів АПФ найбільшу спорідненість до тканинної РААС має квінаприлат (активний метаболіт квінаприлу), який за показником тканинної афінності в 2 рази перевершує периндоприлат, у 3 рази – раміприлат і в 15 разів – еналаприлат. Механізм позитивної дії квінаприлу на дисфункцію ендотелію пов'язаний не тільки з

модулювальним його впливом на метаболізм брадикиніну та поліпшенням функції  $\beta_2$ -рецепторів, але також зі здатністю цього препарату відновлювати нормальну діяльність мускаринових (M) рецепторів ендотелію, що призводить до опосередкованої дилатації артерій за рахунок рецепторзалежного збільшення синтезу NO [4, 18]. В даний час існують докази того, що квінаприл надає прямий модулювальний вплив на синтез оксиду азоту [15].

З іншого боку, враховуючи, що NO утворюється в ендотеліальних клітинах під дією ферменту ендотеліальної NO-синтетази (eNOS або NOS III) з амінокислоти L-аргініну [15, 24], додаткове включення її до лікування продемонструвало в численних дослідженнях збільшення активності ендотеліальної NO-синтетази та продукції оксиду азоту і, як результат, запобіганню розвитку ендотеліальної дисфункції [14, 16].

**Метою дослідження** було оцінити ефективність корекції ендотеліальної дисфункції шляхом застосування квінаприлу та L-аргініну аспартату.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У дослідженні взяли участь 110 пацієнтів. Критеріями включення були: достовірний, згідно з модифікованими Нью-Йоркськими критеріями [3], діагноз АС та аксіального і периферичного спондилоартриту [17, 21]; інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: вік понад 60 років, наявність псоріазу, хвороби Крона, неспецифічного виразкового коліту, ішемічної хвороби серця, периферичного атеросклерозу, клінічно значущих вад серця (уроджених або набутих), недостатності кровообігу будь-якого генезу, цукрового діабету, тяжкого ураження печінки (активного гепатиту, цирозу), нирок (амілоїдозу чи іншої патології із розвитком хронічної ниркової недостатності), інших хронічних захворювань у фазі загострення (виразкової хвороби, холецистити, пієлонефриту і т.п.).

У ході дослідження всім хворим визначали об'єктивні та суб'єктивні ознаки, притаманні АГ та АС, проводили збір анамнестичних даних, фізикальне, лабораторне та клініко-інструментальне обстеження на початку та наприкінці дослідження – загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, ЕКГ, рентгенографію та МРТ крижово-клубових зчленувань, біохімічний аналіз крові з ліпідограмою та визначенням гострофазових показників, виявлення HLA B-27, контроль АТ. Клінічну активність недуги визначали за допомогою індексу активності захворювання BASDAI, функціонального індексу BASFI [3, 6, 21].

Згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24 травня 2012 р., I стадію АГ встановлено у 15 (13,6 %) хворих, другу – у 27 (24,6 %), 1 ступінь АГ – у 18 (16,4 %) пацієнтів, 2 – у 24 (21,8 %) хворих. Показник САТ у середньому становив  $(145,78 \pm 17,3)$  мм рт. ст., ДАТ –  $(85,47 \pm 8,77)$  мм рт. ст. До моменту включення в дослідження усі пацієнти отримували базисну антигіпертензивну терапію із застосуванням інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) (14 хворих (33,3 %)), блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів (28 хворих (66,7 %)) з комбінованим включенням діуретиків (8 хворих (19,1 %)).

Наявність дисфункції ендотелію встановлювали шляхом визначення потокозалежної вазодилатації плечової артерії (проба з реактивною гіперемією) за методом, який вперше описав D. Celermajer [5] з використанням ультразвукового комплексу, оснащеного лінійним датчиком. Ендотеліозалежну вазодилатацію (ЕЗВД) розраховували за формулою  $EЗВД = (D60 - d0) \times 100 \% / d0$ , де  $d60$  – ді-

аметр плечової артерії через 60 с після відновлення кровообігу,  $d0$  – вихідний діаметр плечової артерії. Ендотеліозалежну вазодилатацію (ЕНВД) на тлі прийому нітрогліцерину розраховували за формулою:  $ЕНВД = (D5 - D0) \times 100 \% / d0$ , де  $d5$  – діаметр плечової артерії через 5 хв після прийому нітрогліцерину,  $d0$  – вихідний діаметр плечової артерії. Для оцінки співвідношення між ЕНВД і ЕЗВД розраховували індекс реактивності (ІР) плечової артерії за формулою:  $ІР = ЕНВД / ЕЗВД$ .

