І.П. Катеренчук, О.О. Погребняк

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ L-АРГІНІНУ З ІНОЗИНОМ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Резюме

У статті наведено результати визначення особливостей впливу комбінації L-аргініну з інозином на показники ендотеліальної дисфункції та якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця при поєднаному перебігу з цукровим діабетом 2 типу. Встановлено, що включення в комплексну терапію комбінації L-аргініну з інозином покращує функцію ендотелію, зменшує рівень мікроальбумінурії та покращує якість життя пацієнтів.

Ключові слова

Ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, ендотелійзалежна вазодилатація, мікроальбумінурія, якість життя, L-аргінін.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) займає провідне місце серед захворювань, які призводять до смерті або інвалідизації пацієнтів працездатного віку [4, 5]. Кожна дев'ята кардіоваскулярна смерть в Європі, за даними Всесвітньої федерації діабету (International Diabetes Federation), пов'язана з цукровим діабетом [2]. Ризик виникнення інфаркту міокарда й інсульту в таких хворих у 2-3 рази вищий порівняно з загальною популяцією [7]. Відповідно до сучасних уявлень, у патогенезі та прогресуванні серцево-судинних захворювань, у тому числі ішемічної хвороби серця, провідна роль належить дисфункції ендотелію [1, 3]. Новим напрямком корекціїї ендотеліальної дисфункції можна вважати появу особливого класу препаратів, які регулюють синтез ендотеліального оксиду азоту і, тим самим, покращують функцію ендотелію. Це препарати L-аргініну – незамінного донатора оксиду азоту [1, 3, 6, 9, 11]. Тому, актуальним є вивчення ефективності застосування препаратів L-аргініну з метою корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця поєднану з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування хворих на ІХС із ЦД 2 типу на підставі додаткового призначення до стандартної терапії комбінації L-аргініну з інозином.

Матеріали та методи

Обстежено 89 пацієнтів з ІХС, з яких у 47 чол. ІХС поєднувалась із ЦД 2 типу. Пацієнти були розподілені відносно супутнього ЦД 2 типу й призначеного лікування на 4 групи: першу групу склали пацієнти з ІХС, які отримували комбінацію L-аргініну з інозином додатково до стандартної терапії, другу групу – пацієнти з ІХС, які отримували стандартну терапію, третю групу – хворі на ІХС із ЦД 2 типу, що отримували комбінацію L-аргініну з інозином додатково до стандартної терапії, 4 групу складали хворі на ІХС із ЦД 2 типу, які отримували стандартну терапію.

Обстежені всіх груп порівняння були статистично однорідними за віком і статтю.

Стандартна терапія включала призначення β-блокаторів (бісопролол), іАПФ (лізинорпил), антагоністів рецепторів ангіотензину II типу (валсартан), блокаторів повільних кальцієвих каналів (амлодипін), антиагрегантів (аспірин), статинів (симвастатин), за показаннями призначались нітрати. Пацієнти з ЦД 2 типу додатково отримували пероральні цукрознижувальні препарати або інсулін.

Комбінацію L-аргініну з інозином призначали по 0,9 г за три прийоми на добу до їжі протягом 2 міс.

У дослідження не включали пацієнтів з ІХС: нестабільною стенокардією, важкими порушеннями серцевого ритму, гемодинамічно значущими вадами серця, гіпертрофічною кардіоміопатією, ЦД 1 типу та важкою супутньою патологією.

Верифікація діагнозу ІХС проводилась згідно з Рекомендаціями експертної групи ВООЗ (1999) і Українського товариства кардіологів (2006). Діагноз ЦД 2 типу встановлювали згідно з критеріями ВООЗ (1999) і Американської діабетичної асоціації (ADA, 1997 і 2003).

Для визначення функціонального стану ендотелію було проведено тест із реактивною гіперемією (тест Целермайера-Соренсена) за допомогою діагностичної системи «Logic 400 CL PRO», за методикою, описаною D. Celermajer і співавт. (1992) [10].

Рівень альбумінурії визначали за допомогою аналізатора «I.S.E. S.r.l. Sistemi Intelligenti Elettronici Via Delle Driadi», 45-00133 Roma (ITALY), з використанням імуноферментних тест-систем.

Показники якості життя визначали за допомогою спеціалізованого Сієтлського опитувальника для хворих на стабільну стенокардію напруження (Seattle Angina Questionnaire, SAQ), версія для українців.

