

Оцінка ефективності застосування L-аргініну аспартату в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз з високим рівнем коморбідності та кардіоваскулярного ризику



Л.О. Волошина

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Мета роботи — дослідити вікові особливості поширеності і вираженості коморбідних захворювань у хворих на остеоартроз (ОА) та оцінити ефективність застосування в комплексному лікуванні L-аргініну.

Матеріали та методи. У 120 хворих на ОА за відповідними протоколами досліджувались вікові особливості клінічних проявів основного та коморбідних захворювань, про- й антиоксидантні властивості крові, фібринолітична і протеолітична активність плазми та їх зміни при застосуванні в комплексному лікуванні L-аргініну.

Результати та обговорення. У віковій групі хворих на ОА до 50 років виявлено низький рівень коморбідності та помірний кардіоваскулярний ризик (КВР), у віці 51–60 — високий рівень коморбідності та КВР на фоні виражених проявів ОА; після 60 років поширеність коморбідних процесів аналогічна, але більша клінічна вираженість, високий рівень КВР та значніша системність уражень суглобів. У віці пацієнтів до 50 років відзначено лише помірні порушення про- і антиоксидантних систем крові, після 50, особливо 60 років, прогресивно посилюються порушення про- і антиоксидантних систем, фібринолітичної і протеолітичної активності плазми крові.

Призначення L-аргініну в комплексному лікуванні сприятливо впливало на регрес симптомів коморбідних захворювань судинного генезу, значною мірою зменшувало явища оксидативного стресу та порушення фібринолітичної і протеолітичної активності крові.

Висновки. Хворим на остеоартроз зі збільшенням віку та давності хвороби притаманні зростання спектра та вираженості коморбідних процесів, рівня кардіоваскулярного ризику, а також прогресуючі біохімічні прояви оксидативного стресу та порушення фібринолітичної та протеолітичної активності крові. Чотиририжневе застосування L-аргініну вагомо покращувало загальні результати лікування переважно за рахунок сприятливого впливу на коморбідні процеси судинного генезу, а також на прояви оксидативного стресу, порушень фібринолітичної та протеолітичної систем крові.

Ключові слова:

остеоартроз, коморбідність, оксидативний стрес, фібринолітична, протеолітична активність крові, L-аргінін.

Остеоартроз (ОА) — одне з найбільш поширених прогресуючих вікозалежних захворювань людини, що характеризується дегенеративно-дистрофічними та запальними змінами в тканинах суглобів, їх деформацією, високим ступенем тимчасової втрати працездатності та інвалідності й складає 80% усієї патології суглобів [12]. Загалом серед населення всіх вікових груп ОА виявляють в 10–14% випадків, а вже після 50 років — 27,1%, у старше 60 його частота зростає до 80–90% [12, 20]. ОА притаманні зростаючий спектр коморбідних про-

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Волошина Лариса Олександрівна
к. мед. н., доц. кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб

58000, м. Чернівці,
Театральна площа, 2
E-mail: voloshka3@mail.ru

Стаття надійшла до редакції
19 жовтня 2016 р.

цесів, що ускладнюють лікування таких хворих та сприяють поліпрагмазії, а також загроз серйозних побічних ефектів від лікарських засобів [6]. Нині дослідженню особливостей коморбідності при різних патологічних процесах надається велика увага [6, 17]. Визнано, що коморбідність і пов'язані з нею кардіоваскулярні ризики (КВР) є ключовими питаннями сучасної медицини [17, 18]. Як наголошує академік В.М. Коваленко, актуальним у проблемі коморбідності є визначення загальної патогенетичної платформи для поєднаних хвороб з метою активного впливу на їх механізми і мінімального застосування лікарських засобів [6].

За останні десятиріччя в низці вітчизняних і зарубіжних досліджень відзначається поглиблення проблем, пов'язаних з ризиком одночасного застосування все більшої кількості лікарських засобів та розвитком побічних ефектів [4, 19]. За даними Державного експертного центру МОЗ України, застосування у хворих двох лікарських засобів призводить до розвитку побічних ефектів лише в 6% випадків, а при п'яти їх частота зростає до 50%. При призначенні 10 і більше лікарських засобів ризик розвитку побічних ефектів зростає до 100%. Особливо велика загроза в цьому аспекті чагує на осіб старших вікових груп, у котрих внаслідок вікових особливостей метаболізму погіршуються фармакокінетичний і фармакодинамічний процеси [19, 24]. Необхідно мати на увазі, що в цих пацієнтів поліпрагмазія часто вимушена. Саме таким контингентом є переважна частина хворих на ОА з властивими йому коморбідними захворюваннями.

