УДК: 616.12-008.331.1:616.12-005.4]-036.1-085.225.3

**МЕТАБОЛІТОТРОПНА ТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ  ХВОРИХ НА  ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІІ СТАДІЇ В  ПОЄДНАННІ ІЗ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

**В.В. Бойко, С.В. Білецький**

*ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»,*

*м. Чернівці*

**Резюме.** При лікуванні гіпертонічної хвороби (ГХ), стабільної ішемічної хвороби серця (СІХС) надзвичайно важливим є корекція метаболічних факторів кардіоваскулярного ризику із використанням антиоксидантів та донаторів монооксиду нітрогену (NO).

**Метою** роботи було дослідити ефективність лікування хворих на ГХ ІІ стадії (ст.) в поєднанні із СІХС шляхом впливу на показники ліпідного та вуглеводного обміну, інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і функцію ендотелію Кверцетином (Корвітином) і Аргініном гідрохлорид (Тівортіном).

**Матеріал і методи.** У дослідження включено 56 хворих на ГХ ІІ ст. в поєднанні із СІХС, які були рандомізовані в дві групи. У І групу входили 24 пацієнти, яким проводилася загальноприйнята базисна терапія (БТ). Пацієнтам ІІ групи (32 особи) перші 6 днів крім БТ проводилася інфузійна терапія Корвітином (0,5 г), а в наступні 6 днів - Тівортіном по 100 мл розчину внутрішньовенно з подальшим переходом на амбулаторний прийом пероральної форми Тівортіна по 10 мл 2 рази на добу протягом двох тижнів.

**Результати.** Використання Корвітину і Тівортіну на тлі БТ у хворих на ГХ ІІ ст. в поєднані із СІХС призвело до достовірного покращання показників ліпідограми, зменшення концентрації глюкози плазми, імунореактивного інсуліну (ІРІ), індексу НОМА-ІR, малонового альдегіду (МА) плазми та еритроцитів. З боку антиоксидантного захисту (АОЗ) відмічено достовірне зростання вмісту глутатіону відновленого (ГВ), підвищення активності глутатіонпероксидази (ГП), каталази (КТ). Виявлено достовірне зростання вмісту кінцевих метаболітів NO на 22,2%, ендотеліального судинного фактору росту VEGF-А - на 38,2%. Бiльш суттєвою динамiка показникiв є у пацiєнтiв з генотипом Pro/Ala гена PPARγ2.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, показники метаболізму, Корвітин, Тівортін.

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія(АГ) є найбільш розповсюдженим серцево-судинним захворюванням у світі [1, 2].В Україні АГ займає перше місце в структурі поширеності хвороб системи кровообігу серед дорослого населення. Чисельність хворих з АГ в Україні у 2016 р. сягнула 10 млн 421 тис. [3].

На цей час проводяться численні дослідження вивченню ролі різноманітних генів у розвитку АГ [4]. Велику увагу науковці приділяють дослідженню поліморфізму пероксисомальних проліфератор-активаційних рецепторів (PPARα, PPARβ/ϭ, PPARγ)) – транскрипційних факторів з родини ядерних гормональних рецепторів [5].

При діагностиці та лікуванні АГ необхідно враховувати не тільки рівень артеріального тиску, а й наявність супутніх факторів ризику [6], під впливом яких сумарне значення ризику може значно збільшуватись. Надзвичайно важливим є вивчення впливів нових, переважно метаболічних та прозапальних, факторів кардіоваскулярного ризику [7], а також пошук метаболічних порушень, властивих АГ, та їх медикаментозної корекції [8].

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність лікування хворих на ГХ ІІ ст. в поєднанні із СІХС шляхом впливу на показники ліпідного обміну, інтенсивність ПОЛ і функцію ендотелію інгібітором 5-ліпоксигенази Кверцетином (Корвітином) і донатором NO - Аргініном гідрохлорид (Тівортіном).

**Матеріал і методи.** Обстежено 56 хворих на ГХ ІІ ст. 1-3-го ступенів в поєднанні із СІХС (стенокардія напруження І-ІІ функціонального класу). Вік від 36 до 74 років. Контрольну групу створили 26 практично здорових осіб, репрезентативні за віком і статтю.