Ураховуючи те, що статистичному порівнянню за особливостями змін показників вазорегулюючої функції ендотелію та показників якості життя підлягали дані однієї групи в процесі лікування (за 2 проміжки часу), то фактично одночасно порівнювали 2 залежні (пов'язані) групи (повторні вимірювання), застосовували параметричний метод – t-критерій Стьюдента для залежних груп [8].

Результати та їх обговорення

У хворих на ІХС, які приймали комбінацію L-аргініну з інозином додатково до стандартної терапії, до початку лікування внутрішній діаметр плечової артерії (ВДПА) дорівнював 4,06±0,20 мм, діаметр плечової артерії через 60 с після декомпресії (ДПА 60") – 4,35±0,15 мм (р<0,05), відповідно рівень ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) складав 7,1±1,1%. Через 6 місяців лікування ВДПА склав 4,09±0,15 мм, ДПА 60" – 4,45±0,10 мм (р<0,01), рівень ЕЗВД – 8,8±0,7%, тобто Δ ЕЗВД (приріст ЕЗВД) склав 23,9±3,6% (р<0,05). Рівень мікроальбумінурії (МАУ) у цієї групи хворих на ІХС до лікування складав 52,9±13,8 мг/добу, після проведеного лікування – 37,5±13,3 мг/добу, тобто рівень МАУ знизився на 41% (р<0,05) (табл. 1).

У хворих на ІХС, які отримували стандартну терапію, до початку лікування ВДПА дорівнювала 4,05±0,18 мм, ДПА 60" – 4,31±0,19 мм (р<0,05), ЕЗВД – 6,4±0,6%. Через 6 місяців лікування ВДПА складав 4,06±0,17 мм, ДПА 60" – 4,38±0,13 мм (р<0,01), при цьому ЕЗВД зросла до 7,9±0,5%, тобто Δ ЕЗВД у процесі лікування склав 23,4±3,5% (р<0,05). Рівень МАУ у цієї групи хворих на ІХС до лікування складав 53,1±14,1 мг/добу, після проведеного лікування – 39,6±13,4 мг/добу, тобто рівень МАУ знизився на 34% (р<0,05).

У хворих на ІХС із ЦД 2 типу, які приймали комбінацію L-аргініну з інозином на фоні стандартної терапії, до початку лікування ВДПА дорівнював 3,99±0,21 мм, ДПА 60" – 4,14±0,17 мм (р>0,05), рівень ЕЗВД – 3,9±0,5%. Через 6 місяців лікування ВДПА склав 4,02±0,12 мм, ДПА 60" – 4,31±0,13 мм (р<0,05), рівень ЕЗВД зріс до 6,9±0,4%, тобто Δ ЕЗВД склав 72,1±6,9% (р<0,01). Рівень МАУ у цієї групи хворих на ІХС із ЦД 2 типу до лікування складав 58,6±14,0 мг/добу, після проведеного лікування – 40,4±13,5 мг/добу, тобто рівень МАУ знизився на 45% (р<0,05) (табл. 1).

У хворих на ІХС із ЦД 2 типу, які отримували стандартну терапію, до початку лікування ВДПА дорівнював 3,96±0,17 мм, ДПА 60" – 4,11±0,21 мм (р>0,05), ЕЗВД – 3,8±0,6%. Через 6 місяців лікування ВДПА склав 3,98±0,14 мм, ДПА 60" – 4,22±0,11 мм (р<0,05), ЕЗВД – 6,0±0,4%, тобто Δ ЕЗВД склав 67,5±7,1% (р<0,01). Рівень МАУ в цієї групи хворих на ІХС до лікування складав 58,7±14,3 мг/добу, після проведеного лікування – 43,1±13,6 мг/добу, тобто рівень МАУ знизився на 36% (р<0,05).

У хворих на ІХС додавання до стандартної терапії комбінації L-аргініну з інозином сприяло покращанню якості життя за всіма п'ятьма шкалами показників якості: за шкалою фізичної активності (ФА) на 10,2% (р<0,01), за шкалою стабільності стенокардії (СС) на 21,5% (р<0,005), за шкалою тяжкості стенокардії (ТС) на 14,1% (р<0,01), за шкалою оцінки проведеного лікування (ОЛ) на 11,5% (р<0,01) та за шкалою сприйняття хвороби (СХ) на 10,9% (р<0,01) (табл. 2).