Згідно настанови В.М. Коваленка, важливим у комплексному лікуванні хворих на ОА з різними проявами коморбідності є пошук лікарських засобів різнобічної поліорганної дії, особливо на зв'язкові патогенетичні ланки коморбідності та з акцентом на ключову загрозу — КВР. Серед таких, на нашу думку, можуть бути препарати на основі напівнезамінної амінокислоти — аргініну. За даними численних попередніх вітчизняних та зарубіжних досліджень, підсумованих у низці метааналізів, L-аргінін справляв позитивні ефекти при всіх ситуаціях ендотеліальної дисфункції атеросклеротичного генезу (кардіального — всі форми ІХС, церебрального, периферичного), гіпертензії (артеріальної, легеневої, ренальної), при захворюваннях печінки, цукровому діабеті (ЦД), ожирінні, хворобах суглобів, імунодефіцитних, геронтологічних станах тощо [1, 7, 8, 13, 21, 26]. Головний його механізм полягає в активації механізмів периферичної вазодилатації, мікроциркуляції, метаболізму, репаративних процесів, зменшенні явищ нітрозитивного, окси-

дативного стресів, запалення, сприятливому впливі на білковий, жировий та вуглеводний обмін, підвищенні секреції інсуліну [9, 14, 22, 28]. L-аргінін є складовою частиною низки регуляторних білків згортальної та протизгортальної систем крові (антитромбіну III, α_2 -макроглобуліну, системи комплементу, α_1 -антихімотрипсину, інгібіторів протеолітичних ферментів), впливаючи таким чином на функціонування протеолітичної і фібринолітичної систем крові, якість імунних реакцій у нормі і при патології тощо [2]. Ці дослідження дали підстави вважати L-аргінін перспективною амінокислотою для подальшого дослідження та вдосконалення комплексного лікування численних недуг у клініці внутрішніх хвороб, неврології, навіть акушерстві та гінекології, хірургії, онкології тощо [16, 25, 27]. З огляду на те, що ОА є якраз одним з тих захворювань, якому притаманні коморбідні стани, більшість з яких зазначена вище, використання в комплексному лікуванні L-аргініну вбачається доцільним.

Мета роботи — дослідити вікові особливості поширеності і вираженості коморбідних захворювань у хворих на ОА й оцінити ефективність застосування L-аргініну в комплексному лікуванні цього контингенту пацієнтів.

Матеріали та методи

Клініко-лабораторно-інструментально обстежено 120 хворих на ОА I—III клініко-рентгенологічних стадій у період загострення у віці 37—76 років (середній вік ($57,8 \pm 4,56$) року), серед яких переважали жінки (97 осіб, 80,83%). Тривалість ОА в обстежених коливалася в межах 3—19 років (($12,1 \pm 3,31$) року), вікових коморбідних процесів — 2—9 (($4,1 \pm 0,63$) року). Діагноз ОА верифікували згідно рекомендацій EULAR (2010) та Наказу МОЗ України № 686 від 12.10.2006 «Про надання медичної допомоги хворим ревматологічного профілю». Діагнози коморбідних захворювань встановлені згідно відповідних протоколів МОЗ України та підтверджені фахівцями за профілями. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб, репрезентативних у віко-статевому аспекті. Критеріями виключення були: хворі на вторинний ОА, пацієнти з первинним ОА, в анамнезі яких був інфаркт міокарда чи церебральні події, хворі з тяжкими ураженнями внутрішніх органів, некомпенсованим ЦД, онкопатологією, гострими інфекційними процесами.

Біохімічно проведено дослідження про- й антиоксидантної систем крові: відновленого глутатіону (ВГ) за О.В. Травіною в модифікації І.Ф. Мешишена, активність глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіон-S-трансферази (Г-S-T)— за

І.Ф. Мецишеним [7, 10], вміст малонового альдегіду (МА) в плазмі та еритроцитах за методом Ю.А. Владимірова, А.М. Арчакова [3].

