
НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЕВІ

УДК 615.22+616.12-009.72+616.12-008. 331.1

DOI 10.31640/JVD.5-6.2018(15)

Надійшла 24.10.2016

Н. В. ЗОЗУЛЯК¹, З. В. ЗОЗУЛЯК², В. Є. НЕЙКО¹, І. Б. РОМАШ¹, І. Р. РОМАШ²,
І. М. ГАЙОВА¹, І. В. ТИМКІВ¹, М. В. БЛИЗНЮК¹, Н. І. РОМАШ¹

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ ІІІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ ІЗ СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

¹Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини (зав. – проф. В. Є. Нейко) та

²кафедра психіатрії, наркології та медичної психології (зав. – проф. М. І. Винник)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»;

³Терапевтичне відділення Івано-Франківської центральної КМЛ <Romash_Ira@ukr.net>

Метою дослідження було підвищити ефективність лікування хворих на стабільну стенокардію (СС) ІІІ функціонального класу (ФК) з артеріальною гіпертензією (АГ) шляхом комбінації базисної терапії з L-аргініном. Обстежено 63 хворих на СС ІІІ ФК з АГ. Проводили пробу з реактивною гіперемією, визначали рівні NO і малонового альдегіду. Встановлено, що у хворих L-аргінін значно зменшує прояви ендотеліальної дисфункції, покращує продукування оксиду азоту і знижує рівень оксидного стресу.

Ключові слова: стенокардія; артеріальна гіпертензія; оксид азоту; L-аргінін.

Атеросклероз є основною причиною захворюваності та смертності в розвинених країнах світу. Масштаби цієї проблеми досить значні, від атеросклерозу вмирають більше людей, ніж від усіх видів раку, а це обумовлює значні економічні втрати [2, 6]. Найбільш поширеною формою атеросклерозу є ішемічна хвороба серця (ІХС). Особливо небезпечна для таких хворих коморбідна патологія – стабільна стенокардія (СС) та супутня артеріальна гіпертензія (АГ). У патогенезі цих серцево-судинних захворювань важливу роль відіграє знижений рівень оксиду азоту.

Судинорозширювальна здатність ендотелію обумовлюється в основному виділенням оксиду азоту. Крім вазодилатаційної дії, оксид азоту модулює виділення вазоактивних медіаторів, інгібує адгезію лейкоцитів, бере участь у ремоделюванні судинної стінки, пригнічує експресію прозапальних генів, адгезію та агрегацію тромбоцитів [1, 3]. Пригнічення ендотеліозалежного розслаблення судин при цьому пов'язане з дефіцитом ендотеліального NO, що проявляється у зниженні

концентрації нітритів і нітратів у плазмі крові. Дефіцит оксиду азоту у хворих на СС та АГ може бути обумовлений низьким вмістом L-аргініну (субстрат для утворення NO), зниженням активності eNOS, а також руйнуванням або захопленням NO вільними радикалами. Для багатьох експериментальних моделей гіпертензії характерний відносний дефіцит оксиду азоту. При цьому активність NOS може бути підвищеною, а біологічна дія зниженою. Вважають, що зниження доступності NO обумовлено в основному його інактивацією супероксиданіоном, в результаті чого утворюється токсичний пероксинітрит, здатний пошкоджувати ендотелій. У результаті замикається так зване «порочне коло» прогресування серцево-судинної патології [1, 3, 4]. Таким чином, перспективним для корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на СС III ФК із супутньою АГ є застосування субстрату для синтезу ендогенного NO – L-аргініну. У багатьох дослідженнях було показано, що L-аргінін здатний поліпшувати ендотеліальну вазодилатацію, підвищувати толерантність до фізичних навантажень, а також він має антиоксидантні властивості. Проте немає даних про ефективність L-аргініну у разі поєднаної патології СС III ФК та АГ.

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування хворих на стабільну стенокардію III ФК з артеріальною гіпертензією шляхом застосування базисної терапії в комбінації з донатором оксиду азоту L-аргініном.