У хворих на ІХС, які отримували стандартну терапію, покращання якості життя відбувалось за рахунок достовірного підвищення показників за шкалами ФА на 6,6% (р<0,05), СС на 18,1% (р<0,05), ТС на 12,2% (р<0,05), ОЛ на 10,5% (р<0,05) та СХ на 9,5% (р<0,05).

Додавання до стандартної терапії комбінації L-аргініну з інозином у хворих на ІХС із ЦД 2 типу сприяло покращанню якості життя за рахунок статистично достовірного приросту показників за всіма п'ятьма шкалами показників якості життя: за ФА на 7,8% (р<0,05), за СС на 16,6% (р<0,01), за ТС на 11,7% (р<0,05),

Таблиця 1. Зміни показників вазорегулюючої функції судинного ендотелію під впливом стандартної терапії та на фоні додаткового прийому комбінації L-аргініну з інозином

Показники проби з реактивною гіперемією		Група I (n = 20)	Група II (n = 22)	Група III (n = 27)	Група IV (n = 20)
До лікування	ВДПА (мм)	4,06±0,20	4,05±0,18	3,99±0,21	3,96±0,17
	ДПА 60" (мм)	4,35±0,15	4,31±0,19	4,14±0,17	4,11±0,21
	p_1	0,0172	0,0196	0,0528	0,0946
	ЕЗВД (%)	7,1±1,1	6,4±0,6	3,9±0,5	3,8±0,6
	МАУ	52,9±13,8	53,1±14,1	58,6±14,0	58,7±14,3
Після лікування	ВДПА (мм)	4,09±0,15	4,06±0,17	4,02±0,12	3,98±0,14
	ДПА 60" (мм)	4,45±0,10	4,38±0,13	4,31±0,13	4,22±0,11
	p_1	0,0064	0,0092	0,0122	0,0396
	ЕЗВД (%)	8,8±0,7	7,9±0,5	6,9±0,4	6,0±0,4
	Δ ЕЗВД (%)	23,9±3,6	23,4±3,5	72,1±6,9	57,9±6,8
	МАУ	37,5±13,3	39,6±13,4	40,4±13,5	43,1±13,6
	Δ МАУ	41,1±4,5	34,1±4,1	45,0±4,2	36,2±4,3
p_2		0,2426	0,5448	0,2216	0,3498
p_3		0,0164	0,0188	0,0064	0,0094
p_4		0,0264	0,0318	0,0188	0,0276

Примітка: p_1 – рівень статистичної значимості різниць відносно змін діаметру плечової артерії за пробою з реактивною гіперемією, p_2 – рівень статистичної значимості різниць щодо порівняння ВДПА в процесі лікування, p_3 – рівень статистичної значимості різниць щодо порівняння ЕЗВД у процесі лікування, p_4 – рівень статистичної значимості різниць щодо порівняння МАУ в процесі лікування за ОЛ на 11,1% (p<0,05) та за СХ на 9,3% (p<0,05).

Покращання якості життя хворих на ІХС із ЦД 2 типу під впливом стандартної терапії відбувалось за рахунок достовірного підвищення показників за трьома шкалами: за СС на 15,6% (p<0,05), ТС на 10,2% (p<0,05) та СХ на 9,3% (p<0,05). Спостерігалась тенденція до підвищення показників за шкалами ФА на 5,3% та за ОЛ на 9,8 %, проте ці зміни статистично підтверджені не були (p>0,05 в обох випадках).

Таблиця 2. Зміни основних показників якості життя під впливом різних схем лікування

Показник Сіетлського опитувальника		Група			
		I (n = 20)	II (n = 22)	III (n = 27)	IV (n = 20)
ФА, %	до лікування	56,0±8,4	56,7±9,1	54,9±8,2	54,5±7,8
	через 6 міс.	66,2±4,9	63,3±4,0	62,7±4,9	59,8±4,2
	p	0,0096	0,0358	0,0284	0,1286
СС, %	до лікування	46,3±7,3	45,7±6,7	44,2±7,1	44,1±6,7
	через 6 міс.	67,8±5,0	63,8±4,8	60,8±5,3	59,7±4,1
	p	0,0018	0,0126	0,0094	0,0264
ТС, %	до лікування	53,0±8,1	52,5±7,7	49,9±8,8	49,7±8,1
	через 6 міс.	67,1±4,2	64,7±3,9	61,0±4,6	59,9±7,0
	p	0,0072	0,0256	0,0156	0,0366
ОЛ, %	до лікування	66,8±9,6	66,6±9,5	56,1±9,3	55,7±9,1
	через 6 міс.	78,3±4,7	77,1±5,2	67,2±5,1	65,5±5,8
	p	0,0078	0,0326	0,0256	0,0724
СХ, %	до лікування	56,9±7,6	56,7±7,4	47,4±6,6	47,7±6,5
	через 6 міс.	67,8±4,1	66,2±4,8	56,7±3,9	57,0±5,2
	p	0,0084	0,0256	0,0282	0,0368