Протеолітичну активність плазми крові досліджували за лізисом азоальбуміну (розпад низькомолекулярних білків), азоказеїну (розпад високомолекулярних білків) та азоколу (розпад колагену) (реактиви фірми Danish, Ltd, Львів) [9].

Фібринолітичну активність плазми крові досліджували за лізисом азофібрину (реактиви фірми Danish, Ltd, Львів) з подальшим визначенням сумарної фібринолітичної активності (СФА), неферментативної (НФА) та ферментативної фібринолітичної активності (ФФА) розрахунковим методом: $ФФА = СФА - НФА$ [16].

Стан ендотеліальної функції оцінювали шляхом визначення продукції оксиду азоту (NO) в організмі за сумарним рівнем його метаболітів (нітратів і нітритів) у плазмі крові. Конверсію нітратів у нітрити з наступним визначенням нітритів проводили за допомогою реактиву спектрофотометричним методом Грісса [9].

Біохімічні дослідження проведені до початку лікування та одразу після чотиритижневого комплексного лікування. Усі хворі дали поінформовану згоду на дослідження. Ступінь кардіоваскулярного ризику визначався калькулятором на основі шкали SCORE [5]. Пацієнтам призначалося стандартне лікування ОА (нестероїдні протизапальні препарати — НПЗП, хондропротектори, гастропротектори, місцеве лікування) згідно з Наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. за фахом «Ревматологія». За рекомендаціями фахівців додатково призначалися ліки з приводу коморбідних станів (гіпотензивні, антиішемічні, гіполіпідемічні, антидіабетичні тощо). Частині хворих на ОА з високими рівнями коморбідності та КВР (40 осіб, основна група) додатково призначали препарат L-аргініну («Тівортіну аспартат», «Юрія-Фарм», Україна) у формі розчину для перорального застосування в дозуванні 5 мл (1,0 аргініну) тричі на день перед їдою впродовж 4 тиж. Відхилення в призначенні від інструктивних вказівок до препарату (рекомендовано 2 тиж застосування) припускалося з огляду на загальний поліморбідний стан та відомості про ефективність і безпечність тривалого (3–6 міс) вживання L-аргініну, при тому у вищих дозах [1, 9, 15, 16]. Інші пацієнти (65 осіб), яким «Тівортін» не призначали, склали групу порівняння.

Критеріями ефективності лікування були: клінічні — швидкість регресу симптомів ОА та коморбідних захворювань, динаміка рівня артеріального тиску (АТ), зазначених вище біохімічних параметрів крові. Переносимість препарату

оцінювали за суб'єктивними відчуттями хворих, частотою розвитку побічних реакцій.

Статистичну обробку даних проводили з використанням ліцензійної програми Microsoft Excel 2007. Визначали середньоарифметичне значення (M), стандартне відхилення (Sd), стандартну похибку середньоарифметичної величини (m), достовірність відмінностей за критерієм Стюдента (p). Різницю показників вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Клінічним підґрунтям роботи було визначення рівня та спектра коморбідності у хворих на ОА у віковому аспекті та в цьому контексті виявлення рівнів КВР. У зазначеному напрямі пацієнти із ОА були розподілені на три групи: до 50 років, 51–60 років та старше 60 років (табл. 1).

Встановлено, що лише в 6 обстежених у віковій групі до 50 років не виявлено коморбідних захворювань, в інших пацієнтів виявлено 2–3 коморбідні хвороби в початкових стадіях. Зазвичай, однією з них було ураження серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія I ст. — АГ), іншою — набуті до ОА гастродуоденопатії, загострення яких провокувалося використанням НПЗП. ОА (як правило, олігоостеоартроз опорних суглобів) виявляли переважно в першій, рідше — другій клініко-рентгенологічних стадіях. КВР у них визначали як помірний.

Усім пацієнтам вікової групи 51–60 років були притаманні 4–6 коморбідних захворювань, причому вони були клінічно більш вираженими та тривалішими, з приводу чого хворі впродовж попереднього періоду неодноразово зверталися до фахівців відповідних профілів та вживали ліки за їх призначенням. Відзначено ширший спектр та вираженість захворювань серцево-судинної системи, ожиріння, ЦД 2 типу; з боку системи травлення поряд з гастродуоденопатіями частими були холецистопанкреатогепатопатії та хвороби кишечника. Клінічну сукупність уражень серцево-судинної системи, ожиріння та порушень вуглеводного обміну трактували як метаболічний синдром (68 осіб — 56,67%). ОА проявлявся, як правило, поліостеоартрозом з домінуванням уражень опорних суглобів, переважно другою, рідше — третьою рентгенологічною стадією. КВР у цієї групи було визначено як високий.