Залежно від програм лікування всі хворі були рандомізовані в дві групи. У І групу входили 24 пацієнти, які отримували комплексну БТ (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи кальцію, нітрати, бета-адреноблокатори, статини, антиагреганти). Пацієнтам ІІ групи (32 особи) перші 6 днів на тлі БТ проводилася інфузійна метаболічна терапія Корвітином (0,5 г), а в наступні 6 днів - Тівортіном по 100 мл розчину внутрішньовенно з подальшим переходом на амбулаторний прийом пероральної форми Тівортіна по 10 мл 2 рази на добу протягом двох тижнів.

Досліджували вміст глюкози у сироватці крові натщесерце з використанням набору тест-систем (BIO-LA-TEST, компанії Erba Lachema, Чехія). Рівень у крові інсуліну натще визначали з використанням стандартних наборів фірми Monobind inc., (США) методом імуноферментного аналізу. Нормальними величинами концентрації інсуліну натще вважали для чоловіків до 25 мкОд/мл, для жінок – до 23 мкОд/мл. Для оцінки ступеня резистентності до інсуліну використовували малу модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment – НОМА) з визначенням показника НОМА-IR, який обчислювали за формулою: інсулін крові натще (мкОд/мл) х глюкоза плазми крові натще (ммоль/л)/22,5.

Стан ліпідного обміну вивчали шляхом визначення загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), триацилгліцеролів (ТГ) з використанням діагностичних стандартних наборів фірми ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика». Рівень холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) визначали за формулою W. Friedewald: ХС ЛПНЩ = ЗХС – ХС ЛПВЩ – ТГ/2,2.

Про стан ПОЛ та АОЗ до та після лікування судили за рівнями МА у плазмі та еритроцитах, вмістом у плазмі ГВ, ГП, КТ.

 Стан ендотеліальної функції оцінювали шляхом визначення продукції NO в організмі за сумарним рівнем його кінцевих метаболітів (нітритів та нітратів) в плазмі крові. Дослідження вмісту ендотеліального судинного фактора росту людини (VEGF-А) в сироватці крові проводилися імуноферментним методом з використанням стандартного набору “Human VEGF-А ELISA” фірми RayBiotech, Inc. США.

Для визначення алелей поліморфної ділянки (Pro12Ala) гена PPARγ2 (rs 1801282) використано метод полімеразної ланцюгової реакції. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина). Специфічні фрагменти генів *PPARɣ (Pro12Ala)* ампліфікувалиіз застосуванням комерційного набору *5x FIREPol® Master Mix Ready to Load (7,5 mM MgCl2)* (фірми «Solis BioDyne», Естонія). Генетичні дослідження проводилися в Державному закладі « Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України».

Статистична обробка результатів дослідження проводилася шляхом визначення середніх арифметичних величин (М) та стандартної похибки (m). Перевірку розподілу вибірок на нормальність здійснювали за критерієм Шапіро-Уілко. Вірогідність змін у разі нормального розподілу у вибірках визначали за критерієм Стьюдента, в інших випадках застосовували критерій Уілкоксона. Відмінність між вибірками вважалася статистично вірогідною при р<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Метаболічні показники у 56 хворих на ГХ ІІ ст. в поєднанні із СІХС в процесі лікування наведені в таблиці 1. Встановлено позитивний вплив метаболітотропної терапії Корвітином і Тівортіном на показники вуглеводного, ліпідного обміну, ПОЛ та АОЗ крові, ендотеліального судинного фактору росту VEGF-А. Відзначено достовірне зменшення та нормалізація вмісту глюкози крові (на 8,4%), достовірне зменшення ІРІ (на 19,8%) та НОМА-IR (на 24,1%). Концентрація ЗХС зменшилася на 8,6% (р<0,05), ТГ - на 17,2% (р<0,05), ХС ЛПНЩ - на 10,5% (р<0,05), вміст ХС ЛПВЩ збільшився на 21,42% (р<0,05). Встановлено достовірне зменшення концентрації МА плазми на 12,6% та еритроцитів - на 10,2%. Зниження інтенсивності процесів ПОЛ супроводжувалося активацієюсистем АОЗ: встановлено достовірне зростання вмісту ГВ на 10,0%, підвищення активності ГП - на 5,8% і КТ - на 22,1%. Виявлено достовірне зростання вмісту кінцевих метаболітів NO на 22,2%, ендотеліального судинного фактору росту VEGF-А - на 38,2%.

