УДК 616.132.2-005.4]-092-085

Вплив застосування L-аргініну на толерантність до фізичного навантаження у хворих на стабільну стенокардію напруження

В.Ф. Орловський, М.А. Гордіна, Ю.О. Атаман, А.В. Жаркова, Г.О. Логвинюк
Медичний інститут Сумського державного університету

Дослідження присвячено вивченню впливу L-аргініну як основного донатора оксиду азоту на перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) стабільної стенокардії напруження II–III функціонального класу в аспекті вивчення показників толерантності до фізичного навантаження та оцінки якості життя пацієнтів зі стенокардією. Було обстежено 42 пацієнти, які розподілили на 2 групи залежно від схеми лікування (базисна терапія з використанням або без інфузійного L-аргініну у дозі 4,2 г/добу протягом 14 днів). Оцінку показників вивчали через 14 діб терапії. Установлено, що пацієнти, що отримували L-аргінін, мали достовірно позитивну динаміку зростання часу виконання навантаження велоергометрії порівняно з пацієнтами з базисним лікуваням ІХС (8,4±0,72 проти 7,1±0,61 хв; p<0,05), спостерігалось зменшення кількості таблеток нітрогліцерину на добу (1,1±0,12 проти 2,2±0,33; p<0,05). Виявлено зростання показників якості життя пацієнтів зі стенокардією, більш виражене у хворих, що отримували L-аргінін на фоні базисної терапії ІХС.

Ключові слова: *ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруження, L-аргінін.*

L-аргінін є ендогенною амінокислотою, що була відкрита Schultze у 1886 році. З того часу було добре вивчено її роль в організмі людини, а саме – участь у метаболізмі аміаку, уреазному циклі, у якості попередника синтезу білка, орнітину, сечовини та креатиніну, у формуванні ферментних центрів. Сьогодні значної актуальності набуло дослідження L-аргініну з іншого боку, а саме як основного субстрату для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Оксид азоту є основним медіатором ендотелійзалежної вазодилатації, інгібує проліферацію гладком'язового шару судинної стінки, запобігає адгезії та агрегації тромбоцитів та адгезії моноцитів [5].

Незважаючи на визначеність факторів ризику ішемічної хвороби серця (ІХС), використання базисних схем лікування захворюваність та смертність від даної патології посідає перше місце серед населення України [1]. Визначення додаткових факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань та використання нових схем лікування є актуальною проблемою.

Мета дослідження: вивчення ефективності застосування незамінної амінокислоти L-аргініну як основного донатора оксиду азоту у комплексному лікуванні ІХС стабільної стенокардії напруження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні було обстежено 42 хворих на ІХС стабільної стенокардії напруження (ССН) II–III функціонального класу (ФК) віком 49–73 роки; з них 26 чоловіків та 16 жінок, середній вік становив 60,6±1,09 року. Діагноз ІХС ССН встановлювали на підставі Національних стандартів (Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006). ФК ССН встановлювали згідно з класифікацією Асоціації кардіологів Канади (1976), ураховуючи скарги та показники велоергометрії (ВЕМ). Оцінювання якості життя хворих на стенокардію проводили за допомогою Сієтлського опитувальника. У діагностичному процесі використовували стандартні методи опитування й обстеження хворих з урахуванням скарг хворого, анамнезу захворювання та даних об'єктивного обстеження.

Залежно від схем лікування хворих було розподілено на 2 групи. Першу (I) групу склали 20 пацієнтів з ІХС ССН, які отримували базисну терапію (інгібітор АПФ лізиноприл у дозі 5–10 мг/добу, β-адреноблокатори бісопролол або нібіволол, антагоніст кальцію амлодипін в дозі 5–10 мг на добу залежно від рівня артеріального тиску, статини, ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75 мг/добу та 25% хворих отримували нітропрепарати залежно від частоти нападів стенокардії). До II групи увійшли 22 пацієнти з ІХС ССН, які отримували базову терапію та додатково L-аргінін у формі розчину для внутрішньовенно крапельного введення у добовій дозі 4,2 г протягом 14 діб. Динаміку якості життя хворих на стенокардію оцінювали за Сієтлським опитувальником, толерантність до фізичного навантаження – за допомогою ВЕМ.