Після обстеження хворих на АС ( $n=110$  (100 %)) та виділення серед них пацієнтів з  $EЗВД < 10\%$  ( $n=79$  (71,8 %)), останніх поділили на 4 групи залежно від застосовуваного лікування та наявності супутньої АГ. До першої групи увійшло 17 (15,5 %) хворих, які отримували стандартну терапію, аналогічно до групи осіб, в яких  $EЗВД > 10\%$  ( $n=31$  (28,2 %)). Стандартна терапія передбачала використання лікарських засобів, що зменшують запалення, зокрема НПЗП, у добових дозах: диклофенак натрію 150 мг/добу або мелоксикам 15 мг/добу. Пацієнти другої групи ( $n=20$  (18,2 %)), поряд з основним лікуванням протягом 10 днів отримували внутрішньовенно інфузії 100 мл 4,2 % розчину донатора оксиду азоту амінокислоти L-аргініну, після чого терапія продовжувалась прийомом перорального розчину ще протягом одного місяця. До третьої групи увійшли пацієнти, котрі мали супутню АГ та отримували протягом 1 місяця ІАПФ квінаприл в дозі 10–20 мг на добу залежно від величин АТ ( $n=19$  (17,3 %)). четверту групу ( $n=23$  (20,90 %)) становили також пацієнти з АГ, проте вони отримували комбіноване лікування у вигляді L-аргініну та квінаприлу. У початковому стані пацієнти першої, другої, третьої та четвертої груп були репрезентативними за показниками активності захворювання, ЕЗВД, статтю, віком.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики у пакеті прикладних програм SPSS (©SPSS Inc.) та Statistica (©Statsoft).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, було 93 (84,5 %) чоловіків (середній вік  $(34,5 \pm 3,4)$  року та 17 (15,5 %) жінок (середній вік  $(38,2 \pm 4,1)$  року з тривалістю недуги в середньому  $(12,2 \pm 3,7)$  року, причому I ступінь активності було констатовано у 24 хворих (21,8 %), II – у 47 (42,7 %), III – 39 (35,5 %) відповідно (за ASDAS). Результати дослідження функції ендотелію у пацієнтів з АС показали, що знижена ЕЗВД (менше 10 %), яка є ознакою дисфункції ендотелію, значно частіше зустрічалася серед хворих з АС і виявлено в 79 обстежуваних (71,9 %), нормальну ЕЗВД (більше 10 %) виявлено лише у 31 хворого (28,1 %) (рис. 1).

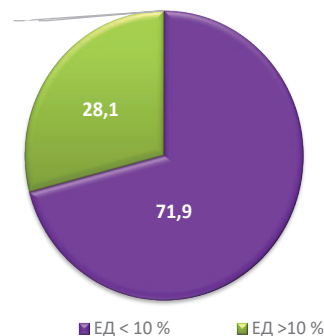


Рис. 1. Поділ пацієнтів за вазорегулюючою здатністю ендотелію.

Після проведеного лікування отримані дані свідчать, що в другій групі спостерігалось значне покращення стану ендотелію. Загалом, по групі відзначено підвищення кількісного значення показника ЕЗВД на  $(23,2 \pm 2,4) \%$  ( $p=0,0023$ ), причому його нормалізацію виявлено у 7 (35 %) пацієнтів ( $ЕЗВД > 10 \%$ ). Поліпшення стану ендотелію, порівняно з початковим рівнем ( $8,5 \% < ЕЗВД < 10,0 \%$ ), констатовано у 11 хворих (55 %) та лише у 2 (10,0 %) суттєвих змін не спостерігалось ( $ЕЗВД < 8,5 \%$ ) ( $p=0,0023$ ). У першій групі на фоні стандартної терапії ЕЗВД змінилась лише на  $(3,7 \pm 0,22) \%$  ( $p > 0,05$ ).

