

УДК [616.12-008.331.1:616.72-002.77]-037-085.272

DOI: 10.15587/2519-4798.2019.184068

ВПЛИВ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ В ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Н. Г. Риндіна

Поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) з ревматоїдним артритом (РА) суттєво взаємообтяжує перебіг кожного. Постійний прийом ліків, хронічний больовий синдром, втрата працездатності та соціальних зв'язків призводить до зниження якості життя (ЯЖ).

Мета дослідження: з метою удосконалення підходів до лікування пацієнтів з АГ в поєднанні з РА дослідити динаміку якості життя, вираженість тривожності і наявності депресивних розладів на фоні комплексного лікування, з включенням диференційованої метаболічної терапії, протягом дванадцяти тижнів.

Матеріали і методи. обстежено 96 пацієнтів з АГ II стадії в поєднанні з РА, 45 пацієнтів з АГ II стадії та 31 практично здорових осіб. Для оцінки ЯЖ використовували опитувальник MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form). Оцінку тривоги і депресії проводили за допомогою Госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS). Активність РА визначали за шкалою DAS28, оцінку болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Пацієнти з АГ в поєднанні з РА отримували базисну терапію: 83 пацієнта – метотрексат, 10 пацієнтів – лефлюномід, 79 з них глюкокортикоїди 6 (6; 8) мг за метилпреднізолоном, також усі отримували раміприл 10 мг на добу, амлодипін 5 (5; 10) мг на добу, аторвастатин 20 мг на добу, та диференційовану метаболічну терапію з використанням мельдонію 500 мг на добу та L-аргініну аспартата 6 г на добу протягом дванадцяти тижнів.

Результати дослідження. Оцінка ЯЖ продемонструвала достовірне зниження усіх показників шкал опитувальника MOS SF-36 у пацієнтів з АГ в поєднанні з РА, проти показників пацієнтів з АГ ($p < 0,05$).

Висновки. В підгрупах пацієнтів які отримували метаболічну терапію відмічалось достовірно виражене покращення ЯЖ за усіма показниками шкали MOS SF-36 та зменшення проявів тривоги за показниками шкали HADS ($p < 0,05$). Найбільше зниження активності на 7 % за шкалою DAS 28 2,65 (2,52; 2,75) балів відмічалось в підгрупі, які приймали мельдоній, проти показників підгрупи без метаболічної терапії ($p = 0,01$)

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ревматоїдний артрит, якість життя, метаболічна терапія, мельдоній, L-аргініна аспартат

Copyright © 2019, N. Ryndina.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

1. Вступ

Поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) з ревматоїдним артритом (РА) асоціюється з несприятливим прогнозом, підвищенням рівня смертності в два рази ніж у загальній популяції [1, 2]. РА – аутоімунне ревматичне захворювання, що вражає до 2 % дорослого населення в найбільш працездатному віці, характеризується хронічним ерозивним артритом та системним ураженням внутрішніх органів. Постійний прийом ліків, хронічний больовий синдром, обмеження повсякденної активності з втратою працездатності та соціальних зв'язків призводить до зниження якості життя та прихильності до лікування [3, 4]. ВООЗ рекомендує визначати якість життя як взаємозв'язок показників здоров'я людини і соціально-економічних чинників, які оцінюють як комплекс фізичних, емоційних, психічних і інтелектуальних характеристик людини, що визначають його індивідуальну здатність до функціонування в суспільстві. Референтна база популяційних значень стандартизованих показників опитувальника SF-36 може використовуватися для по-

рівняння ЯЖ пацієнтів з різними захворюваннями, а також для оцінки ефективності терапії при проведенні наукових досліджень [5, 6]. Підвищення якості життя, відновлення фізичного, психічного, емоційного і соціального функціонування хворих є надзвичайно актуальною проблемою. Бо високий рівень якості життя є запорукою подальшої прихильності до лікування пацієнтів [7].

Метаболічні препарати здатні запобігти наслідкам негативного впливу агентів на життєздатність клітин, діяти на локальні ділянки тканинного дихання і метаболізму, істотно підвищувати толерантність тканин до пошкоджуючих факторів і тим самим впливати на активність та ЯЖ пацієнтів [8].

Мета дослідження: для удосконалення підходів до лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом дослідити динаміку якості життя, вираженість тривожності і наявності депресивних розладів на фоні комплексного лікування, з включенням диференційованої метаболічної терапії, протягом дванадцяти тижнів.