Примітка: p – рівень статистичної значимості різниць

Висновки

1. У хворих на ІХС та ІХС із ЦД 2 типу зі статистично однорідними показниками ВДПА до лікування після проведення проби з реактивною гіперемією показники ЕЗВД були нижчими в групах хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу.
2. Після проведеного лікування показники ЕЗВД були вищими в групах хворих, які додатково отримували комбінацію L-аргініну з інозином на фоні стандартної терапії.
3. Приріст ЕЗВД був вищим у групах хворих на ІХС із супутнім ЦД 2 типу, в яких показники ВДПА до лікування були нижчими.
4. Зменшення рівня МАУ відзначено в групах додаткового прийому L-аргініну з інозином на фоні стандартної терапії як при ІХС, так і при ІХС, поєднаній із ЦД 2 типу.
5. Достовірне покращання показників якості життя за всіма п’ятьма шкалами Сієтлського опитувальника відзначається як у хворих на ІХС, так і у хворих на ІХС із ЦД 2 типу, яким на фоні стандартної терапії додатково призначали комбінацію L-аргініну з інозином.

Список використаної літератури

1. *Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции/ Л.Ф. Коноплева// Therapia.- 2011.- №3 (56).- С. 26-30.*
2. *Кравчун Н.А. Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска [Монография] / Н.А. Кравчун, А.В. Казаков, Ю.И. Караченцев [и др.]. - Харьков.: Новое слово, 2010. - 256 с.*
3. *Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция: что необходимо знать практическому врачу?/ В.Ю. Лишневская// Здоров’я України.- 2010.- №7.- С. 29.*
4. *Лутай М.И. Кардиология: в ногу со временем/ М.И. Лутай// Здоров’я України.- 2011.- №6 (259).- С. 20.*
5. *Лутай М.И. Улучшение прогноза у больных со стенокардией: модификация образа жизни, фармакотерапия/ М.И. Лутай, А.Ф. Лисенко// Український медичний часопис.- 2012.- №1 (87).- С. 45-49.*
6. *Лутай М.І. Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією/ М.І. Лутай, В.В. Бугаєнко, О.І. Моїсеєнко та ін. // Укр. кардіол. журн : Науково-практичний журнал. - 2011. - № 4. - С. 96-107.*
7. *Маньковский Б.Н. Как правильно лечить сахарный диабет 2-го типа: простые принципы, спасающие пациентам жизнь / Б.Н. Маньковский // Укр. Мед. Часопис. - 2012. - № 2(88). - С. 15-18.*
8. *Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О.Ю. Реброва. - М.: МедиаСфера, 2002. - 312 с.*
9. *Bai Y. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials/ Y.Bai, L. Sun, T. Yang et al. // Amer. J. Clin. Nutr. - 2009. - Vol. 89, № 1. - P. 77-84.*
10. *Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis/ D.S. Celermajer, K.E. Sorensen., V.M. Gooch// Lancet.- 1992.- V. 340.- P. 1111-1115.*
11. *Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease/ U. Forstermann // Pflugers Arch. - 2010. - Vol. 459. - P. 923-939.*

THE IMPACT OF COMBINATION OF L-ARGININ AND INOSIN ON THE SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE ASSOCIATED WITH TYPE II DIABETES MELLITUS

I.P. Katerenchuk, O.O. Pogrebnyak

Summary

The feautures of impact of the combination of L-arginin with inosin on the significance of endothelial dysfuncion and quality of life in patients with coronary heart disease and in the cases of its association with type II diabetes mellitus were studied. It was established that the addition of the combination of L-arginin and inosin to the general therapy improved the endothelial function, reduced the microalbuminuria value and improved the quality of life.

Keywords: coronary heart disease, type II diabetes mellitus, endothelium-dependent vasodilatation, microalbuminuria, quality of life, L-arginin.