У хворих вікової групи старше 60 років спектр коморбідних процесів був майже аналогічним з глибшими клінічними проявами (ураження серцево-судинної системи з явищами серцевої недостатності (СН), стенокардії II–III ФК, вищі ступені ожиріння, частіше ЦД 2 типу, частіше

Таблиця 1. Вікові особливості полі- та коморбідних захворювань у хворих на остеоартроз, n (%)

Нозологія	Вікова група			Разом, n = 120
	До 50 років, n = 15	51—60 років, n = 49	Старше 60 років, n = 56	
Без коморбідних явищ	6 (5,0)	—	—	6 (5,0)
Артеріальна гіпертензія I ступеня	4 (26,67)	14 (28,57)	12 (21,43)	30 (25,0)
Артеріальна гіпертензія II ступеня	—	6 (12,24)	25 (44,64)	31 (25,83)
ІХС, помірні форми	2 (13,33)	7 (14,28)	21 (37,5)	30 (25,0)
ІХС, виражені форми (із серцевою недостатністю, порушенням ритму)	—	1 (2,04)	4 (7,14)	5 (4,17)
Ожиріння I ступеня	3 (20)	15 (30,61)	15 (26,78)	33 (27,5)
Ожиріння II—III ступеня	—	7 (14,28)	28 (50,0)	35 (29,17)
Цукровий діабет 2 типу	—	5 (10,20)	13 (23,21)	18 (15,0)
Стеатогепатоз	2 (13,33)	17 (34,69)	37 (66,07)	56 (46,67)
Стеатогепатит	—	2 (4,08)	6 (10,71)	8 (6,67)
Церебральні форми атеросклерозу з дисциркуляторною енцефалопатією I—II ступеня	—	3 (6,12)	11 (19,64)	14 (11,67)
Хронічний холецистит, у т. ч. калькульозний	7 (46,67)	24 (48,97)	34 (60,71)	65 (54,17)
Гастрити, дуоденіти	—	5 (10,20)	7 (12,5)	12 (10,0)
Пептична виразка	8 (53,33)	26 (53,06)	32 (57,14)	64 (53,33)
Хронічний панкреатит	—	3 (6,12)	6 (10,71)	9 (7,5)
Ентероколіти	—	6 (12,24)	15 (26,78)	21 (17,5)
ХОЗЛ, бронхіти	—	15 (30,61)	29 (51,78)	44 (36,67)
Хронічна хвороба нирок I—II ступеня	1 (6,67)	5 (10,20)	7 (12,50)	13 (10,83)
Хронічний аднексит	—	6 (12,24)	6 (10,71)	12 (10,0)
Хронічний простатит чи аденома простати	1 (6,67)	7 (14,28)	6 (10,71)	14 (11,74)
Хвороби ЛОР-органів	—	2 (4,08)	3 (5,35)	5 (4,17)
Хвороби очей (катаракта, глаукома)	2 (13,33)	4 (8,16)	5 (8,93)	11 (9,17)
Хвороби шкіри (дерматози, мікози)	1 (6,67)	3 (6,12)	5 (8,93)	9 (7,5)
Хвороби шкіри (дерматози, мікози)	1 (6,67)	4 (8,16)	6 (10,71)	11 (9,17)

траплялися холецистопанкреатогепатопатії, ураження кишечника) (див. табл. 1). Кількісно у хворих виявляли 7–9 коморбідних процесів. Анамнестично-конкурентно зростала потреба звернень як до ревматолога, так і до фахівців за профілями коморбідних станів. ОА проявлявся більш вираженою системністю уражень суглобів другої, переважно третьої, рентгенологічної стадії за Келгреном—Лоуренсом. КВР у цієї групи визначено як високий або дуже високий.