Призначення лише препарату групи ІАПФ у пацієнтів з АГ, які увійшли до третьої групи, виявилось також не достатньо ефективним, нормалізації ЕЗВД не спостерігали у жодного з пацієнтів, хоча варто відмітити, що у більшості хворих (63,2 %) все ж вдалось покращити вазорегулювальну функцію ендотелію. Дещо кращі результати були у четвертій групі, до складу якої увійшли хворі з АГ, котрим терапію було змінено на квінаприл, але в доповненні з L-аргініном за схемою лікування, аналогічною до другої групи. У 7 пацієнтів (30,4 %) спостерігали нормалізацію стану ендотелію, у 10 – покращення, по-

рівняно з початковим рівнем, а у 6 – жодних змін не виявлено (рис. 2).

Істотних відмінностей у групах спостереження між впливом стандартної терапії і терапії з включенням L-аргініну і/або квінаприлу на показники активності захворювання, печінкового обміну та функції нирок не спостерігалось, що свідчить про добру переносимість терапії. Значних побічних ефектів при використанні препаратів відзначено не було (табл.). При використанні квінаприлу спостерігали практично у всіх хворих (73,9 %) стійкий антигіпертензивний ефект, котрий у багатьох не був досягнутий при попередній терапії до моменту включення у дослідження (у 66,7 % –  $\beta$ -блокатори). Вдалий контроль АТ у пацієнтів з ЕД саме препаратами ІАПФ, які мають чітку доказову базу впливу на ендотелій [15], підтверджує гіпотезу про взаємозв'язок гіпертензії з дисфункцією ендотелію.

**ВИСНОВКИ** Проведені дослідження дозволяють підтвердити значну поширеність ЕД у пацієнтів з АС, яку за даними проведеного обстеження, зареєстровано в 70,9 % випадків. Внутрішньовенне використання L-аргініну у вигляді 4,2 % розчину в кількості 100 мл, у комплексній

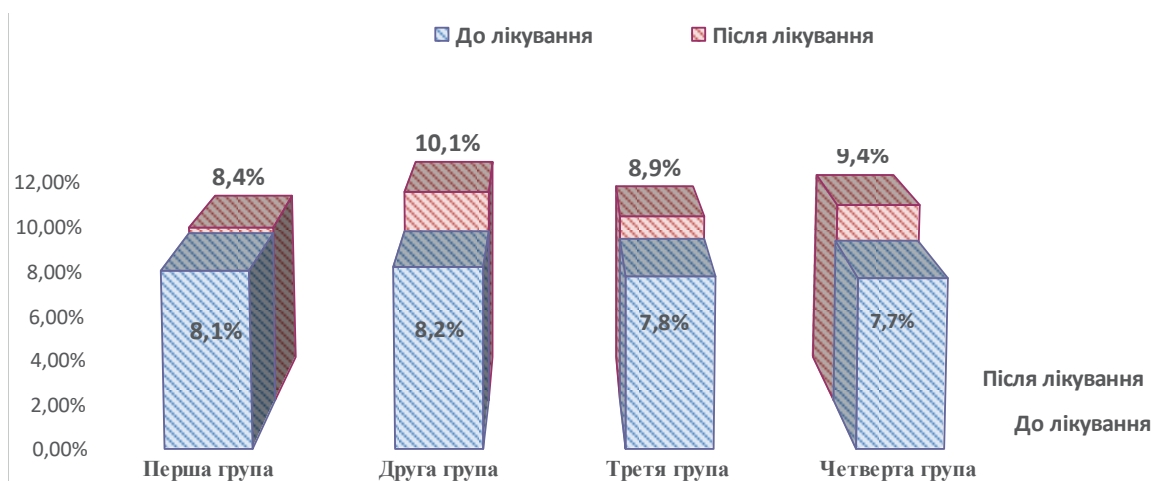


Рис. 2. Показники ендотеліозалежної вазодилатації до та після проведеного лікування.