2. Матеріали і методи

Дослідження проведено на базі кафедри терапії клінічної фармакології та ендокринології «Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України», відбір пацієнтів проводився в ревматологічному та терапевтичному відділенні КУ «Запорізька міська клінічна лікарня № 10» Запорізької міської ради з 2016 по 2018 роки. Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 93 пацієнта з АГ II стадії в поєднанні з РА, 45 пацієнтів з АГ II стадії та 31 практично здорових осіб. До основної I групи увійшли 93 пацієнта з АГ II стадії в поєднанні з РА, з них 15 (16,1%) чоловіків та 78 (83,9 %) жінок. З АГ I ступеня 63 пацієнта, та з АГ 2 ступеня 30 пацієнтів. Середній вік 56 [51; 61] років. Активність за шкалою DAS 28 4,6 [4,2; 4,9] балів відповідала середній активності процесу, середня тривалість АГ у пацієнтів I групи 9 [8; 10] років, середня тривалість РА 6 [4; 7] років. До контрольної II групи увійшли 45 пацієнтів з АГ II стадії з них 10 (20 %) чоловіків та 36 (80 %) жінок, середня тривалість АГ також 9 [8; 10] років. Середній вік 56 [54; 59] років. З АГ I ступеня 30 пацієнтів, та з АГ 2 ступеня 15 пацієнтів. До контрольної третьої групи (III групи) увійшли 31 практично здорова особа, 7 (22,6 %) чоловіків та 24 (77,4 %) жінки. Середній вік 54 [51; 58] роки. Групи були співставні за віком та статтю

Критерії включення в дослідження: особи обох статей у віці від 45 до 65 років включно; наявність встановленого діагнозу АГ II стадії; наявність встановленого діагнозу РА, який розвився після дебюту АГ (для пацієнтів основної групи); інформована згода пацієнтів для подальшого спостереження; стабільно підібрана базисна терапія РА (незмінна не менш 6 місяців до моменту включення) для хворих основної групи.

Критеріями виключення хворих з дослідження були: встановлений діагноз ішемічної хвороби серця; АГ III стадії; вторинні форми АГ; клінічні ознаки серцевої недостатності II Б – III ст., гемодинамічно значущі порушення ритму та вади серця; цукровий діабет та гіпотиреоз; порушення функції нирок ШКФ < 60 мл/хв./1,73 м³; ожиріння 3–4 ступенів; онкологічні захворювання;

Для оцінки якості життя використовували україномовну версію опитувальника MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form), створену у 1998 році вченими Міжнародного центру дослідження якості життя на основі оригінального варіанту опитувальника. Опитувальник складався із 36 питань, які формують 8 субшкал (Physical Functioning (PF) – фізичне функціонування, Role-Physical (RP) – рольове фізичне функціонування, Bodily Pain (BP) – інтенсивність болю, General Health (GH) – загальний стан здоров'я, Vitality (VT) – життєздатність, Social Functioning (SF) – соціальне функціонування, Role-Emotional (RE) – рольове емоційне функціонування, Mental Health (MH) – самооцінка психічного здоров'я. Значення кожної субшкали обчислюються за спеціальною методикою, в результаті чого форму-

ється бальна оцінка – від 0 до 100 балів, де 0 балів відповідає найгіршій, а 100 балів – найкращій якості життя [9, 5]. Оцінку тривоги і депресії проводили за допомогою Госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS). Шкала складена з 14 тверджень, і включає дві частини: тривога (I частина) і депресія (II частина). Для інтерпретації склалися бали по кожній частині окремо: 0–7 балів норма (відсутність достовірно виражених симптомів тривоги і депресії), 8–10 балів субклінічно виражена тривога/депресія, 11 балів і вище клінічно виражена тривога/депресія. Для характеристики активності РА використовували шкалу активності хвороби DAS 28 [10]. Оцінка болі проводилась за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ).

При проведенні лікувальних заходів спиралися на протоколи МОЗ України наказом від 11.04.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної, третинної допомоги та медичної реабілітації хворих на ревматоїдний артрит» [11]; рекомендаціями Асоціації ревматологів України та ACR/ EULAR 2010 року. При проведенні лікування та діагностики с приводу АГ спиралися на протоколи діагностики та лікування згідно з Наказом № 384 від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії», рекомендаціями Української асоціації кардіологів та ESC 2018 року.

Пацієнти з АГ в поєднанні з РА отримували базисну терапію лікування РА: 83 (89,3 %) метотрексат в дозі 10 [10; 15] мг на тиждень та 10 (10,8 %) пацієнтів приймали Лефлюномід в дозі 20мг на добу. Глюкокортикоїди приймали 79 пацієнтів (85 %), медіана дози за метилпреднізолоном 6 [6; 8] мг. Також усім пацієнтам I групи була призначена гіпотензивна терапія: раміприл 10 мг на добу, амлодипін 5 [5; 10] мг на добу, гіполіпідемічна терапія аторвастатин 20 мг на добу, та диференційована метаболічна терапія з використанням мельдонію та L-аргініну аспартату.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм PSPP (version 0.10.2, GNU Project, 1998–2016) і Apache OpenOffice (version 4.1, ліцензії GNU GPL). Дані представлені у вигляді медіани та міжквартильного діапазону Me [Q25; Q75]. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значимості (p) нижче 0,05. Для оцінки динаміки показників під впливом проведеної терапії, розраховували Δ % індивідуально для кожного пацієнта, обчислюючи в подальшому Me [Q25; Q75].

3. Результати дослідження

У пацієнтів з АГ в поєднанні з РА медіана та міжквартильні діапазони активності за шкалою DAS28 4,64 [4,24; 4,88] балів відповідали середній активності процесу. Медіана показника інтенсивності болі за ВАШ становила 45 [40; 55] балів, розцінювали як біль помірної інтенсивності.