Згідно отриманих клінічних даних та визначеного рівня КВР, засобів додаткового метаболічного впливу на основне та коморбідні захворювання потребували пацієнти з ОА та значними коморбідними процесами у вікових групах старше 50–60 років. Тому 20 хворим вікової групи 51–60 років та 20 пацієнтам групи після 60 років (основна група) до стандартного лікування додатково призначили «Тівортіну аспарат» у вищезазначеному режимі.

За клінічними чотиритижневими спостереженнями встановлено, що вплив «Тівортіну» на динаміку артрозних явищ є майже непомітним, зате його вживання помірно прискорює регрес

симптоматики АГ, ІХС, СН, посилюючи дію гіпотензивних, антиішемічних засобів, покращує толерантність до фізичних навантажень, настрій, сон. Зокрема, впродовж двотижневого курсу застосування «Тівортіну» систолічний АТ за наявності АГ I—II ступеня вдалося знизити на $(9,4 \pm 2,36)$ мм рт. ст. Клінічна динаміка 3–4-го тижня використання «Тівортіну» на фоні відносного загального покращення не показала такого ступеня регресу.

Важливим вбачається вплив «Тівортіну» на неспецифічні метаболічні порушення крові, властиві для будь-якого з виявлених у хворих на ОА коморбідного процесу. Динаміка параметрів про- й антиоксидантних систем та фібринолітичної і протеолітичної систем крові в процесі лікування наведена в табл. 2 і 3.

Згідно даних табл. 2 та 3, у хворих на ОА у віці до 50 років є помірне (але достовірне порівняно з практично здоровими особами) погіршення оксидантного статусу крові.

Проте в групах пацієнтів 51–60 років та старше 60 років значно прогресують в крові явища оксидативного стресу (див. табл. 2), наростають

Таблиця 2. Динаміка показників про- й антиоксидантної систем, кінцевих метаболітів оксиду азоту крові у хворих на остеоартроз основної і порівняльної груп у зв'язку з комплексним лікуванням з використанням «Тівортину аспартату»

Показник	Практично здорові особи, n = 30	Хворі на ОА у віці до 50 років, n = 15	Основна група, n = 40	Група порівняння, n = 65
ВГ, ммоль/л	0,95 ± 0,02	0,81 ± 0,03*	0,73 ± 0,03* 0,86 ± 0,04*	0,71 ± 0,02* 0,79 ± 0,05*
ГП, ммоль ВГ за 1 хв на 1 г Нв	72,4 ± 4,86	98,4 ± 4,77*	112,8 ± 5,66* 92,3 ± 4,85**	114,4 ± 6,82* 98,6 ± 5,76*
Г-S-T, ммоль за 1 хв на 1 мг білка	13,56 ± 1,28	16,2 ± 1,08	21,8 ± 0,84* 16,2 ± 0,58*	24,4 ± 0,92* 19,6 ± 0,72**♦
МА плазми, мкмоль/л	2,68 ± 0,26	3,3 ± 0,34	5,2 ± 0,43* 3,4 ± 0,28*	5,4 ± 0,46* 4,3 ± 0,38*♦
МА еритроцитів, мкмоль/л	6,12 ± 0,25	9,6 ± 0,76*	12,9 ± 0,78* 8,6 ± 0,63**	13,8 ± 0,83* 10,1 ± 0,68**
Кінцеві метаболіти NO, мкмоль/л	19,8 ± 0,63	20,9 ± 0,68	15,1 ± 0,48* 18,8 ± 0,53*	14,6 ± 0,64* 16,1 ± 0,62*♦

Примітка. У чисельнику наведені дані до лікування, в знаменнику — після лікування; * достовірність різниці показника порівняно з аналогічним у практично здорових осіб; ♦ достовірність різниці показника в основній і порівняльній групах; * — достовірність різниці показника в групі до та після лікування.

Таблиця 3. Динаміка показників фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові, рівнів фібриногену та С-реактивного білка у хворих на остеоартроз основної і порівняльної груп у зв'язку з комплексним лікуванням з використанням «Тівортину аспартату»