Таблиця. Зміни лабораторних та інструментальних показників у хворих на анкілозний спондилоартрит при додатковому застосуванні в лікуванні L-аргініну аспартату

| Показник             | Перша група (n=17) |                 | Друга група (n=20) |                 | Третя група (n=19) |                 | Четверта група (n=23) |                 |
|----------------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
|                      | до лікування       | після лікування | до лікування       | після лікування | до лікування       | після лікування | до лікування          | після лікування |
| ЕЗВД (%)             | 8,1±0,18           | 8,4±0,11        | 8,2±0,12           | 10,1±0,85*      | 7,8±0,15*          | 8,9±0,14        | 7,7±0,12              | 9,4±0,77        |
| САТ (мм рт. ст.)     | 123,5±8,8          | 124,5±8,5       | 125,5±10,3         | 120,5±9,0       | 158,5±7,5          | 138,5±8,3       | 160,5±9,5             | 140,5±6,0       |
| ДАТ (мм рт. ст.)     | 78,5±4,5           | 78,7±4,0        | 77,5±5,5           | 72,5±3,5        | 91,5±3,4           | 84,5±2,2        | 92,5±2,9              | 82,5±3,8        |
| ЧСС                  | 78,5±5,4           | 72,4±2,2        | 77,4±2,8           | 74±4,2          | 76±4,5             | 78,4±2,2        | 73,4±4,1              | 74,4±4,1        |
| Креатинін            | 62,2±3,5           | 63,4±4,2        | 63,5±5,4           | 64,8±4,4        | 63,7±4,4           | 63,5±5,2        | 64,8±4,7              | 64,2±4,1        |
| ЗХ                   | 4,92±0,32          | 4,9±0,28        | 5,25±0,29          | 4,81±0,21       | 5,51±0,32          | 5,35±0,29       | 5,47±0,21             | 4,88±0,25       |
| ЛПНЦ                 | 3,12 ±0,12         | 3,13±0,18       | 3,09±0,19          | 2,98±0,11       | 3,21±0,09          | 3,17±0,11       | 3,22±0,19             | 2,94±0,11       |
| АЛТ (од./л)          | 17,4±0,7           | 18,6±0,8        | 16,4±0,9           | 17,2±0,7        | 14,3±0,7           | 13,4±0,9        | 16,2±0,6              | 16,1±0,7        |
| АСТ (од./л)          | 18,2±0,8           | 19,2±1,0        | 17,8±0,8           | 19,2±1,1        | 17,2±1,1           | 17,9±0,8        | 18,2±1,4              | 18,1±1,2        |
| Білірубін (мкмоль/л) | 11,2±1,8           | 14,4±2,1        | 12,3±1,7           | 12,8±1,1        | 12,2±1,0           | 12,3±1,5        | 12,4±1,1              | 10,8±1,5        |

Примітки: 1) \* – достовірність відмінностей ЕЗВД між пацієнтами другої групи до та після початку лікування,  $p=0,0021$ ;

2) \* – достовірність відмінностей ЕЗВД між пацієнтами третьої групи до та після початку лікування,  $p=0,0017$ .

терапії хворих з АС упродовж 10 днів із подальшим продовженням прийому перорального розчину ще протягом одного місяця, дозволяє суттєво зменшити прояви ЕД шляхом корекції чинників вазоконстрикції та вазодилатації зі значним зростанням ЕЗВД у відповідь на пробу з

