

Н. В. ЗОЗУЛЯК¹, З. В. ЗОЗУЛЯК³, В. Є. НЕЙКО¹, І. Б. РОМАШ¹, І. Р. РОМАШ²,
І. М. ГАЙОВА¹, І. В. ТИМКІВ¹, М. В. БЛИЗНЮК¹, Н. І. РОМАШ¹, Т. В. ТОДОРІВ¹

ПОТЕНЦІЮВАННЯ СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ ІІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ ІЗ СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ ДОНАТОРА ОКСИДУ АЗОТУ L-АРГІНІНУ

¹Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини (зав. – проф. В. Є. Нейко)
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»; ²Кафедра психіатрії, наркології
та медичної психології (зав. – проф. М. І. Винник) ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет»; ³Терапевтичне відділення № 2 Івано-Франківської центральної клінічної
міської лікарні <Romash_Ira@ukr.net>

Метою дослідження було підвищити ефективність лікування хворих на стабільну стенокардію ІІ функціонального класу (ФК) із супутньою артеріальною гіпертензією (АГ) шляхом комбінації стандартної терапії з L-аргініном. Обстежено 63 хворих на стабільну стенокардію ІІ ФК з АГ. Проводили пробу з реактивною гіперемією, визначали величину показників серцево-гомілково-судинного індексу, швидкості поширення пульсової хвилі, індексу жорсткості аорти та товщини комплексу «інтима–медіа». Встановлено, що у хворих L-аргінін значно покращує ендотеліязалежну вазодилатацію, імовірно, за рахунок постачання субстрату для синтезу оксиду азоту, а також завдяки антиоксидантним властивостям, що перешкоджає надмірному утворенню токсичного пероксинітриду в умовах підвищеного оксидного стресу. Ендотеліязалежна вазодилатація у групі стандартної терапії достовірно знижувалась, а у групі L-аргініну змінювалась недостовірно, що може свідчити про зниження чутливості до нітратів у І групі. Таким чином, включення до антиангінальної та антигіпертензивної терапії L-аргініну більш виражено, ніж на фоні лікування стандартною терапією, впливає на субклінічні показники жорсткості артерій.

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

В сучасних економічно розвинених країнах останніми роками атеросклероз є найчастішою причиною загальної смертності і захворюваності. Відомо, що у разі розвитку атеросклерозу відбувається звуження кровоносних судин, викликане ущільнення їх стінок. Найбільш поширеною формою атеросклерозу є ішемічна хвороба серця (ІХС), зокрема стабільна стенокардія (СС). Якщо у хворого має місце коморбідна патологія – поєднання СС з артеріальною гіпертензією (АГ) – ураження артерій значно прогресує і спричинює вірогідне підвищення ймовірності розвитку різноманітних кардіоваскулярних подій.

Тому надзвичайно важливим є пошук лікарських засобів, що впливають на стан судинної стінки. Відомо, що найпотужнішим вазодилатором є оксид азоту (NO). Крім судиннорозширювальної дії, оксид азоту (NO) модулює виділення вазоактивних медіаторів, інгібує адгезію лейкоцитів, бере участь у ремоделюванні судинної стінки, пригнічує експресію прозапальних генів, адгезію та агрегацію тромбоцитів. Пригнічення ендотеліязалежного розслаблення судин при цьому пов'язане з дефіцитом ендотеліального NO. Дефіцит NO у хворих на СС та АГ може бути обумовлений низьким вмістом L-аргініну (субстрат для утворення NO), зниження активності eNOS, а також руйнуванням або захопленням NO вільними радикалами [1, 3, 9]. У численних дослідженнях було доведено ефективність застосування L-аргініну щодо його впливу на судинну стінку. Цікавим є дослідження Т. Lauer та співавт. [7], які показали збільшення мінімального діаметра просвіту судини в стенозова-

ному сегменті без впливу на інші сегменти у хворих на ІХС при застосуванні інфузії 150 мкмоль/хв L-аргініну. У 2009 р. Y. Bai та співавт. [1] у статті навели результати метааналізу 13 плацебоконтрольованих досліджень. Проведений аналіз у групах показав значне підвищення ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) на фоні прийому L-аргініну, що свідчило про поліпшення функції ендотелію. Не менш цікавим є вітчизняний досвід застосування L-аргініну: В. А. Слободським [5] доведено ефективність розчину L-аргініну у хворих на СС II–III функціонального класу (ФК) за рахунок поліпшення динаміки клінічних показників, функції ендотелію, толерантності до фізичного навантаження. 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.