Таблиця 1

**Метаболічні показники у хворих на ГХ ІІ ст. в поєднанні із СІХС під впливом лікування Корвітином і Тівортіном впродовж 14 днів (M±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Здорові n=26 | Контрольна група (базисна терапія)n=24 | Основна група (базисна + метаболічна терапія)n=32 |
| До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 4,56±0,07 | 4,96±0,15\* | 4,88±0,13\* | 5,12±0,12\* | 4,69±0,14\*\* |
| ІРІ натще, мкОд/мл | 11,06±1,14 | 16,02±1,33\* | 15,13±1,24\* | 15,77±1,19\* | 12,65±1,24\*\* |
| НОМА-ІR | 2,37±0,23 | 3,48±0,22\* | 3,32±0,25\* | 3,57±0,27\* | 2,71±0,29\*\* |
| ЗХС, ммоль/л | 4,09±0,23 | 5,82±0,28\* | 5,68±0,25\* | 6,08±0,26\* | 5,56±0,20\*/\*\* |
| ТГ, ммоль/л | 1,14±0,07 | 1,67±0,17\* | 1,58±0,16\* | 1,75±0,19\* | 1,45±0,14\*\* |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,39±0,03 | 1,02±0,04\* | 1,08±0,05\* | 0,98±0,04\* | 1,19±0,05\*/\*\* |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 2,48±0,08 | 3,97±0,25\* | 3,80±0,23\* | 4,10±0,27\* | 3,67±0,21\*/\*\* |
| МА плазми, мкмоль/л | 2,49±0,26 | 5,98±0,52\* | 5,55±0,57\* | 6,10±0,50\* | 5,33±0,49\*/\*\* |
| МА еритроцитів, мкмоль/л | 6,69±0,37 | 8,69±0,51\* | 8,22±0,44\* | 9,29±0,49\* | 8,34±0,35\*/\*\* |
| ГВ, ммоль/л | 0,86±0,04 | 0,66±0,04\* | 0,68±0,04\* | 0,60±0,03\* | 0,66±0,03\*/\*\* |
| ГП, нмоль ГВ за 1 хв на 1г Нв | 184,56±8,86 | 219,87±7,11\* | 223,14±6,23\* | 213,83±5,52\* | 226,21±4,43\*/\*\* |
| Каталаза, мкмоль за 1хв на 1г Нв | 16,84±0,76 | 19,78±0,81\* | 20,13±1,04\* | 19,06±0,78\*  | 23,29±0,75\*/ \*\* |
| Кінцеві метаболіти NO, мкмоль/л | 21,14±0,78 | 25,27±1,68\* | 26,23±1,74\* | 25,84±1,69\*  | 31,58±1,58\*/\*\* |
| VEGF-А, пг/мл |  | 65,47±7,94 | 72,12±9,33 | 68,74±8,55 | 95,04±11,03\*\* |

Примітки:

\* – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю (р<0.05);

\*\* – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (р<0.05).

У контрольній І групі хворих динаміка вивчених показників метаболізму в процесі лікування виявилася несуттєвою.

Позитивні результати стаціонарного лікування хворих на ГХ ІІ ст. в поєднанні із СІХС з використанням Корвітину і Тівортіну зберігаються і через 2 тижні амбулаторного лікування з використанням пероральної форми Тівортіну.

Наступним етапом роботи було вивчення ефективності метаболітотропної терапії пацієнтів в залежності від поліморфізму гена PPARγ2.

Метаболічні показники у 32 хворих на ГХ ІІ ст. в поєднанні із СІХС з різними генотипами гена PPARγ2 в процесі стаціонарного лікування наведені в таблиці 2. Встановлено достовірний позитивний вплив метаболітотропної терапії Корвітином і Тівортіном на метаболічні показники при обох генотипах гена PPARγ2.