реактивною гіперемією, а також проявити деяку гіполіпідемічну дію. Комбіноване застосування ІАПФ (квінаприлу) в поєднанні з L-аргініном демонструвало покращення вазорегулювальної функції ендотелію та контроль АТ у хворих з АГ.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hydrogen sulfide and endothelial dysfunction: relationship with nitric oxide / Z. Altaany, F. Moccia, L. Munaron [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 21 (32). P. 3646–3661.
2. Association of the -757T>C polymorphism in the CRP gene with circulating C-reactive protein levels and carotid atherosclerosis / E. Ben Assayag, S. Shenhar-Tsarfaty, I. Bova [et al.] // *Bornstein N.M Thromb. Res.* – 2009. – Vol. 124 (4). – P. 458–462.
3. Braun J. Ankylosing spondylitis / J. Braun // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – P. 1379–1390.
4. Busse R. Endothelium-derived bradykinin: implications for angiotensin-converting enzyme-inhibitor therapy / R. Busse, I. Fleming, M. Hecker // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 22. – P. 31–36.
5. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch [et al.] // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
6. Chen H. A. Clinical, functional, and radiographic differences among juvenile-onset, adult-onset, and late-onset ankylosing spondylitis / H. A. Chen, C. H. Chen, H. T. Liao // *J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39. – P. 3–8.
7. Methotrexate and anti-tumor necrosis factor treatment improves endothelial function in patients with inflammatory arthritis / G. Deyab, I. Hokstad, J. E. [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2017. – Vol. 19 (1). – P. 232.
8. Donald J. A. The evolution of nitric oxide signalling in vertebrate blood vessels // J. A. Donald, L. G. Forgan, M. S. Cameron // *J. Comp. Physiol. B.* – 2015. – Vol. 185 (2). – P. 153–171.
9. Arterial stiffness is not increased in patients with short duration rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / A. Dzieża-Grudnik, J. Sulicka, M. Strach [et al.] // *Blood Press.* – 2017. – Vol. 26 (2). – P. 115–121.
10. Heeneman S. Cardiovascular risks in spondyloarthritis / S. Heeneman, M. J. Daemen // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 19. – P. 358–362.
11. Polymorphism in the C-reactive protein (CRP) gene affects CRP levels in plasma and one early marker of atherosclerosis in men / T. Kettunen, C. Eklund, M. Kähönen [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2011. – Vol. 71 (5). – P. 353–361.
12. Early effects of treatment with nebivolol and quinapril on endothelial function in patients with hypertension / H. Korkmaz, I. Karaca, M. Koç [et al.] // *Endothelium.* – 2008. – Vol. 15 (3). – P. 149–155.
13. Inflammation and coronary artery calcification in South Asians: The Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) study / A. Mehta, J. Patel, M. Al Rifai [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 29 (270). – P. 49–56.
14. Six-year change in high-sensitivity C-reactive protein and risk of diabetes, cardiovascular disease, and mortality / C. M. Parrinello, P. L. Lutsey, C. M. Ballantyne [et al.] // *Am. Heart J.* – 2015. – Vol. 170 (2). – P. 380–389.
15. Enhancing vascular relaxing effects of nitric oxide-donor ruthenium complexes / M. Paulo, T. M. Banin, F. A. de Andrade, L. M. Bendhack // *Future Med. Chem.* – 2014. – Vol. 6 (7). – P. 825–838.
16. Sarojini A. Inflammatory Markers-Serum Level of C-Reactive Protein, Tumor Necrotic Factor- $\alpha$ , and Interleukin-6 as Predictors of Outcome for Peripartum Cardiomyopathy/ A. Sarojini, A. Sai Ravi Shanker, M. J. Anitha // *Obstet. Gynaecol. India.* – 2013. – Vol. 63 (4). – P. 234–239.
17. Smith J. A. Update on ankylosing spondylitis: current concepts in pathogenesis / J. A. Smith // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2015. – Vol. 15 (1). – P. 489.
18. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and beta-blockers on markers of arterial stiffness / E. Stavrinou, C. Koumaras, K. Tziomalos [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2014. – Vol. 8 (2). – P. 74–82.
19. Taurog J. D. Axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis / J. D. Taurog, A. Chhabra, R. A. Colbert // *New Engl. J. Med.* – 2016. – No. 26. – P. 2563–2574.
20. No reduction of atherosclerosis in C-reactive protein (CRP)-deficient mice / D. Teupser, O. Weber, T. N. Rao [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286 (8). – P. 6272–6279.
21. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis / D. Van der Heijde, S. Ramiro, R. Landewé [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76 (6). – P. 978–991.
22. Verma I. Endothelial progenitor cells as a marker of endothelial dysfunction and atherosclerosis in ankylosing spondylitis: A cross-sectional study / I. Verma, A. Syngle, P. Krishan, N. Garg // *Int. J. Angiol.* – 2017. – Vol. 26 (1). – P. 36–42.
23. Wayne T. F. Non-traditional cardiovascular risk markers in the era of established major risk factors and multiple guidelines / T. F. Wayne // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 1.
24. Zhao Y. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS // *J. Pharmacol. Sci.* – 2015. – Vol. 129 (2). – P. 83–94.