Показник	Контрольна група, n = 30	Хворі на ОА у віці до 50 років, n = 15	Основна група, n = 40	Група порівняння, n = 65
Фібриноген, г/л	3,54 ± 0,32	3,78 ± 0,36	4,86 ± 0,34* 3,82 ± 0,28*	4,93 ± 0,38* 4,46 ± 0,42
СФА крові, Е 440/мл/год	1,63 ± 0,05	1,48 ± 0,07*	1,18 ± 0,06* 1,34 ± 0,04*	1,14 ± 0,07* 1,21 ± 0,09
НФА крові, Е 440/мл/год	1,04 ± 0,04	1,06 ± 0,05	0,78 ± 0,05* 0,92 ± 0,04	0,75 ± 0,04* 0,82 ± 0,06
ФФА крові, Е 440/мл/год	0,59 ± 0,03	0,42 ± 0,04*	0,40 ± 0,03* 0,42 ± 0,04	0,38 ± 0,04* 0,41 ± 0,03
Лізис азоальбуміну, Е 440/мл/год	2,92 ± 0,12	3,06 ± 0,17	4,62 ± 0,16* 3,48 ± 0,14*♦	4,96 ± 0,18* 4,53 ± 0,21*
Лізис азоказеїну, Е 440/мл/год	2,62 ± 0,16	0,94 ± 0,24	4,17 ± 0,28* 3,16 ± 0,21*♦	4,56 ± 0,22* 3,95 ± 0,23*
Лізис азоколу, Е 440/мл/год	0,64 ± 0,06	0,98 ± 0,09*	1,05 ± 0,07* 0,72 ± 0,05*♦	1,39 ± 0,11* 1,19 ± 0,08*
С-реактивний протеїн, мг/л	2,8 ± 0,18	5,2 ± 0,46*	7,8 ± 0,58* 5,2 ± 0,46*	8,1 ± 0,62* 6,6 ± 0,43*

Примітка. У чисельнику наведені дані до лікування, в знаменнику — після лікування; * різниця достовірна порівняно з аналогічним показником в групі контролю; ♦ різниця достовірна порівняно з аналогічними показниками в основній і порівняльній групах після лікування; * різниця достовірна порівняно з аналогічним параметром у групі після лікування.

рівні фібриногену та С-реактивного білка, погіршуються фібринолітичні властивості, посилюються явища необмеженого протеолізу (див. табл. 3). Тобто, вікове зростання коморбідності, прогресування ознак ОА, збільшення рівня КВР має ще неспецифічну патофізіологічну основу у вигляді оксидативного стресу та порушень фібринолітичних, протеолітичних властивостей крові та збільшення рівня фібриногену, що відіграє важливу роль у підтриманні в належному стані системи гемостазу, забезпеченні нормального кровотоку в судинах. Відомо, що патологічне зростання протеолітичних властивостей крові в різних поєднаннях з порушенням фібринолі-

тичних (пригнічення, посилення) притаманні численним патологічним процесам запального (бронхолегеневої, суглобової, ниркової локалізації), атеросклеротичного генезу, при ендокринній патології, алергічних, онкологічних процесах [4, 12, 17, 21]. У досліджуваного нами контингенту хворих ці явища могли викликати як прояви ОА, так і більшість зафіксованих коморбідних захворювань.

Виявлені біохімічні порушення крові у хворих на ОА в контексті вікової коморбідності та рівнів КВР були додатковою біохімічною основою для призначення «Тівортину аспартату», а їх динаміка в процесі лікування — критерієм ефективнос-

ті його застосування. Враховуючи вираженість досліджуваних біохімічних порушень у хворих на ОА у віці старше 50 років та наростаючий у них коморбідний фон, ми обрали їх як об'єкт дослідження впливу L-аргініну на клінічні і виявлені порушення.

Встановлено, що через 4 тиж застосування «Тівортіну аспартату» у хворих обох вікових груп достовірно покращилися параметри про- і антиоксидантних систем крові (табл. 2). Зокрема, рівень ВГ зріс загалом в основній групі на 17,8%, активність ГП знизилася на 19,2%, Г-S-T, відповідно, на 25,6%. Рівень МА плазми зменшився на 34,6%, еритроцитів, відповідно, на 33,3%. Важливим є достовірне зростання рівня кінцевих метаболітів NO на 24,5%, наближене до рівня контрольної групи, як свідчення покращення функції ендотелію. В групі порівняння позитивна динаміка параметрів про- і антиоксидантних систем була недостовірною, а за показниками активності Г-S-T, рівнями МА плазми та кінцевих метаболітів NO достовірно кращою була різниця в основній групі відносно групи порівняння.