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування хворих на стабільну стенокардію III ФК із супутньою артеріальною гіпертензією шляхом застосування стандартної терапії в комбінації з L-аргініном.

Матеріали і методи. Обстежено 63 хворих на СС III ФК із супутньою АГ, середній вік – $(64,5 \pm 4,8)$ року. У дослідження включено також 20 здорових для контролю норм показників. Усі хворі були рандомізовані за двома групами: I – 32 хворих (стандартна терапія), які отримували комплексну терапію антиангінальними та антигіпертензивними засобами, II – 31 хворий, які, крім стандартної терапії, отримували додатково препарат Тивортин® (4,2 г L-аргініну) по 100 мл розчину доведено крапельно впродовж 10 днів з наступним переходом на per os форму Тивортин® аспартат по 15 мл (3 мірні ложки) 2 рази на добу впродовж наступних 20 днів. Обстеження проводили під час госпіталізації до стаціонару та через 1 міс. Швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) оцінювали методом комп'ютерної реографії із синхронною реєстрацією реоплетизмограм плечової і гомілкової артерій. CAVI (серцево-гомілково-судинний індекс) визначали за такою формулою (K. Shirai, 2011):

$$CAVI = 2\rho \times \ln(P_s/P_d) \times PWV/2\Delta P,$$

де PWV – ШППХ на судинному відрізку «плече–гомілка», P_s – систолічний артеріальний тиск, P_d – діастолічний артеріальний тиск, ΔP – пульсовий тиск, ρ – в'язкість крові. Жорсткість артеріальних судин також оцінювали за значенням індексу жорсткості аорти (ІЖА), який встановлювали за величинами ΔP та ударного об'єму (Г. Д. Радченко, Ю. М. Сіренко, 2008). Ендотелійзалежну (ЕЗВД) і ендотелійнезалежну (ЕНВД) вазодилатацію плечової артерії визначали методом доплерографії на апараті “Logiq 500” (Kranzbuhler, Німеччина) згідно з методикою D. S. Celermajer (1992) у модифікації О. В. Іванової (1998) [2, 4, 6, 8]. Визначали також товщину комплексу «інтима–медіа» (ТІМ) загальної сонної артерії. Статистичну обробку проводили з використанням пакета програми “Statistica 8.0 for Windows” (“Stat Soft”, США).

Результати та їх обговорення. У таблиці наведено результати динаміки показників субклінічного пошкодження артерій. До початку лікування значення CAVI в обох групах було на 53 % ($P < 0,001$) вищим, ніж у здорових. У групі стандартної терапії не було досягнуто достовірного зниження CAVI, а в групі L-аргініну цей показник достовірно знижувався через 1 міс лікування на 16 % ($P < 0,05$). Схожі зміни спостерігали і щодо ШППХ: цей показник достовірно знижувався тільки у II групі на 12,1 % ($P < 0,01$). Такий показник, як ІЖА, через 1 міс лікування достовірно зменшувався в обох групах, проте більш виражені зміни спостерігали в групі L-аргініну: зниження на 17,3 % ($P < 0,01$) проти 12,2 % ($P < 0,05$) у I групі. ТІМ достовірно не знижувалася в жодній групі, хоча спостерігали тенденцію до її нормалізації.

В обох дослідних групах виявлено зниження порівняно з нормою показників ЕЗВД та ЕНВД. Після лікування показник ЕЗВД достовірно збільшувався у I групі на 41,7 % ($P < 0,01$), а в II групі – на 69,1 % ($P < 0,001$) (див. таблицю). Отже, L-аргінін значно покращує ЕЗВД, імовірно, за рахунок постачання субстрату для синтезу оксиду азоту, а також завдяки антиоксидантним властивостям, що перешкоджає надмірному утворенню токсичного пероксинітриту в умовах підвищено-