У хворих з генотипом Pro/Pro гена PPARγ2 відзначено зниження вмісту глюкози крові на 6,7%, ІРІ - на 10,7%, НОМА-IR - на 16,2%. Концентрація ЗХС зменшилася на 5,0%, ТГ - на 19,2%, ХС ЛПНЩ - на 8,6%, вміст ХС ЛПВЩ збільшився на 12,2%. Відзначено достовірне зменшення концентрації МА плазми на 10,1% та еритроцитів - на 6,0%. Зниження інтенсивності процесів ПОЛ супроводжувалося активацієюсистем АОЗ: встановлено достовірне зростання вмісту ГВ на 10,3%, підвищення активності ГП - на 6,3% і КТ - на 10,7%.

Бiльш iстотні достовірні зміни показників метаболізму виявлені у пацiєнтiв з генотипом Pro/Ala гена PPARγ2. Після лікування встановлено достовірне зниження вмісту глюкози крові на 9,3%, ІРІ – на 12,5%, НОМА-ІR – на 20,1%. Концентрація ЗХС зменшилася на 8,7%, ТГ – на 19,5%, ХС ЛПНЩ – на 13,8%, вміст ХС ЛПВЩ збільшився на 17,2%. Відзначено достовірне зменшення концентрації МА плазми на 14,3% та еритроцитів – на 8,6%, зростання вмісту ГВ на 12,9%, підвищення активності ГП - на 9,4% і КТ - на 13,8%.

Таблиця 2

**Метаболічні показники у хворих на ГХ ІІ ст. в поєднанні з СІХС з різними генотипами гена PPARγ2 під впливом лікування Корвітином і Тівортіном впродовж 14 днів (M±m)**

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | ГХ ІІ + ІХС (n=32) |
| Pro/Pro (n=26) | Pro/Ala (n=6) |
| До лiкування | Пiсля лiкування | До лiкування | Пiсля лiкування |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 5,24±0,18 | 4,89±0,14\* | 4,98±0,18 | 4,52±0,15\*\* |
| ІРІ натще, мкОД/мл | 16,04±1,66 | 14,32±1,31\* | 15,33±1,62 | 12,04±1,45\*\* |
| НОМА-ІR | 3,84±0,37 | 3,22±0,42\* | 3,30±0,39 | 2,34±0,46\*\* |
| ЗХС, ммоль/л | 5,98±0,43 | 5,68±0,39\* | 5,74±0,29 | 5,24±0,34\*\* |
| ТГ, ммоль/л | 1,88±0,14 | 1,52±0,15\* | 1,64±0,18 | 1,32±0,17\*\* |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,98±0,05 | 1,10±0,07\* | 1,10±0,12 | 1,29±0,11\*\* |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 4,22±0,31 | 3,86±0,37\* | 3,91±0,35 | 3,37±0,29\*\* |
| МА плазми, мкмоль/л | 6,35±0,36 | 5,71±0,41\* | 5,97±0,58 | 5,12±0,53\*\* |
| МА еритроцитів, мкмоль/л | 9,12±0,40 | 8,58±0,52\* | 7,89±0,35 | 7,21±0,40\*\* |
| ГВ, ммоль/л | 0,58±0,05 | 0,64±0,04\* | 0,62±0,05 | 0,70±0,04\*\* |
| ГП, нмоль ГВ за 1 хв на 1г Нв | 207,12±8,73 | 220,12±7,14\* | 211,58±8,82 | 231,41±9,12\*\* |
| Каталаза, мкмоль за 1хв на 1г Нв | 22,14±1,34 | 24,51±1,41\* | 24,55±1,91 | 27,94±1,67\*\* |

Примiтки:

 \* - різниця вірогідна мiж групами з генотипом Pro/Pro пiсля i до лікування (p<0,05);

\*\* - різниця вірогідна мiж групами з генотипом Pro/Ala пiсля i до лікування (p<0,05);

Таким чином, пiсля проведення двотижневої метаболітотропної терапії з використанням Корвітину та Тівортіну у пацiєнтiв на ГХ ІІ ст. в поєднанні із СІХС вiдбулося полiпшення вивчених показників метаболiчного гомеостазу. Бiльш суттєвою динамiка показникiв є у пацiєнтiв на ГХ ІІ ст. в поєднанні із СІХС з генотипом Pro/Ala гена PPARγ2.