Покращилися показники фібринолітичних властивостей крові: рівень фібриногену в крові знизився, відповідно, в основній та порівняльній групах на 21,4 та 9,54%, зросла активність СФА на 13,6 та 6,1%, НФА — на 17,94 та 9,3%. Знизилася надмірна активність протеолітичних систем, особливо лізис високомолекулярних білків (відповідно на 24,2 та 13,3%) та колагену (на 31,43 та 14,32% за групами). Рівень С-реактивного білка знизився в основній групі на 33,3%, групі порівняння — на 18,52%. Особливо варто зазначити, що динаміка досліджуваних біохімічних параметрів у хворих на ОА у віці 51–60 років та старше 60 років була однаковою, однак клінічно регрес симптоматики коморбідних процесів в осіб старше 60 років був гіршим. Імовірно це зумовлено глибшими функціонально-морфологічними змінами уражених органів і систем та віковими особливостями їх функціонування. Застосування препарату добре переноситься хворими, побічних ефектів не виявлено в жодному випадку.

Водночас слід зазначити, що покращення досліджуваних параметрів у більшості з них не

досягло рівня аналогічних в осіб контрольної групи. Порівняння цих даних з клінічною динамікою ОА та коморбідних процесів, враховуючи особливості їх перебігу та сучасні технології лікування, дає підстави вважати, що позитивні клінічні і біохімічні аспекти цього першого етапу апробації «Тівортіну аспартату» у хворих на ОА з високими рівнями коморбідності та КВР, у тому числі неповна клініко-лабораторна повноцінність, свідчать про доцільність застосування вказаного засобу у комплексному лікуванні такого контингенту хворих упродовж більш тривалого часу чи повторними курсами.

Висновки

1. Хворим на ОА із збільшенням віку та давності хвороби притаманні зростання спектра та вираженості коморбідних процесів, рівня КВР, а також прогресуючі біохімічні прояви оксидативного стресу та порушення фібринолітичних і протеолітичних властивостей крові.

2. Чотиритижневе застосування L-аргініну істотно поліпшує клінічні результати комплексного лікування хворих на ОА, переважно впливаючи на коморбідні процеси судинного генезу, зменшує біохімічні прояви оксидативного, нітритивного стресу, протеолітичних, фібринолітичних порушень крові. Незавершеність нормалізації біохімічних порушень при цих патологічних станах є патофізіологічною основою ймовірних загострень і може вважатися обґрунтуванням більш тривалих чи повторних курсів використання L-аргініну аспартату.