Матеріали і методи. Обстежено 63 хворих на СС III ФК із супутньою АГ, середній вік яких становив $(61,2 \pm 3,8)$ року. У дослідження включено також 20 здорових для контролю норми показників. Усіх хворих розподілено на дві групи: I група базисної терапії (БТ) – 32 хворих, які отримували комплексну терапію антиангінальними та антигіпертензивними засобами; II група (БТ + Т) – 31 хворий, який, крім БТ, отримував додатково препарат Тівортін® (4,2 г L-аргінін) по 100 мл розчину доведено крапельно впродовж 10 днів з наступним переходом на пероральну форму Тівортін® аспартат по 15 мл (3 мірні ложки) 2 рази на добу впродовж наступних 20 днів. Обстеження проводили при госпіталізації до стаціонару та через 1 міс. Ефективність терапії оцінювали за динамікою рівня кінцевих продуктів метаболізму NO (нітритів/нітратів), тесту з реактивною гіперемією за методикою D. Celermajer [5] та визначенням в крові рівня продуктів перекисного окислення ліпідів – малонового альдегіду (МА). Рівень нітритів і нітратів визначали в сироватці крові методом, що ґрунтується на відновленні нітратів до нітритів з визначенням останніх за допомогою реакції з реактивом Гріса. Судинорухову функцію плечової артерії визначали за допомогою дуплексного ультразвукового сканування шляхом проведення проби з реактивною гіперемією (ендотеліальна вазодилатація – ЕЗВД) та нітрогліцерином (ендотеліальна вазодилатація – ЕНВД) з використанням ультразвукового апарату «Logia 500» (Kranzbihler, Німеччина) з лінійним датчиком 7,5 МГц за методикою, описаною D. Celermajer та співавт. [5]. Рівень МА в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом.

Результати та їх обговорення. В обох дослідних групах на етапі рандомізації спостерігали знижені порівняно з нормою показники ЕЗВД та ЕНВД. Після проведеного лікування показник ЕЗВД достовірно збільшився в групі БТ на 41,7 % ($P < 0,01$), в групі БТ + Т – на 69,1 % ($P < 0,001$); таблиця.

Таким чином, L-аргінін здатний значно покращувати ЕЗВД, імовірно, за рахунок постачання субстрату для синтезу оксиду азоту, а також завдяки антиоксидантним властивостям, що перешкоджає надлишковому утворенню токсичного пероксинітриту в умовах підвищеного оксидного стресу. ЕНВД у групі БТ достовірно знижувалась, а в групі БТ + Т змінювалась недостовірно, що може свідчити про зниження чутливості до нітратів у групі БТ. Досліджуючи показник NO, можемо відмітити, що у хворих обох груп був знижений рівень загального NO. Після проведеного лікування в основній групі цей показник достовірно збільшився на 18,1 % ($P < 0,001$), а в контрольній групі спостерігалась недостовірна зміна даного показника. Рівень МА також достовірно знизився у групі БТ + Т, тоді як у групі БТ достовірних змін не відмічали.

**Динаміка показників функції ендотелію у хворих на стабільну стенокардію
ІІІ функціонального класу із супутньою артеріальною гіпертензією ($M \pm m$)**

Показник	Здорові ($n = 20$)	Базисна терапія ($n = 32$)		Базисна терапія + L-аргінін ($n = 31$)	
		до лікування	через 1 міс	до лікування	через 1 міс
ЕЗВД, %	$10,47 \pm 0,15$	$3,67 \pm 0,21$	$5,20 \pm 0,37$ $P < 0,01$	$3,79 \pm 0,19$	$6,41 \pm 0,49$ $P < 0,001$
ЕНВД, %	$20,49 \pm 0,14$	$17,39 \pm 0,23$	$16,43 \pm 0,30$ $P < 0,05$	$17,70 \pm 0,32$	$18,57 \pm 0,3$ $P > 0,05$
Загальний NO, мкмоль/л	$38,82 \pm 0,38$	$31,51 \pm 0,93$	$32,93 \pm 0,84$ $P > 0,05$	$31,20 \pm 0,88$	$36,90 \pm 0,76$ $P < 0,001$
МА, ммоль/мл	$3,69 \pm 0,04$	$5,77 \pm 0,16$	$5,41 \pm 0,15$ $P > 0,05$	$5,73 \pm 0,18$	$5,21 \pm 0,19$ $P < 0,05$

P – достовірність різниці даних порівняно з величинами до лікування.