Таблиця 1

Вік, гендерний склад, біохімічні показники у хворих на ішемічну хворобу серця при розподіленні на групи, M±m

Показник	I група (базисна терапія), n=20	II група (базисна терапія + L-аргінін), n=22	p
Вік, роки	60,1±1,25	59,9 ± 0,96	p>0,05
Стать, ч/ж	13/7	13/9	
ФК, II/III	12/8	15/7	
Глюкоза, ммоль/л	4,6±0,09	4,5±0,17	p>0,05
ЗХС, ммоль/л	5,3±0,15	5,4±0,18	p>0,05
ТГ, ммоль/л	1,6±0,13	1,5±0,14	p>0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,26±0,037	1,29±0,031	p>0,05
САТ, мм рт.ст.	132,1±3,66	135,6±3,56	p>0,05
ДАТ, мм рт.ст.	86,9±1,94	87,1±2,03	p>0,05

Примітка: p – вірогідність відмінності за t-критерієм Стьюдента.

Таблиця 2

Результати оцінювання стану пацієнтів за шкалами Сієтлського опитувальника

Шкала	I група (базисна терапія), n=20		II група (базисна терапія + L-аргінін), n=22	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Обмеження фізичних навантажень (PL), од.	62,9±1,53	66,5±1,68	62,3±1,35	67,5±2,04
Стабільність нападів стенокардії (AS), од.	62,7 ± 2,95	71,9±2,14*	59,1 ± 2,73	77,1±2,23*#
Частота нападів стенокардії (AF), од.	63,9 ± 2,47	69,3±2,12*	64,2±2,87	75,2±1,86*#
Задоволеність лікуванням (TS), од.	68,4±1,64	75,7±1,55*	67,9 ± 1,81	80,1±2,53*#
Відношення до хвороби (DP), од.	56,2 ± 2,16	60,4±2,32*	55,6 ± 1,99	65,8±1,93*#

Примітки: * – достовірність різниці показників у пацієнтів однієї групи у процесі лікування; # – достовірність різниці показників у пацієнтів I та II груп у процесі лікування.

Таблиця 3

Кількісні показники ВЕМ

Показники	I група (базисна терапія), n=20		II група (базисна терапія + L-аргінін), n=22	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Потужність ВЕМ, Вт	67,3±3,18	71,3±3,15*	65,5±3,09	76,6±3,04*
Подвійний добуток, ум. од.	172,2±5,76	168,2±4,12	180,1±4,84	175,9±3,88
Час виконання навантаження, хв	6,7±0,35	7,1±0,61*	6,4±0,88	8,4±0,72*#

Примітки: * – достовірність різниці показників у пацієнтів однієї групи у процесі лікування; # – достовірність різниці показників у пацієнтів I та II груп у процесі лікування.

Статистичне оброблення даних проводили з використанням прикладних програмних пакетів STATISTICA ® for Windows 6.0 та Microsoft Office Excel 2003 для Windows. Залежно від характеру розподілу отриманих даних (пара- чи непараметричний) використовували методи варіаційної статистики (M, m). Оцінювання достовірності різниці між статистичними групами проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Достовірними вважали відмінності при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнти обох груп були співставними за віком, гендерним складом та біохімічними показниками (табл. 1).

Для характеристики клінічних проявів та оцінювання якості житття хворих на стенокардію застосовували бальну оцінку за допомогою Сієтлського опитувальника (Seattle Angina Questionnaire – SAQ) [7]. Результати оцінювання стану пацієнтів за шкалами Сієтлського опитувальника при розподіленні пацієнтів на групи та у процесі лікування представлені у табл. 2.

Після проведеної комплексної терапії, що включала донатор оксиду азоту L-аргінін, встановлено достовірне зростання суб'єктивної оцінки якості життя у обстежених хворих, зокрема поліпшились показники за шкалами стабільності перебігу стенокардії, відзначали зменшення частоти нападів стенокардії, поліпшилось ставлення до хвороби та зріс показник задоволеності лікуванням порівняно з пацієнтами, що отримували лише базисну терапію ІХС ССН (див. табл. 2). Поліпшення загального самопочуття відзначали 95,3% хворих II групи, збільшення толерантності до фізичного навантаження – 89,1%, пацієнти, що отримували нітропрепарати, зазначали зменшення кількості вживання таблеток нітрогліцерину на добу (1,1±0,12 проти 2,2±0,33; $p<0,05$).

Об'єктивне оцінювання динаміки змін толерантності до фізичного навантаження проводили за допомогою ВЕМ за стандартною методикою, починаючи з навантаження у 25 Вт з подальшим його підвищенням на 25 Вт кожні 3 хв. Ураховували показники потужності, часу виконання навантаження та оцінку толерантності до фізичного навантаження розраховували за допомогою подвійного добутку (ЧСС*САТ/100) (табл. 3).