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

Показник	Здорові ($n = 20$)	Стандартна терапія ($n = 32$)		Стандартна терапія + L-аргінін ($n = 31$)	
		до лікування	через 1 міс	до лікування	через 1 міс
CAVI, ум. од. P	6,21 ± 0,61	9,69 ± 0,40	9,19 ± 0,52 > 0,05	9,51 ± 0,48	7,99 ± 0,56 < 0,05
ШППХ, м/с; P	11,23 ± 0,77	16,65 ± 0,51	15,62 ± 0,67 > 0,05	17,44 ± 0,58	15,33 ± 0,66 < 0,01
ІЖА, мм рт. ст./мл; P	0,54 ± 0,02	0,90 ± 0,04	0,79 ± 0,03 < 0,05	0,81 ± 0,04	0,67 ± 0,04 < 0,01
ТІМ, мм; P	0,80 ± 0,02	0,95 ± 0,04	0,93 ± 0,04 > 0,05	1,01 ± 0,04	0,96 ± 0,03 > 0,05
ЕЗВД, % P	10,47 ± 0,15	3,67 ± 0,21	5,20 ± 0,37 < 0,01	3,79 ± 0,19	6,41 ± 0,49 < 0,001
ЕНВД, % P	20,49 ± 0,14	17,39 ± 0,23	16,43 ± 0,30 < 0,05	17,70 ± 0,32	18,57 ± 0,30 > 0,05

P – достовірність різниці даних порівняно з величинами до лікування.

го оксидного стресу. ЕНВД у групі стандартної терапії достовірно знижувалась, а у групі L-аргініну змінювалась недостовірно, що може свідчити про зниження чутливості до нітратів у І групі. Таким чином, включення до антиангінальної та антигіпертензивної терапії L-аргініну більш виражено, ніж на фоні лікування стандартною терапією, впливає на субклінічні показники жорсткості артерій.

Висновки. 1. У хворих на СС ІІІ ФК із супутньою АГ через 1 міс після стандартної терапії спостерігається зниження чутливості до нітратів, а також виражене ураження стінки судин. 2. Включення до стандартної антиангінальної та антигіпертензивної терапії L-аргініну позитивно впливає на субклінічні показники жорсткості артерій і покращує показники ендотеліальної функції.

Список літератури

1. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 74 (XI/XII). – С. 43–48.

2. Иванова О. В., Рогоза А. Н., Балахонова Г. Н. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией // Кардиология. – 1998. – № 3. – С. 37–41.

3. Катеренчук І. П. Шляхи медикаментозної корекції NO-залежної кардіоваскулярної патології в пацієнтів літнього й похилого віку // Практикуючий лікар. – 2016. – № 3. – С. 38–44.

4. Сіренко Ю. М., Радченко Г. Д. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 11. – С. 72–81.

5. Слободський В. А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією // Укр. мед. часопис. – 2009. – Вип. 73, № 5. – С. 40–43.

1. Babushkina A. V. L-arginin s tochki zreniya dokazatel'noj mediciny // Ukr. med. chasopis. – 2009. – № 74 (XI/XII). – S. 43–48.

2. Ivanova O. V., Rogoza A. N., Balahonova G. N. i dr. Opredelenie chuvstvitel'nosti plechevoj arterii k na-pryazheniyu sdviga na endotelii kak metod ocenki sostoyaniya endotelijzavisimoy vazodilatacii s pomoshch'yu ul'trazvuka vysokogo razresheniya u bol'nyh s arterial'noj gipertoniej // Kardiologiya. – 1998. – № 3. – S. 37–41.

3. Katerenchuk I. P. Shlyahy medykamentoznoї korektsії NO-zalezhnoї kardiovaskuliarnοї patolohії v pacientiv litn'ogo j pohilogo viku // Praktikuyuchij likar. – 2016. – № 3. – S. 38–44.

4. Sirenko Yu. M., Radchenko G. D. Pruzhno-elastichni vlastivosti arterij: viznachennya, metodi doslidzhennya, znachennya u praktici likarya // Ukr. kardiol. zhurn. – 2008. – № 11. – S. 72–81.

5. Slobodskij V. A. Dosvid zastosuvannya preparatu Tivortin® aspartat pri likuvanni pacientiv zi stabil'noyu stenokardieyu // Ukr. med. chasopis. – 2009. – Vip. 73, № 5. – S. 40–43.