Дослідження останніх років переконливо показали важливу роль ендотеліальної дисфункції (ЕД) в розвитку серцево-судинних захворювань, у тому числі АГ та ІХС [9, 10, 11, 12]. Важливе значення в розвитку ЕД надається оксидантному стресу, так як вільнорадикальне окиснення різко знижує продукцію NO ендотеліоцитами.

Активація процесів ПОЛ та пригнічення АОЗ у хворих з ГХ та ІХС доведена у багатьох дослідженнях [13, 14] та обґрунтовує доцільність призначення антиоксидантів для їх профілактики і терапії. **Загальновідома антиоксидантна активність** біофлавоноїдів.Одним з найбільш потужних антиоксидантів серед біофлавоноїдівє кверцетин [15].

До метаболітотропних кардіопротекторів можна віднести також L-аргінін - субстрат для синтезу NO. За нашими даними, метаболітотропна терапія хворих на ГХ в поєднанні із СІХС з використанням Тівортіну (L-аргінін) призвело до статистично достовірного збільшення вмісту ендотеліального судинного фактора росту VEGF-A. Доведено, що NO є тригером зростання і диференціації клітин, що беруть участь в ангіогенезі за допомогою активації конститутивної NO-синтетази, експресії фактора росту ендотелію судин [9].

**Висновки**

1. Метаболітотропна терапія Корвітином і Тівортіном справила позитивний вплив на показники вуглеводного і ліпідного обміну, ПОЛ та АОЗ крові у хворих на ГХ ІІ ст. в поєднанні із СІХС. Встановлено достовірне зменшення концентрації глюкози плазми, ІРІ, індексу HOMA-IR, ЗХС, ХС ЛПНЩ, збільшення вмісту ХС ЛПВЩ, зменшення концентрації МА плазми та еритроцитів, зростання вмісту ГВ, підвищення активності ГП і КТ. Виявлено достовірне зростання вмісту кінцевих метаболітів NO, концентрації ендотеліального судинного фактора росту людини VEGF-A.
2. Бiльш суттєвою динамiка показникiв метаболізму під впливом метаболітотропної терапії є у пацiєнтiв на ГХ ІІ ст. в поєднанні із СІХС з генотипом Pro/Ala гена PPARγ2.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення у хворих на ГХ в поєднанні із СІХС ефективність метаболітотропної терапії в залежності від ступеня гіпертрофії лівого шлуночка.

**Література**

1. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 4 (30). – С. 61–157.
2. Epidemiology and Prevention. Quantifying Options for Reducing Coronary Heart Disease Mortality By 2020 / M.D. Huffman, D.M. Lloyd-Jones, H. Ning [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 127, № 5. – P. 2477-2484.
3. Свіщенко Є.П. Клініко-демографічні характеристики пацієнтів з уперше виявленою артеріальною гіпертензією: результати дослідження СТАРТ / Є.П. Свіщенко, Л.А. Міщенко // Український кардіологічний журнал. - 2017. - № 6. – С. 14-23.
4. Целуйко В.Й. Генетичні аспекти артеріальної гіпертензії у хворих на ішемічну хворобу серця / В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева // Артериальная гипертензия. - 2013. - № 5 (31). – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/37263>
5. Бабак О.Я. Гормональні зміни в жировій тканині хворих на гіпертонічну хворобу й ожиріння / О.Я. Бабак, А.О. Андрєєва // Укр. терапевт. журнал. – 2013. - № 1. – С. 63-67.
6. Williams B. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results og the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study / B. Williams, P.S. Lacy, S.V. Thom // Circulation. – 2006. – V. 113. – P. 1213–1225.
7. Свіщенко Є.П. Значення нетрадиційних факторів серцево-судинного ризику для розвитку і прогресування гіпертонічної хвороби / Є.П. Свіщенко, Л.А. Міщенко // Український кардіологічний журнал. – 2011, Додаток 1. – С. 16–21.
8. Метаболічний синдром у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів / Ю.М. Сіренко, О.Л. Рековець, С.Ю. Савицький, Є.А. Павлюк // Артериальная гипертензия. - 2010. - № 4. - С. 42-56.
9. Возможности повышения эффективности антигипертензивной терапии: роль донаторов оксида азота / В.Ю. Жаринова, Е.И. Парасюк, И.А. Самоць, Н.Н. Бенковская // Здоров’я України. – 2016. - №1 (44). - С. 45-46.
10. [Jensen H.A. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in  atherosclerosis](https://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&qid=1&SID=2A31SXp7DiGs8v7mu6I&page=6&doc=58) / H.A. Jensen, J.L. Mehta // Exp. Rev. Cardiovasc. Ther. - 2016. - Vol. 14 (9). - P. 1021-1033.
11. Rajapakse N.W. Say NO to Obesity-Related Hypertension Role of the l-Arginine–Nitric Oxide Pathway / N.W. Rajapakse, G.A. Head, D.M. Kaye // Hypertension. – 2016. – Vol. 67 (5). – P. 813-819.
12. [Secondary Prevention Strategy of Cardiovascular Disease  Using  Endothelial  Function Testing](https://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&qid=3&SID=2A31SXp7DiGs8v7mu6I&page=5&doc=43&cacheurlFromRightClick=no) / Y. Matsuzawa, R.R. Guddeti, T-G. Kwon [et al.] // Circ. J. –2015. – Vol. 79 (4). – P. 685-694.
13. Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та вміст монооксиду нітрогену у крові хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця / С.В. Білецький, Л.Ю. Ковальчук, О.А. Петринич [та ін.] // Буковинський медичний вісник. - 2013. – № 3 (67), ч. 2. - С. 125-128.
14. Бойко В.В. Показники ліпідного обміну, оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, вміст кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену крові у хворих на гіпертонічну хворобу, коморбідну з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу / В.В. Бойко, С.В. Білецький // Буковинський медичний вісник. – 2017. - № 2 (82), ч. 2. - С. 12-15.
15. Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини / О.Г. Резніков, О.М. Полумбрик, Я.Г. Бальон, М.О.Полумбрик // Вісн. НАН України. – 2014. - № 10. – С. 17-29.

**МЕТАБОЛИТОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ІІ СТАДИИ В СОЧЕТАНИИ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

***В.В. Бойко, С.В. Билецкий***

ГВУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

**Резюме.** При лечении гипертонической болезни (ГБ), стабильной ишемической болезни сердца (СИБС) чрезвычайно важной является коррекция метаболических факторов кардиовас­кулярного риска с использованием антиоксидантов и донаторов монооксида нитрогена (NO).

**Цель работы** – исследовать эффективность лечения больных ГБ II стадии (ст.) в сочетании с СИБС путем воздей­ствия на показатели липидного и углеводного обмена, интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и функцию эндотелия Кверцетином (Корвитином) и Аргинином гидрохлорид (Тивортином).

**Материал и методы.** В исследование включено 56 больных ГБ II ст. в сочетании с СИБС, которые были рандомизированы в две группы. В I группу входили 24 пациента, которым проводилась общепринятая базисная терапия (БТ). Пациентам II группы (32 человека) первые 6 дней, кроме БТ, проводилась инфу­зионная терапия Корвитином (0,5 г), а в последующие 6 дней – Тивортином по 100 мл внутривенно с последую­щим переходом на амбулаторный прием пероральной формы Тивортина по 10 мл (2 мерные ложки) 2 рази в сутки на протяжении двух недель.

**Результаты.** Использование корвитина и тивортина на фоне базисной терапии у больных ГБ II ст. в сочетании с СИБС привело к достоверному улучшению показателей липидограммы, сни­жению концентрации глюкозы плазмы, иммунореактивного инсулина (ИРИ), индекса НОМА-ИR, малонового альдегида (МА) плазмы и эритроцитов. Со стороны антиоксидантной защиты (АОЗ) отмечено достоверное повышение содержа­ния глутатиона восстановленного (ГВ), повышение активности глутатионпероксидазы (ГП), каталазы (КТ). Выявлено достовер­ное повышение содержания конечных метаболитов NO на 22,2 %, эндотелиального сосудис­того фактора роста VEGF-А – на 38,2%. Более существенной динамика показателей метаболизма оказалась у пациентов с генотипом Pro/Ala гена PPARγ2.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, показатели метаболизма, Корвитин, Тивортин.