Дослідження якості життя за опитувальника MOS SF-36 продемонструвало достовірне зниження

усіх показників в I та II групі порівняно з показниками III групи практично здорових осіб ($p < 0,05$). Відмічалась також достовірна різниця показників I групи порівняно з показниками II групи ($p < 0,05$). У пацієнтів I групи рівень фізичного функціонування (PF) 42,4 [39,6; 45,2] балів на 56 % нижчий ніж показник PF в III групі 96,4 [95,8; 97,1] балів ($p < 0,001$), та на 38 % нижчий ніж показник PF в II групі 68,4 [66,4; 71,5] балів ($p = 0,003$). Медіана показника загального здоров'я (GH) у пацієнтів I групи 23,3 [21,7; 24,5] балів була достовірно нижчим на 75,3 % порівняно з показниками III групи 93,4 [92,3; 94,2] балів ($p < 0,001$), та на 52 % порівняно з показниками II групи 48,5 [44,2; 51,3] балів ($p = 0,003$). Показник соціального функціонування (SF) у пацієнтів I групи 26,8 [25,4; 29,3] балів був на 71,5 % нижче порівняно з показниками III групи 94,1 [92,5; 94,5] балів ($p < 0,001$), та на 61 % нижче порівняно з показниками II групи 68,8 [66,7; 70,3] балів ($p = 0,003$). Показники впливу фізичного стану на рольове функціонування (RP), інтенсивність болю (BP), життєздатність (VT), вплив емоційного стану на рольове функціонування (RE) та самооцінка психічного здоров'я (MH) також достовірно були знижені найбільш у пацієнтів I групи ($p < 0,005$). Отже рівень якості життя в групі хворих на АГ в поєднанні з РА був найнижчим в порівнянні з групою хворих на АГ та групою практично здорових осіб (табл. 1).

Оцінку тривоги і депресії проводили за допомогою Госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS). Виявлена достовірна відмінність між показниками I, II та III груп ($p < 0,05$). У пацієнтів I групи медіана та міжквартильні діапазони показників субшкали тривоги 8 (8; 10) балів відповідали субклінічно вираженій тривозі, були достовірно вищі порівняно з показниками II групи 5 [4; 5] балів та III групи 3 [2; 3] балів, які відповідали нормі ($p < 0,001$). Медіани показників субшкали депресії усіх трьох груп відповідали нормі, але 75-й міжквартильний діапазони показників I групи відповідав субклінічній депресії. Показники субшкали депресії у пацієнтів I групи 7 [6; 8] балів та II групи 4 [3; 5] балів порівняно з показниками III групи 2 [2; 3] балів були достовірно вищими ($p < 0,05$) (табл. 2).

Для реалізації поставленої мети і проведення диференційованої метаболічної терапії пацієнти основної групи були розділені на три рівні підгрупи, по 31 пацієнту. Підгрупи були співставні по віковим показникам, гендерною ознакою, ступеням активності запального процесу, тривалістю захворювання, індексом маси тіла, ступеням АГ, показниками якості життя шкали SF-36 ($p > 0,05$). Пацієнти першої підгрупи ($n = 31$) в якості метаболічної терапії отримували мельдоній 5 мл 0,5 г/5 мл внутрішньвеноно крапельно на 200 мл розчину натрію хлориду 0,9 % один раз на добу протягом десяти днів, з подальшим переходом на прийом капсул мельдоній 250 мг, в дозі 500 мг на добу протягом трьох місяців.

Таблиця 1

Оцінка якості життя за опитувальником MOS SF-36 обстежених осіб при первинному огляді, бали, Ме [Q1; Q3]

Субшкала показників якості життя	Хворі на АГ + РА (n=93)	Хворі на АГ (n=45)	Практично здорові особи (n=31)	p
	I	II	III	
Фізичне функціонування (PF)	42,4 [39,6; 45,2]	68,4 [66,4; 71,5]	96,4 [95,8; 97,1]	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
Вплив фізичного стану на рольове функціонування (RP)	51,8 [50,2; 54]	70,2 [68,4; 72,3]	96,1 [95,6; 96,9]	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
Інтенсивність болю (BP)	25,5 [22,2; 28,5]	67,2 [65,9; 69,4]	94,6 [93,4; 95,7]	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
Загальне здоров'я (GH)	23,3 [21,7; 24,5]	48,5 [44,2; 51,3]	93,4 [92,3; 94,2]	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
Життєздатність (VT)	21,3 [20,1; 22,4]	69,4 [66,5; 71,4]	93,4 [91,7; 94,3]	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
Соціальне функціонування (SF)	26,8 [25,4; 29,3]	68,8 [66,7; 70,3]	94,1 [92,5; 94,5]	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
Вплив емоційного стану на рольове функціонування (RE)	24,4 [22,6; 26,7]	67,5 [65,5; 69,5]	93,4 [92,1; 94,2]	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$
Самооцінка психічного здоров'я (MH)	30,3 [29,1; 32,6]	68,4 [65,5; 71,4]	94,2 [92,7; 95,7]	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$

Пацієнти другої підгрупи (n=31) отримували L-аргініну гідрохлорид 100 мл внутрішньовенно крапельно один раз на добу протягом десяти днів, з подальшим переходом на прийом пероральної суспензії L-аргініну аспартату в дозі 6 г на добу протягом трьох місяців. Пацієнти третьої підгрупи (n=31) додаткової метаболічної терапії не отримували.