Висновки. 1. У хворих на СС ІІІ ФК із супутньою АГ через 1 міс БТ спостерігається зниження чутливості до нітратів, а також виражена ендотеліальна дисфункція (знижені показники ЕЗВД, ЕНВД, NO). 2. Використання L-аргініну як терапії супроводу дозволяє покращити показники ендотеліальної функції. 3. L-аргінін знижує рівень оксидного стресу, що забезпечує зниження деактивації ендогенного NO.

Список літератури

1. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 74 (XI/XII). – С. 43–48.
2. Катеренчук І. П. Шляхи медикаментозної корекції NO-залежної кардіоваскулярної патології в пацієнтів літнього й похилого віку // Практик. лікар. – 2016. – № 3. – С. 38–44.
3. Марков Х. М. L-аргинин – оксид азота в терапии болезней сердца и сосудов // Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 87–95.
4. Слободський В. А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією // Укр. мед. часопис. – 2009. – Вип. 73, № 5. – С. 40–43.
5. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340, N 7. – P. 1111–1115.
6. Stocker R., Keaney J. F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis // Physiol. Rev. – 2004. – Vol. 84. – P. 201–209.
1. Babushkyna A. V. L-arhynyn s tochky zreniya dokazatelnoi medytsyny // Ukr. med. chasopys. – 2009. – № 74 (XI/XII). – S. 43–48.
2. Katerenchuk I. P. Shliakhy medyamentoznoi korektsii NO-zaleznoi kardiovaskuliarnoi patolohii v patsientiv litnoho y pokhyloho viku // Prakt. likar. – 2016. – № 3. – S. 38–44.
3. Markov Kh. M. L-arhynyn – oksyd azota v terapii boleznei serdtsa y sosudov // Kardiolohyia. – 2005. – № 6. – S. 87–95.
4. Slobodskyi V. A. Dosvid zastosuvannya preparatu Tivortin® aspartat pry likuvanni patsientiv zi stabilnoi stenokardiieiu // Ukr. med. chasopys. – 2009. – Vyp. 73, № 5. – S. 40–43.

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ L-АРГИНИНА У БОЛЬНЫХ
СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ІІІ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА
С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Н. В. Зозуляк, З. В. Зозуляк, В. Е. Нейко, И. Б. Ромаш, И. Р. Ромаш, И. М. Гайова,
И. В. Тымкив, М. В. Блызнюк, Н. И. Ромаш (Ивано-Франковск)

Целью исследования было повысить эффективность лечения больных стабильной стенокардией (СС) ІІІ функционального класса (ФК) с артериальной гипертензией (АГ) путём комбинации базисной терапии с L-аргинином. Обследовано 63 больных СС ІІІ ФК с АГ. Проводили пробу с реактивной гиперемией, определяли уровни NO и малонового альдегида. Установлено, что у больных L-аргинин значительно уменьшает проявления эндотелиальной дисфункции, улучшает продукцию оксида азота и снижает уровень оксидного стресса.

Ключевые слова: стабильная стенокардия; артериальная гипертензия; оксид азота; L-аргинин.

EXPERIENCE OF L-ARGININE ADMINISTRATION IN PATIENTS
WITH STABLE ANGINA FC III WITH CONCOMITANT HYPERTENSION

*N. V. Zozuliak¹, Z. V. Zozuliak³, V. Ye. Neiko¹, I. B. Romash¹, I. R. Romash²,
I. M. Gayova¹, I. V. Tymkiw¹, M. V. Blyzniuk¹, N. I. Romash¹* (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

^{1,2}SHHE "Ivano-Frankivsk National Medical University";

³Ivano-Frankivsk Central Clinical Hospital. Therapeutic Department No. 2

The aim of the study was to improve treatment of patients with Stable Angina FC III with concomitant Hypertension through a combination of basic therapy with L-arginine. The study involved 63 patients with Stable Angina FC III with Hypertension. In the clinic was made the test with reactive hyperemia, were measured levels of NO and malonic aldehyde. It was found that in studied patients L-arginine reduces signs of endothelial dysfunction, improves production of nitric oxide and lowers oxidative stress.

Key words: Stable Angina; Hypertension; nitric oxide; L-arginine.