**METABOLITOTROPIC THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH THE SECOND STAGE ESSENTIAL HYPERTENSION COMBINED WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE**

**V.V. Boiko, S.V. Biletskyi**

*HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University»,*

*Chernivtsi*

**Abstract.** In the treatment of arterial hypertension (AH), stable ischemic heart disease (SIHD), correction of metabolic factors of cardiovascular risk using antioxidants and nitrogen monoxide (NO) donor agents is extremely important.

**Objective** of the work was to investigate the effectiveness of treatment of patients with AH of the II stage in conjunction with SIHD by influencing with Quercetin (Corvitin) and Arginine hydrochloride (Tivortin) upon the lipid and carbohydrate metabolism indices, the intensity of peroxide lipid oxidation (LPO), and the endothelial function.

**Material and methods.** The study involved 56 patients with AH of the II stage concomitant with SIHD, which were randomized into two groups. The 1st group consisted of 24 patients, who received a common baseline therapy (BT). Patients of the 2nd group (32 persons) received infusion Corvitin therapy (0.5 g) besides BT during the first 6 days, and 100 ml of intravenous Tivortin solution during the next 6 days, followed by the outpatient oral administration of 10 ml of Tivortin 2 times per day during two weeks.

**Results.** The use of Corvitin and Tivortin against the background of BT in patients with AH of the II stage in combination with SIHD has led to a significant improvement of lipidogram indices, decreased plasma glucose concentration, immunoreactive insulin (IRI), HOMA-IR index, plasma malonic aldehyde (MA) and erythrocytes. Reliable increase in the content of reduced glutathione (RG), increased activity of glutathione peroxidase (GP), catalase (CT) has been marked from the side of antioxidant protection (AOP). There was a significant increase in the content of end-metabolites of NO by 22.2%, of the endothelial vascular growth factor VEGF-A – by 38.2%. A more significant indices dynamics is observed in patients with the genotype Pro/Ala of the PPARγ2 gene.