На фоні проведеного лікування відмічалось достовірне зниження показників активності за шкалою DAS 28 в усіх досліджуваних підгрупах, в першій підгрупі DAS 28 2,7 [2,5; 2,8] балів $\Delta_1 = -65,8$ %, в другій підгрупі DAS 28 2,8 [2,62; 2,94] балів $\Delta_2 = -63,6$ % та третій підгрупі DAS 28 2,85 [2,65; 2,83] балів $\Delta_3 = -61$ % ($p < 0,01$). Медіана показника DAS 28 першої підгрупи пацієнтів, які приймали мельдоній, була нижче на 7 % в порівнянні з показником третьої підгрупи пацієнтів, без метаболічної терапії ($p = 0,01$).

При повторному проведенні оцінки якості життя за шкалою SF-36 показник фізичного функціонування PF достовірно збільшився в першій підгрупі $\Delta_1 = 40,4$ [34,7; 45,6] %, в другій підгрупі $\Delta_2 = 40,4$ [36,4; 44,5] % та в третій підгрупі $\Delta_3 = 32,4$ [27,6; 38,4] % ($p < 0,001$). Медіана показника PF 80 [69,8; 76,6] балів в першій підгрупі пацієнтів, які отримували додатково мельдоній була достовірно вище на 6,4 % в порівнянні з медіаною показника другої підгрупи пацієнтів, які отримували L-аргініна аспартат PF 70,1 [65,3; 73,9] балів ($p = 0,014$), та на 14,4 % в порівнянні з показником третьої підгрупи пацієнтів, без метаболічної терапії PF 64,1 [60,7; 66,7] балів ($p < 0,001$). Медіана показника PF другої підгрупи була вище на 8,6 % в порівнянні з показником третьої підгрупи ($p < 0,001$). Найвищий показник рольового функціонування відмічався в першій підгрупі пацієнтів RP 80 [69,8; 76,6] балів був достовірно вище на 3 % в порівнянні з другою підгрупою пацієнтів RP 77,6 [75,5; 80,5] балів ($p = 0,04$), та на 11,85 % вище в порівнянні з третьою підгрупою пацієнтів RP 70,5 [67,3; 72,3] балів ($p < 0,001$). Медіана показника RP другої підгрупи була достовірно вище на 9,2 % в порівнянні з показником третьої підгрупи ($p < 0,001$). Достовірне збільшення показників ВР, що вказує на зменшення інтенсивності болю, відмічалось в усіх трьох підгрупах: в першій підгрупі $\Delta_1 = 60,4$ [56,7; 63,6] %, в другій підгрупі $\Delta_2 = 67,4$ [57,6; 63,2] %, та в третій підгрупі $\Delta_3 = 56,3$ [52,8; 59,4] % ($p < 0,001$). Але достовірної різниці між показниками ВР підгруп пацієнтів з АГ в поєднанні з РА не виявлено ($p > 0,05$). Достовірне збільшення показників загального здоров'я GH також відмічалось в усіх трьох підгрупах: в першій підгрупі $\Delta_1 = 64,4$ [62,4; 66,7] %, в другій $\Delta_2 = 64,7$ [61,7; 66,6] % та $\Delta_3 = 59,8$ [57; 62,6] % в третій підгрупі ($p < 0,001$). Медіани показників GH 66,9 [63,1; 68,4] балів першої підгрупи пацієнтів, та GH 64,9 [60,3; 67,3] балів другої підгрупи пацієнтів були достовірно вище в порівнянні з медіаною показника третьої підгрупи GH 59,5 [57,7; 62,3] балів на 11,1 % та 8,3 % відповідно ($p < 0,001$). На фоні лікування відмічалась значна позитивна динаміка в показниках життєздатності VT: в першій підгрупі