6. *Celermajer D.S., Sorensen K. E., Cooh V. M. et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
7. *Rassaf T., Lauer T., Heiss C. et al.* Nitric oxide synthase derived plasma nitrite predicts exercise capacity // *Br. J. Sports Med.* – 2007. – Vol. 41, N 10. – P. 669–673.
8. *Shirai K., Hiruta N., Song M. et al.* Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2011. – Vol. 18, N 11. – P. 924–938.
9. *Stocker R., Keaney J. F.* Role of oxidative modifications in atherosclerosis // *Physiol. Rev.* – 2004. – Vol. 84. – P. 201–209.

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПУТЁМ ПРИМЕНЕНИЯ ДОНАТОРА ОКСИДА АЗОТА L-АРГИНИНА

*Н. В. Зозуляк, З. В. Зозуляк, В. Є. Нейко, И. Б. Ромаши, И. Р. Ромаши, И. М. Гайова,
И. В. Тымкив, М. В. Блызнюк, Н. И. Ромаши, Т. В. Тодорив (Ивано-Франковск)*

Целью исследования было повысить эффективность лечения больных стабильной стенокардией (СС) III функционального класса (ФК) с артериальной гипертензией (АГ) путём комбинации стандартной терапии с L-аргинином. Обследовано 63 больных СС III ФК с АГ. Проводили пробу с реактивной гиперемией, определяли уровни показателей сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, скорости распространения пульсовой волны, индекса жёсткости аорты и толщины комплекса «интима–медиа». У больных СС III ФК с сопутствующей АГ через 1 мес после стандартной терапии наблюдается снижение чувствительности к нитратам, а также выраженное поражение стенки сосудов. Включение к стандартной антиангинальной и антигипертензивной терапии L-аргинина положительно влияет на субклинические показатели жёсткости артерий и улучшает показатели эндотелиальной функции. Установлено, что у больных L-аргинин значительно улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, вероятно, за счет поставки субстрата для синтеза оксида азота, а также благодаря антиоксидантным свойствам, препятствует чрезмерному образованию токсичного пероксинитрита в условиях повышенного оксидного стресса. Эндотелийнезависимая вазодилатация в группе стандартной терапии достоверно снижалась, а в группе L-аргинина изменилась недостоверно, что может свидетельствовать о снижении чувствительности к нитратам в I группе. Таким образом, включение в терапию антиангинальной и антигипертензивную терапию L-аргинина более выражено, чем на фоне лечения стандартной терапией, влияет на субклинические показатели жёсткости артерий.

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

STANDARD THERAPY POTENTIATION OF PATIENTS WITH STABLE ANGINA FC III WITH CONCOMITANT HYPERTENSION THROUGH NITRIC OXIDE DONATOR L-ARGININE ADMINISTRATION

*N. V. Zozuliak¹, Z. V. Zozuliak³, V. Ye. Neiko¹, I. B. Romash¹, I. R. Romash², I. M. Gayova¹,
I. V. Tymkiv¹, M. V. Blyzniuk¹, N. I. Romash¹, T. V. Todoriv*

^{1,2}SHEE “Ivano-Frankivsk National Medical University”;

³Ivano-Frankivsk Central Clinical Hospital. Therapeutic Department N 2

The purpose of the study was to improve treatment of patients with Stable Angina functional class III (FC) with concomitant arterial hypertension (AH) through a combination of standard therapy with L-arginine. There were examined 63 patients with Stable Angina III FK with AH. All patients in the clinic were analyzed by the test with reactive hyperemia, were measured levels of cardio-ankle vascular index, pulse wave velocity, aortic stiffness index and the thickness of the complex “intima-media”. It has been established that in studied patients with L-arginine significantly improves endothelium dependent vasodilatation, presumably due to the supply of substrate for the synthesis of nitric oxide, as well as due to antioxidant properties, which prevents the excessive formation of toxic peroxynitrite in conditions of high oxidation stress. Endothelial-independent vasodilation in the standard therapy group was significantly lowered, while in the L-arginine group, the incidence of changes was unreliable, which may indicate a decrease in sensitivity to nitrates in Group I. Thus, the inclusion to antianginal and antihypertensive therapy of L-arginine is more pronounced affects subclinical parameters of arterial rigidity, than in the background of treatment with standard therapy.

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