**Key words:** essential hypertension, ischemic heart disease, metabolism rates, Corvitin, Tivortin.

REFERENCES

1. (2013). Klinichni rekomendatsii z arterialnoi hipertenzii Yevropeiskoho tovarystva hipertenzii (ESH) ta Yevropeiskoho tovarystva kardiolohiv (ESC) 2013 roku [Clinical guidelines for arterial hypertension of the European Society for Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) 2013]. Arteryalnaia hypertenzyia –Arterial Hy­pertension, 4, 61–157[in Ukrainian].
2. Huffman, M.D., Lloyd-Jones, D.M., Ning, H., Labarthe, [D.R.,](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Labarthe%20DR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23661723)  Castillo М.[G.,](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Castillo%20MG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23661723)  [O’Flaherty](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=O%26%23x02019%3BFlaherty%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23661723), М., Ford, [E.S.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ford%20ES%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23661723), and [Capewell](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Capewell%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23661723),S. (2013). Epidemiology and Prevention. Quantifying Options for Reducing Coronary Heart Disease Mortality By 2020. Circulation, 127, 5, 2477-2484.
3. Svishchenko, Ye. P., Mishchenko, L.A. (2017). Kliniko-demohrafichni kharakterystyky patsiientiv z upershe vyiavlenoiu arterialnoiu hipertenziieiu: rezultaty doslidzhennia START [Clinical and demographic characteristics of patients with newly diagnosed arterial hypertension: results of the START study]. Ukrainskyi kardiolohichnyi zhurnal - Ukrainian Cardiology Journal, 6, 14-23 [in Ukrainian].
4. Tseluiko, V.I., Yakovleva, L.M. (2013). Henetychni aspekty arterialnoi hipertenzii u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia [Genetic aspects of arterial hypertension in patients with ischemic heart disease]. Arteryalnaia hypertenzyia - Arterial Hy­pertension, 5. – Retrieved from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/37263> [in Ukrainian].
5. Babak, O.Ia., Andrieieva, A.O. (2013). Hormonalni zminy v zhyrovii tkanyni khvorykh na hipertonichnu khvorobu y ozhyrinnia [Hormonal changes in adipose tissue of patients with hypertension and obesity]. Ukr. terapevt. zhurnal - Ukrainian Therapeutic Journal,1, 63-67 [in Ukrainian].
6. Williams, B., Lacy, P.S., Thom, S.V. (2006). Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation, 2006, 113, 1213–1225.
7. Svishchenko, Ye.P., Mishchenko, L.A. (2011). Znachennia netradytsiinykh faktoriv sertsevo-sudynnoho ryzyku dlia rozvytku i prohresuvannia hipertonichnoi khvoroby [ Role of non-traditional factors of cardiovascular risk in the development and progression of hypertonic disease]. Ukrainskyi kardiolohichnyi zhurnal - Ukrainian Cardiology Journal, Addition 1, 16–21 [in Ukrainian].
8. Sirenko, Yu.M., Rekovets, O.L., Savytskyi, S.Yu., Pavliuk, Ye.A. (2010). Metabolichnyi syndrom u patsiientiv z arterialnoiu hipertenziieiu ta metabolichni efekty riznykh antyhiper­tenzyvnykh preparativ [Metabolic syndrome in patients with arterial hypertension and metabolic effects of different antihypertensive drugs]. Arteryalnaia hypertenzyia – Arterial Hy­pertension, 4, 42-56 [in Ukrainian].
9. Zharinova, V.Yu., Parasyuk, Ye.I., Samots, I.A., Benkovskaia, N.N. (2016). Vozmozhnosti povysheniya effektivnosti antigiper­tenzivnoy terapii: rol donatorov oksida azota [Possibilities to increase efficacy of anti-hypertensive therapy: the role of nitrogen oxide donators]. Zdorovia Ukrainy – Health of Ukraine, 1 (44), 45-46 [in Russian].
10. [Jensen, H.A., Mehta, J.L. (2016). Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in  atherosclerosis](https://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&qid=1&SID=2A31SXp7DiGs8v7mu6I&page=6&doc=58). Exp. Rev. Cardiovasc. Ther., 14 (9), 1021-1033.
11. Rajapakse, N.W., Head, G.A., Kaye, D.M. (2016). Say NO to Obesity-Related Hypertension Role of the L-Arginine–Nitric Oxide Pathway. Hypertension, 67 (5), 813-819.
12. [Matsuzawa, Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Matsuzawa%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25740088)., [Guddeti, R.R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guddeti%20RR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25740088)., [Kwon, T.G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kwon%20TG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25740088), [Lerman, L.O](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lerman%20LO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25740088)., [Lerman, A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lerman%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25740088). (2015). [Secondary Prevention Strategy of Cardiovascular Disease  Using Endothelial Function Testing](https://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&qid=3&SID=2A31SXp7DiGs8v7mu6I&page=5&doc=43&cacheurlFromRightClick=no). Circ. J.,79 (4), 685-694.
13. Biletskyi, S.V., Kovalchuk, L.Iu., Petrynych, O.A., Kazantseva, Т.V.(2013). Pokaznyky prooksydantno-antyoksydantnoho homeostazu ta vmist monooksydu nitrohenu u krovi khvorykh na hipertonichnu khvorobu v poiednanni z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia [Indices of prooxidant-antioxidant homeostasis and the content of nitrogen monoxide in the blood of patients with hypertension in combination with coronary heart disease]. Bukovynskyi medychnyi visnyk - Bukovinsky Medical Bulletin, 3 (67), 2, 125-128 [in Ukrainian].
14. Boiko, V.V. Biletskyi, S.V. (2017). Pokaznyky lipidnoho obminu, oksydantno-antyoksydantnoho homeostazu, vmist kintsevykh metabolitiv monooksydu nitrohenu krovi u khvorykh na hipertonichnu khvorobu, komorbidnu z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia ta tsukrovym diabetom 2-ho typu [Indices of lipid metabolism, oxidative-antioxidant homeostasis, the content of terminal metabolites of blood nitrogen monoxide in patients with hypertension, comorbid with ischemic heart disease and type 2 diabetes]. Bukovynskyi medychnyi visnyk - Bukovinsky Medical Bulletin, 2 (82), 2, 12-15 [in Ukrainian].
15. Reznikov, O.H., Polumbryk, O.M., Balon, Ya.H., Polumbryk, M.O. (2014). Pro- ta antyoksydantna systemy i patolohichni protsesy v orhanizmi liudyny [Pro-and antioxidant systems and pathological processes in the human body]. Visn. NAN Ukrainy - Bulletin of the National Academy of Sciences of Ukraine, 10, 17-29 [in Ukrainian].