$\Delta_1 = 67$ [65,6; 69,3] %, в другій підгрупі $\Delta_2 = 67,4$ [64,6; 69,6] %, в третій підгрупі пацієнтів $\Delta_3 = 60,5$ [59,5; 64] % ($p < 0,001$). Медіани показників VT 64,8 [61,6; 68,5] балів першої підгрупи та другої підгрупи VT 63,5 [59,2; 67,7] балів були достовірно вищі на 11,2 % та 9,5 % в порівнянні з медіаною показника VT 57,5 [53,2; 60,5] балів третьої підгрупи ($p < 0,001$). Достовірної різниці між показниками VT першої та другої підгруп не виявлено ($p > 0,05$). Відмічалось достовірне збільшення показників соціального функціонування SF на фоні лікування в першій підгрупі $\Delta_1 = 58,7$ [53,1; 61,7] %, в другій підгрупі $\Delta_2 = 58,3$ [55,7; 60,3] %, в третій підгрупі $\Delta_3 = 52,8$ [49,4; 56,5] % ($p < 0,001$). Медіани показників SF 65,8 [63,4; 68,8] балів пацієнтів першої підгрупи та показників SF 65,5 [63,1; 67,6] балів пацієнтів другої підгрупи достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$), але були вищі на 8,7 % та 8,2 % відповідно в порівнянні з медіаною показника третьої підгрупи SF 60,1 [55,6; 62,4] балів ($p < 0,05$). Показник самооцінки психічного здоров'я МН достовірно збільшився в усіх трьох підгрупах на фоні проведеного лікування: в першій підгрупі на $\Delta_1 = 52,9$ [50,8; 54,9] %, в другій підгрупі на $\Delta_2 = 53,5$ [50,7; 56,1] % та в третій підгрупі $\Delta_3 = 48,7$ [43; 51,9] % ($p < 0,001$). Медіани показників МН 67,2 [63,4; 69,1] балів пацієнтів першої підгрупи та показників МН 66,7 [59,2; 70,1] балів пацієнтів другої підгрупи були вищі на 10 % та 9,3 % відповідно в порівнянні з показниками третьої підгрупи МН 60,5 [56,5; 62,3] балів ($p < 0,001$). Достовірне збільшення показника RE впливу емоційного стану на рольове функціонування також відмічалось в усіх трьох підгрупах: в першій підгрупі $\Delta_1 = 61,7$ [58,8; 64,2] %, в другій підгрупі $\Delta_2 = 62,2$ [59,3; 65,3] % та в третій підгрупі $\Delta_3 = 56,4$ [56; 62,3] % ($p < 0,001$). Медіани показників RE 67,4 [64,8; 69,7] балів пацієнтів першої підгрупи та пацієнтів другої підгрупи RE 66,3 [61,1; 68,7] балів були вищі на 10,7 % та 9,2 % відповідно в порівнянні з медіаною показників пацієнтів третьої підгрупи RE 60,2 [55,3; 62,2] балів ($p < 0,001$) (табл. 3).

На фоні терапії відмічалось достовірне зменшення показників субшкали тривоги HADS a1. в першій підгрупі $\Delta_1 = -16,7$ [-30,7; -14,3] % ($p < 0,05$), в другій підгрупі $\Delta_2 = -33,3$ [-50; -16,7] % ($p < 0,05$), в третій підгрупі $\Delta_3 = -12,5$ [-14,3; 9,3] % ($p < 0,05$). Медіани показників HADS a1. першої підгрупи 7 [6; 7] балів та другої підгрупи 7 [6; 7,2] балів достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$), але були нижчі на 12,5 % в порівнянні з медіаною показника третьої підгрупи 8 [7; 8] балів ($p < 0,05$). Відмічалось також достовірне зменшення показників субшкали депресії HADS d. в першій підгрупі $\Delta_1 = -16,7$ [-20; 0] % ($p < 0,05$) в другій підгрупі $\Delta_2 = -20$ [-25; -14,3] % ($p < 0,05$) та в третій підгрупі $\Delta_3 = -14,3$ [-14,3; 9,3] % ($p < 0,05$). Але достовірної різниці між показниками HADS d. на фоні проведеного лікування у хворих на АГ в поєднанні з РА не виявлено ($p > 0,05$). Отже в підгрупах пацієнтів які отримували додаткову метаболічну терапію виявлено достовірно більш виражене зменшення проявів тривоги ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблиця 3

Динаміки показників рівня тривоги та депресії за шкалою HADS у хворих на АГ в поєднанні з РА під впливом лікування з включенням диференційованої метаболічної терапії, бали, Ме [Q1; Q3]

Показ- ник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження						p
	Мельдоній		L-аргініна аспартат		Без метаболічної терапії		
	1		2		3		
	До	Через 3 міс.	До	Через 3 міс.	До	Через 3 міс.	
HADS aI.	8 [8; 9]	7 [6; 7]	9 [8; 10]	7 [6; 7]	8 [8; 9]	8 [7; 8]	$P_{\text{до-II,II-III,I-III}} > 0,05$ $P_{\text{після-II}} = 0,87$ $P_{\text{післяII-III,I-III}} < 0,05$
HADS d.	6 [6; 8]	6 [5; 6]	7 [6; 8]	6 [5; 6]	7 [6; 8]	6 [6; 7]	$P_{\text{до-II,II-III,I-III}} > 0,05$ $P_{\text{після-II}} = 1,0$ $P_{\text{післяII-III}} = 0,09$ $P_{\text{післяI-III}} = 0,047$