У пацієнтів II групи, що отримували L-аргінін на фоні базисної терапії ІХС ССН, спостерігалось збільшення часу виконання фізичного навантаження до розвитку депресії сегмента *ST* і/або нападу стенокардії майже на 2 хв, що свідчить про наявність антиішемічного ефекту. Даний показник збільшився на 23,8%, на відміну від пацієнтів I групи, що отримували лише базисну терапію ІХС, у яких час виконання навантаження збільшився лише на 5,6%. Спостерігалось збільшення потужності виконання ВЕМ у пацієнтів I та II груп, більш динамічне у хворих, що отримували комплексне лікування, на 5,6% та 14,5% відповідно, але достовірної різниці за даним показником знайдено не було. Також не було виявлено достовірних змін важливого показника толерантності до фізичного навантаження – подвійного добутку у пацієнтів обох груп незалежно від схеми лікування. Необхідно зазначити, що толерантність до фізичного навантаження є сталим показником у пацієнтів з ІХС ССН та відсутність достовірності змін при наявності позитивної динаміки можна пояснити нетривалим застосуванням хворими препарату L-аргініну.

Дисбаланс у системі оксиду азоту призводить до ендотеліальної дисфункції та атеросклеротичного ураження судин. Отже, застосування донаторів оксиду азоту, зокрема L-аргініну, є перспективним напрямком у лікуванні та профілактиці серцево-судинних захворювань, позаяк L-аргінін сприяє селективному поліпшенню ендотелійзалежної вазодилатації у пацієнтів з порушеною функцією ендотелію, знижує агрегацію тромбоцитів і зменшує ендотеліальну адгезію моноцитів [2]. У результаті проведеного дослідження встановлено зростання суб'єктивної оцінки якості життя у хворих, що отримували L-аргінін у доповнення до базисної терапії ІХС. Зокрема, поліпшились показники за шкалами стабільності перебігу стенокардії, відзначали зменшення частоти нападів стенокардії, поліпшилось ставлення до хвороби та зріс показник задоволеності лікуванням, порівняно з пацієнтами, що отримували лише базисну терапію ІХС ССН. Також спостерігалось збільшення часу виконання навантаження ВЕМ до розвитку депресії сегмента *ST* і/або нападу стенокардії. Отримані дані узгоджуються з результатами подвійного сліпого перехресного рандомізованого клінічного дослідження за участю 25 пацієнтів зі стабільною ІХС, вживання протягом 3 днів 6 г/добу L-аргініну значно підвищило толерантність до навантаження [6]. Подвійне сліпе

дослідження за участю 22 постінфарктних пацієнтів із ССН, що вживали 6 г/добу L-аргініну, продемонструвало збільшення толерантності до фізичного навантаження [8]. Пероральне застосування L-аргініну амбулаторними пацієнтами з IXC ССН 3 г/добу протягом 2 міс сприяло зростанню толерантності до фізичного навантаження [3]. Інфузійна терапія L-аргініном 4,2 г/добу протягом 10 днів сприяла зростанню до фізичного навантаження та зменшенню частоти нападів стенокардії у 15 хворих на IXC ССН [4].

Таким чином, за результатами проведеного дослідження застосування L-аргініну сприяє зростанню показників толерантності до фізичного навантаження, а саме – часу виконання навантаження ВЕМ, а також відзначено позитивний вплив на якість життя хворих на IXC ССН.

Для досягнення оптимального ефекту застосування L-аргініну на фоні базисної терапії IXC ССН рекомендовано продовжити його пероральне застосування у дозі 3 г/добу протягом місяця з подальшим контролем показників, що вивчались. Отримані результати дають підстави вважати, що застосування аргініну протягом тривалого часу буде також мати позитивний вплив на перебіг ССН. Проте таке припущення потребує проведення більш тривалих досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Застосування L-аргініну пацієнтами з IXC ССН на фоні базисної терапії сприяє збільшенню толерантності до фізичного навантаження за показником часу виконання навантаження велоергометрії на 23,8%.

2. Комплексне лікування IXC ССН із застосуванням L-аргініну сприяє зростанню суб'єктивної оцінки якості життя за критеріями Сієтлського опитувальника та приводить до зменшення кількості таблеток нітрогліцерину.