Отримано 05.04.18

©S. I. Smiian, B. O. Koshak, U. S. Slaba  
I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

#### USING QUINAPRIL AND L-ARGININE FOR CORRECTION ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

**Summary.** Mortality rate among patients with AS is 2 times higher the population level. It is caused by cardiovascular disease. Now it is clear that the presence of chronic systemic inflammation is an important predictor of cardiovascular (CV) disease due to the development of endothelial dysfunction (ED).

**The aim of the study** – to evaluate the efficacy of correction of ED in patients with AS and arterial hypertension with the use of quinapril and L-arginine aspartate.

**Materials and Methods.** A total of 110 patients with AS were examined with evaluation endothelium-depended vasodilation (EDVD) in response to reactive hyperemia, were chosen patients with EDVD<10 % (n=79), and were divided into 4 groups. Group I included 17 people who received standard therapy. Patients from the group II (n=20) received intravenous infusion of the solution of L-Arginine. Group III included patients with concomitant hypertension and they received quinapril (n=19). Group IV (n=23) consist of patients with hypertension, but their treatment was combination of L-arginine with quinapril.

**Results and Discussion.** It was found that in the group II there was a significant improvement in the endothelium's function (EDVD (23.2±2.4) % (p=0.0023), and its normalization were in 7 patients. In patients of the third group, who received only quinapril were not found normalization of EDVD in any of the patients. In last group (IV) 7 patients showed normalization of the endothelium, 10 improvements compared with baseline levels, and 6 no changes were observed.

**Conclusions.** L-arginine in the complex therapy of patients with AC can significantly reduce the manifestations of ED in patients without concomitant hypertension. Combined use of quinapril in combination with L-arginine demonstrated improvement of endothelial function and control of blood pressure in patients with hypertension.

**Key words:** ankylosing spondylitis; quinapril; L-arginine; endothelial dysfunction.

©С. И. Смиян, Б. А. Кошак, У. С. Слаба

*ГБУЗ "Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского"*

#### ПРИМЕНЕНИЕ КВИНАПРИЛУ И L-АРГИНИНА С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ И В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

**Резюме.** Смертность среди пациентов с анкилозирующим спондилоартритом (АС) примерно в 2 раза выше популяционного уровня и обусловлена сердечно-сосудистой патологией (СС). На сегодняшний день известна роль персистирующего воспалительного процесса в возникновении СС заболеваний вследствие развития дисфункции эндотелия (ЭД).

**Цель исследования** – оценить эффективность коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с АС и АГ путем применения квинаприла и L-аргинина аспартата.

**Материалы и методы.** Обследовано 110 пациентов с АС, которым проводили оценку эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). После отбора среди них пациентов с ЭЗВД<10 % (n=79), последние были распределены на 4 группы. Первую группу составили 17 лиц, получавших стандартную терапию. Пациенты второй группы (n=20) получали внутривенно инъекции раствора L-аргинина. В третью группу вошли пациенты, которые имели сопутствующую АГ и получали квинаприл в дозе 20–40 мг в сутки (n=19). Четвертую группу (n=23) составляли также пациенты с АГ, однако лечение последних проводили с применением L-аргинина и квинаприла.

**Результаты исследований и их обсуждений.** Установлено, что во второй группе наблюдалось значительное улучшение состояния эндотелия: отмечено повышение количественного значения показателя ЭЗВД на (23,2±2,4) % (p=0,0023), причем его нормализация обнаружена у 7 пациентов. Улучшение состояния эндотелия, по сравнению с исходным уровнем, констатировано в 11 больных и лишь у 2 существенных изменений не наблюдалось. У пациентов третьей группы назначения только ИАПФ оказалось недостаточно эффективным, нормализации ЭЗВД не наблюдалось ни в одного из пациентов, однако у большинства больных все же удалось улучшить функцию эндотелия и нормализовать АД. В четвертой группе в 7 пациентов наблюдалась нормализация состояния эндотелия в 10 – улучшение, по сравнению с исходным уровнем, а в 6 – никаких изменений не выявлено.

**Выводы.** Использование L-аргинина в комплексной терапии больных с АС позволяет существенно уменьшить проявления ЭД у пациентов без сопутствующей АГ. Комбинированное применение квинаприла и L-аргинина демонстрировало улучшение вазорегулирующей функции эндотелия и контроль АД у больных с АГ.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилоартрит; квинаприл; L-аргинин; эндотелиальная дисфункция.