4. Обговорення результатів дослідження

Проведено багато досліджень з метою оцінки якості життя окремо у хворих на АГ і на РА, та недостатньо приділено уваги поєднанню цих патологій. Хоча це питання надзвичайно актуальне, бо АГ є одним з найбільш поширених коморбідних захворювань у хворих на РА, за даними міжнародного дослідження COMORA [12]. Результати багатоцентрового дослідження якості життя у хворих на РА «Мираж», з участю 2405 жінок та 995 чоловіків з РА, виявили значне зниження показників якості життя, великий вплив хвороби на соціальні аспекти [6]. В дослідженні Головач І. Ю. та ін. на базі клінічної лікарні «Феофанія» м. Київ обстежено 76 хворих на РА, виявлено достовірне зниження всіх показників ЯЖ за шкалами опитувальника MOS SF-36, та взаємозв'язок цих показників з основними клінічними характеристиками пацієнтів, виразністю болю і ступенем активності захворювання. Також більш ніж у половини пацієнтів з РА були виявлені тривожні розлади, вираженість яких корелювала з основними показниками активності запального процесу [4]. В дослідженні Пехенько В. С. на базі національного університету ім. О. О. Богомольця, було обстежено 89 пацієнтів з РА в поєднанні з АГ, виявлене достовірно більш виражене зниження усіх показників шкал опитувальника MOS SF-36, проти показників групи хворих на АГ, що співпадає з результатами нашого дослідження [13].

В нашому дослідженні оцінка якості життя за опитувальником MOS SF-36 у пацієнтів з АГ в поєднанні з РА теж показала, що поєднання патологій суттєво погіршує якість життя пацієнтів. Медіани показників рівня фізичного функціонування (PF) 42,4 [39,6; 45,2] балів, загального здоров'я (GH) 23,3 [21,7; 24,5] балів, соціального функціонування (SF) 26,8 [25,4; 29,3] балів, рольового функціонування (RP) 51,8 [50,2; 54] балів, інтенсивність болю BP 25,5 [22,2; 28,5] балів, життєздатності (VT) 21,3 [20,1; 22,4] балів, впливу емоційного стану на рольове функціонування (RE) 24,4 [22,6; 26,7] балів, та самооцінки психічного здоров'я (MH) 30,3 [29,1; 32,6] балів були достовірно нижчими на 38 % PF 68,4 [66,4; 71,5] балів, на 52 % GH 48,5 [44,2; 51,3] балів, на 61 % SF 68,8 [66,7; 70,3] балів, на 26,2 % RP 70,2 [68,4; 72,3] балів, на 62,1 %

BP 67,2 [65,9; 69,4] балів, на 69,3 % VT 69,4 [66,5; 71,4] балів, на 63,9 % RE 67,5 [65,5; 69,5] балів, та на 55,7 % MH 68,4 [65,5; 71,4] балів відповідно в групі хворих на АГ ($p < 0,05$). У пацієнтів з АГ в поєднанні з РА відмічались достовірно нижчі середні бали по усім показникам опитувальником MOS SF-36 в порівнянні з показниками пацієнтів з АГ, що свідчить про більш виражене зниження фізичного, соціального, рольового функціонування та порушення емоційного стану.

У численних доклінічних і клінічних дослідженнях доведено високу кардіопротективну, ангіопротективну ефективність мельдонію та L-аргініну аспартату. Але вплив метаболічних препаратів на корекцію якості життя у хворих на АГ в поєднанні з РА досліджено недостатньо. В багатоцентровому проспективному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні MILSS-I, яке проводилося в 74 клінічних центрах чотирьох країн та MILSS-II в 37 клінічних центрів чотирьох країн, було доведено що включення мельдонію в дозі 500 мг 2 рази на добу, в комплексну терапію пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги достовірно сприяло підвищенню толерантності до фізичного навантаження та покращенню якості життя [14]. В дослідженнях Стаценко М. Е. та ін., Івахненко І. В. та ін., було також доведено вплив додаткового призначення мельдонію на покращення якості життя у хворих на хронічну серцеву недостатність та цукровий діабет, в дослідженні Ветра А. та ін. було доведено що мельдоній сприяє поліпшенню якості життя в ранній період реабілітації у пацієнтів після перенесених гострих захворювань ЦНС [15, 16].

У 2009 р. Y. Vai та співавтори в «American Journal of Clinical Nutrition» представили статтю з результатами метааналізу 13 рандомізованих клінічних досліджень, виконаних з метою вивчення ефекту перорального прийому L-аргініну аспартату до 6 місяців на потокозалежну вазодилатацію. В 4 дослідженнях вивчали ефект перорального застосування L-аргініну аспартату при ішемічній хворобі серця, в інших – у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, хронічною нирковою недостатністю, у здорових людей молодого віку, клінічно безсимптомних учасників похилого віку та у пацієнтів із захворюванням пе-