Влияние использования L-аргинина на толерантность к физической нагрузке у больных стабильной стенокардией напряжения

В.Ф. Орловский, М.А. Гордина, Ю.А. Атаман, А.В. Жаркова, А.А. Логвинюк

Исследование посвящено изучению влияния L-аргинина как основного донатора оксида азота на течение ишемической болезни сердца (ИБС) стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса в аспекте изучения показателей толерантности к физической нагрузке и оценке качества жизни пациентов со стенокардией. Было обследовано 42 пациента, которых распределили в зависимости от схемы лечения на 2 группы (базисная терапия с использованием или без инфузионного L-аргинина в дозе 4,2 г/сут в течение 14 дней). Оценку показателей изучали через 14 сут от начала терапии. Установлено, что пациенты, получавшие L-аргинин, имели достоверную положительную динамику роста времени выполнения нагрузки велоэргометрии по сравнению с больными лишь с базисным лечением ИБС (8,4±0,72 против 7,1±0,61 мин; $p<0,05$), наблюдали уменьшение количества приема таблеток нитроглицерина в сутки (1,1±0,12 против 2,2±0,33; $p<0,05$). Отмечен рост показателей качества жизни пациентов со стенокардией, более выраженное у больных, получавших L-аргинин на фоне базисной терапии ИБС.

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, L-аргинин.*

The effect of L-arginine on exercise tolerance in stable angina pectoris patients

V.F. Orlovsky, M.A. Gordina, Yu.O. Ataman, A.V. Zharkova, G.O. Lohvynyuk

Study investigates the effect of L-arginine as a major donor nitric oxide, on the course of coronary heart disease (CHD), stable angina II-III functional class on exercise tolerance and quality of life assessment of patients with angina pectoris. Were examined 42 patients who were distributed according to the treatment regimen (basic therapy with / without L-arginine infusion at a dose of 4.2 g/day for 14 days). Evaluation indicators studied 14 days after initiation of therapy. It was found that patients treated with L-arginine had a significant positive dynamics of growth of the run-time load veloergometry compared with those with only basic treatment of coronary artery disease (8,4±0,72 vs. 7,1±0,61 min; $p<0,05$), there was a decrease in the amount of nitroglycerin pills a day (1,1±0,12 vs. 2,2±0,33; $p<0,05$). Marked increase in quality of life of patients with angina, more pronounced in patients treated with L-arginine on the background of the basic treatment of coronary artery disease.

Key words: *ischemic heart disease, angina pectoris, L-arginine.*

Сведения об авторах

Орловский Виктор Феликсович – Медицинский Институт Сумского государственного университета, 42000, г. Сумы, ул. Санаторная, 31. E-mail: simmed50@gmail.com

Атаман Юрий Александрович – Медицинский Институт Сумского государственного университета, 42000, г. Сумы, ул. Санаторная, 31

Гордина Марина Андреевна – Медицинский Институт Сумского государственного университета, 42000, г. Сумы, ул. Санаторная, 31

Жаркова Альбина Владимировна – Медицинский Институт Сумского государственного университета, 42000, г. Сумы, ул. Санаторная, 31

Логвинюк Анна Александрівна – Медицинский Институт Сумского государственного университета, 42000, г. Сумы, ул. Санаторная, 31

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горбась І.М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2009. – № 3/1. – С. 34–35.
2. Лісова Г.В. Вплив донатора оксиду азоту тівортіну на клінічні прояви коморбідної патології у хворих на хронічний гломерулонефрит в поєднанні з ішемічною хворобою серця / Г.В. Лісова // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 53–55.
3. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження / В.А. Слободський // Укр. мед. часопис. – 2009. – Т. 73, № 5. – С. 40–43.
4. Эффективность препарата тивортин в лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения / Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Е.И. Лебедь // К.Т.Ж – 2013. – № 1. – С. 65–70.
5. Cylwik D. L-arginine and cardiovascular system / D. Cylwik, A. Mogielnicki, W. Buczko // Pharmacol. Rep. – 2005. – Vol. 57. – P. 14–22.
6. Bednarz B. Effects of oral L-arginine supplementation on exercise-induced QT dispersion and exercise tolerance in stable angina pectoris / B. Bednarz, R. Wolk, T. Chamiec // Int. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 75, № 2–3. – P. 205–210.
7. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease / J.A. Spertus, J.A. Winder, T.A. Dewhurst [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 25, № 2. – P. 333–341.
8. Rainer Böger H. L-Arginine improves vascular function by overcoming the deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor / H.B. Rainer, S.R. Eyal // Altern. Med. Rev. – 2005. – Vol. 10, № 1. – P. 14–23.

Статья поступила в редакцию 30.01.2015