риферичних артерій. Результати дослідження довели що L-аргініна аспартат проявив достовірно виражений антиоксидантний та антигіпоксичний ефект, знижував процеси перекисного окислення ліпідів, покращував показники якості життя у пацієнтів. В 2011 році метааналіз 11 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень за участі 387 пацієнтів з АГ виявив достовірний вплив L-аргініну аспартату на зниження артеріального тиску та покращення показників якості життя [10]. В нашому дослідженні також доведено, що в підгрупах пацієнтів які додатково отримували метаболічну терапію відмічалось достовірно більш виражене покращення якості життя за майже усіма показниками шкали MOS SF-36 та зменшення проявів тривоги за показниками шкали HADS ($p < 0,05$). Медіана показника PF 80 [69,8; 76,6] балів в підгрупі пацієнтів, які додатково отримували Мельдоній була достовірно вище на 6,4 %, проти показника другої підгрупи пацієнтів, які отримували L-аргініна аспартат PF 70,1 [65,3; 73,9] балів, та на 14,4 % проти показників підгрупи пацієнтів без метаболічної терапії PF 64,1 [60,7; 66,7] балів ($p < 0,05$). Найвищі показники рольового функціонування відмічався в підгрупі пацієнтів які отримували мельдоній RP 80 [69,8; 76,6] балів, медіана показника була достовірно вище на 3 % в порівнянні з підгрупою пацієнтів які отримували L-аргініна аспартат RP 77,6 [75,5; 80,5] балів ($p = 0,04$), та на 11,9 % вище в порівнянні з підгрупою пацієнтів без метаболічної терапії RP 70,5 [67,3; 72,3] балів ($p < 0,001$). Медіани показників GH 66,9 [63,1; 68,4] балів першої підгрупи пацієнтів, та GH 64,9 [60,3; 67,3] балів другої підгрупи пацієнтів були достовірно вище на 11,1 % та 8,3 % відповідно, в порівнянні з медіаною показника третьої підгрупи пацієнтів без метаболічної терапії GH 59,5 [57,7; 62,3] балів ($p < 0,001$). Медіани показників життєздатності першої підгрупи VT 64,75 (61,6; 68,5) балів та другої підгрупи пацієнтів VT 63,5 [59,2; 67,7] балів були достовірно вищі на 11,2 % та 9,5 % відповідно, проти показників підгрупи без метаболічної терапії VT 57,5 [53,2; 60,5] балів ($p < 0,001$). Медіани показників соціального функціонування підгрупи пацієнтів які отримували мельдоній SF 65,8 [63,4; 68,8] балів та показників підгрупи пацієнтів які отримували L-аргініну аспартат SF 65,5 [63,1; 67,6] балів, були достовірно вищі на 8,7 % та 8,2 % відповідно, проти показників підгрупи без метаболічної терапії SF 60,1 [55,6; 62,4] балів ($p < 0,05$). Медіани показників самооцінки психічного здоров'я підгрупи пацієнтів які отримували мельдоній MH 67,2 [63,4; 69,1] балів та показників підгрупи пацієнтів, які отримували L-аргініну аспартат MH 66,7 [59,2; 70,1] балів були вищі на 10 % та 9,3 % відповідно, в порівнянні з показниками підгрупи без метаболічної терапії MH 60,5 [56,5; 62,3] балів ($p < 0,001$). Медіани показників впливу емоційного стану на рольове функціонування підгрупи пацієнтів які отримували мельдоній RE 67,4 [64,8; 69,7] балів та пацієнтів які отримували L-аргініну аспартат RE 66,3 [61,1; 68,7] балів були вищі на 10,7 % та 9,2 % відповідно, проти показників підгрупи пацієнтів без метаболічної терапії RE 60,2 [55,3; 62,2] балів

($p < 0,001$). Достовірної різниці між показниками інтенсивності болю BP підгруп пацієнтів з АГ в поєднанні з РА на фоні додаткової метаболічної терапії не виявлено ($p > 0,05$). Медіани показників HADS al. підгрупи пацієнтів які отримували мельдоній 7 [6; 7] балів та підгрупи пацієнтів, які отримували L-аргініну аспартат 7 [6; 7,2] балів достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$), але були нижчі на 12,5 % в порівнянні з медіаною показника підгрупи пацієнтів без метаболічної терапії 8 [7; 8] балів ($p < 0,05$). Також у пацієнтів, які додатково отримували мельдоній, медіана показника активності за DAS 28 2,7 [2,5; 2,8] балів була достовірно нижче на 7 %, проти показників підгрупи пацієнтів без метаболічної терапії ($p = 0,01$). Отже призначення додаткової метаболічної терапії хворим на РА в поєднанні з АГ є цілком обґрунтованим. Подальше дослідження та пошук оптимальних схем лікування у хворих на РА в поєднанні з АГ залишається актуальним питанням.

Обмеження дослідження. Дослідження було обмежено спостереженням за пацієнтами протягом трьох місяців і оцінкою показників ЯЖ одразу після закінчення курсу диференційованої метаболічної терапії. Доцільно було б провести подальші спостереження та анкетування, хоча б в найближчі пів року, для більш чіткого розуміння тривалості достовірного позитивного ефекту додатково призначеної метаболічної терапії у хворих на РА в поєднанні з АГ.

Перспективи подальшого дослідження. Постійний шоденний прийом великої кількості ліків, які мають множинні побічні дії, зниження фізичної активності та працездатності безумовно призводять до значного погіршення якості життя та порушення психоемоційного стану хворих на РА в поєднанні з АГ. Тому надзвичайно актуальним є питання подальшого пошуку рішень цієї проблеми. Дослідження показників ЯЖ у пацієнтів з РА та АГ дає можливість додаткового отримання інформації про перебіг захворювання, підвищує об'єктивність оцінки лікування в динаміці. Включення метаболічних препаратів в комплексну схему лікування хворих на РА в поєднанні з АГ має великі перспективи і потребує подальших, більш поглиблених досліджень.

5. Висновки

1. Результати оцінки ЯЖ за опитувальником MOS SF-36 продемонстрували достовірне суттєве зниження усіх показників шкал опитувальника у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом, проти показників пацієнтів з артеріальною гіпертензією ($p < 0,05$).

2. В підгрупах пацієнтів, які додатково отримували метаболічну терапію, відмічалось достовірно більш виражене покращення якості життя за усіма показниками шкали MOS SF-36 та зменшення проявів тривоги за показниками шкали HADS ($p < 0,05$).

3. Медіана показника активності за DAS 28 2,7 [2,5; 2,8] балів підгрупи пацієнтів, які приймали мельдоній, була нижче на 7 % в порівнянні з показником підгрупи пацієнтів, без метаболічної терапії ($p = 0,01$).

Література

1. Avina-Zubieta, J. A., Thomas, J., Sadatsafavi, M., Lehman, A. J., Lacaille, D. (2012). Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71 (9), 1524–1529. doi: <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200726>
2. Braun, J., Krüger, K., Manger, B., Schneider, M., Specker, C., Trappe, H. J. (2017). Cardiovascular Comorbidity in Inflammatory Rheumatological Conditions. *Deutsches Aerzteblatt Online*, 114, 197–203. doi: <http://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0197>
3. Piccinni, A., Maser, J. D., Bazzichi, L., Rucci, P., Vivarelli, L., Del Debbio, A. et. al. (2006). Clinical significance of lifetime mood and panic-agoraphobic spectrum symptoms on quality of life of patients with rheumatoid arthritis. *Comprehensive Psychiatry*, 47 (3), 201–208. doi: <http://doi.org/10.1016/j.comppsy.2005.08.002>
4. Головач, И. Ю., Авраменко, О. Н., Куринная, Л. И. (2016). Оценка качества жизни, тревожности и депрессии у больных ревматоидным артритом. *Український ревматологічний журнал*, 55, 23–28.
5. Эрдес, Ш., Эрдес, К. Ж. (2003). Вопросник SF-36 и использование его при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*, 2, 47–52.
6. Амирджанова, В. М., Горячев, Д. В., Ребров, А. П. и др. (2008). Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36. *Научно-практическая ревматология*, 1, 36–48.
7. Lee, Y. C., Chibnik, L. B., Lu, B., Wasan, A. D., Edwards, R. R., Fossel, A. H. et. al. (2009). The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Research & Therapy*, 11 (5), R160. doi: <http://doi.org/10.1186/ar2842>
8. Мурашко, Н. К. (2012). Возможности милдроната в кардионеврологической практике. *Международный неврологический журнал*, 4, 111–120.
9. Ware, J. E., Kosinski, M., Keller, S. D. (1994). *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual*. Boston: The Health Institute, New England Medical Center.
10. Fransen, J., Stucki, G., van Riel, P. L. C. M. (2003). Rheumatoid arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). *Arthritis & Rheumatism*, 49 (S5), S214–S224. doi: <http://doi.org/10.1002/art.11407>
11. Ревматоїдний артрит адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2014). *МОЗ України № 263*. 11.04.2014. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0263282-14>
12. Dougados, M., Soubrier, M., Antunez, A., Balint, P., Balsa, A., Buch, M. H. et. al. (2013). Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73 (1), 62–68. doi: <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204223>
13. Пехенько, В. С. (2016). Оцінка якості життя у пацієнтів з РА, що перебігає в поєднанні з артеріальною гіпертензією. *Ліки України плюс*, 4, 12–15.
14. Dzerve, V. (2011). A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial “MILSS I.” *Medicina*, 47 (10), 544–551. doi: <http://doi.org/10.3390/medicina47100078>
15. Стаценко, М. Е., Туркина, С. В., Фабрицкая, С. В., Тыщенко, И. А., Полетаева, Л. В. (2017). Эффективность применения мельдония у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в условиях коморбидности. *Медицинский совет*, 5, 20–22. doi: <http://doi.org/10.21518/2079-701x-2017-5-20-22>
16. Ветра, А., Шефере, М., Скарда, И., Матвеев, Л., Калвиньш, И. (2001). Положительный эффект применения Милдроната в ранней реабилитации неврологических больных. *Вестник Латвийской АН*, 55 (2-3), 80–85.

Received date 25.09.2019

Accepted date 16.10.2019

Published date 31.10.2019

Риндіна Наталія Григорівна, аспірант, кафедра терапії клінічної фармакології та ендокринології, Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, Україна, 69096
E-mail: ryndina30@gmail.com