3. Тривале застосування L-аргініну чи природних харчових джерел його походження може розглядатися як один із засобів профілактики КВР та оптимізації комплексного лікування хворих на ОА з високим рівнем коморбідності.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи суттєве покращення клінічного перебігу ОА та коморбідних процесів, а також позитивну динаміку досліджуваних біохімічних параметрів, які, проте, істотно відрізнялись від таких у практично здорових осіб, доцільно дослідити ефективність L-аргініну впродовж тривалішого періоду часу, визначити критерії достатності залежно від віку хворих, стадії ОА та ступенів коморбідності і КВР.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Бабушкина А.В. L-Аргинин с точки зрения доказательной медицины // Укр. мед. часопис.— 2009.— № 6 (74).— С. 43—48.
2. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и патологии.— К.: Здоров'я.— 1993.— 277 с.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.М. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.— Наука, 1972.— 252 с.
4. Деримедведь Л.В., Хижняк В.М., Зивзах М.В. Межлекарственные взаимодействия, как фактор риска врачебных ошибок // Клиническая фармация: 20 лет в Украине: Материалы Национального конгресса, Харьков, 2013.— С. 115—327.
5. Коваленко В.М. Калькулятор кардиоваскулярного ризику // Здоров'я України.— 2010.— № 3 [тематичний номер].— С. 6.
6. Коваленко В.М. Коморбідність і шляхи раціональної фармакотерапії в ревматології // Укр. ревматол. журн.— 2014.— № 2 (56).— С. 12—13.
7. Коноплева Л.Ф., Андреев Е.В. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются // Therapia. Укр. мед. вісник.— 2010.— № 10.— С. 64—68.
8. Лутай М.І., Бугаєнко В.В., Моисеєнко О.І. та ін. Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією // Укр. кардіол. журн.— 2011.— № 4.— С. 96—107.
9. Магалис В.М., Міхеев А.О., Роговий Ю.С. та ін. Сучасні методики експериментальних і клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: навчально-метод. посібник.— Чернівці, 2001.— 42 с.
10. Мецишен І.Ф. Метод определения активности глутатион-трансферазы в крови / В кн.: Применение ферментов в медицине.— Симферополь, 1987.— С. 135—136.
11. Мецишен І.Ф., Пішак В.П. Обмін речовин у людини.— Чернівці: Медінститут, 1995.— 193 с.
12. Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленко, Н.М. Шуби.— К.: Моріон, 2013.— 672 с.
13. Нетяженко В.З., Мальчевська Т.І., Валігура М.С. Вплив препарату Тівортін аспартат на тромбоцитарно-плазмовий гомеостаз у пацієнтів із гіпертонічною хворобою // Укр. мед. часопис.— 2016.— № 3 (113).— С. 89—91.
14. Слободський В.А. Переваги комбінованого застосування інфузійної та пероральної форми L-аргініну при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги // Здоров'я України.— 2010, вересень.— Тем. номер «Кардіологія».— С. 2—3.
15. Степанов Ю.М., Кононов І.Н., Журбина А.І., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике // Журн. АМН Украины.— 2004.— № 10 (1).— С. 340—352.
16. Трецинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинаина с целью профилактики цереброваскулярной патологии // Укр. мед. часопис.— 2011.— № 10.— С. 27—30.
17. Фадеев Г.Д., Гріднев О.Є., Несен А.О. та ін. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик — ключові питання сучасної медицини // Укр. терапевт. журн.— 2013.— № 1.— С. 102—107.
18. Фадеев Г.Д., Несен А.О. Коморбідність та інтегративна роль терапії внутрішніх хвороб // Укр. тер. журн.— 2015.— № 2.— С. 7—15.
19. Цубанова Н.А. Лекарственные взаимодействия, встречающиеся при проведении антигипертензивной терапии // Семейна медицина.— 2015.— № 3 (59).— С. 115—122.
20. Яцишин Р.І., Сухоребська М.Я. Роль біомаркерів пошкодження суглобового хряща у діагностиці й оцінці ефективності лікування хворих на остеоартроз // Укр. ревматол. журн.— 2015.— № 2 (60).— С. 36—41.
21. Bai Y., Sun L., Yang T. et al. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilatation is low. A meta-analysis of randomised controlled trial // Am.J. Clin. Nutr.— 2009.— Vol. 89 (1).— P. 77—84.
22. Gornik H.L., Creager M.A. Arginine and endothelial and vascular health // J. Nutr.— 2004.— Vol. 134.— 2887 s.
23. Heffernan K.S., Fahs C., Ranadive S., Patvardhan E. L-arginine as a Nutritional Prophylaxis Against Vascular Endothelial Dysfunction with Aging // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.— 2010.— Vol. 15.— P. 17—23.
24. <http://www.curolab.ua/medicine/drugs/1458/#drugsinteractions>.
25. Lucotti P., Monti L., Setola E. et al. Oral arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary by-pass // Metabolism.— 2009.— Vol. 58 (9).— P. 1270—1276.
26. Tan B., Li X., Yin Y. et al. Regulatory roles for L-arginine in reducing e white adipose tissue // Front Biosci.— 2012.— Vol. 17 (Sum. 1).— P. 2237—2246.
27. Tousoulis D., Boger R.H., Antoniadis C. et al. Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis: a clinical perspective // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.— 2007.— N 4.— P. 274—283.
28. Zaczewicz D., Eikelberg O. From arginine methylation to ADMA: A novel mechanism with therapeutic potential in chronic lung disease // BMC Pulmonary Medicine.— 2009.— Vol. 9.— P. 5—12.

Л.А. Волошина

ВГУЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Оценка эффективности применения L-аргинаина аспартата в комплексном лечении больных остеоартрозом с высоким уровнем коморбидности и кардиоваскулярного риска

Цель работы — исследовать возрастные особенности распространенности и выраженности коморбидных заболеваний у больных остеоартрозом (ОА) и оценить эффективность применения L-аргинаина в комплексном лечении.

Материалы и методы. У 120 больных ОА по соответствующим протоколам исследовались возрастные особенности клинических проявлений основного и коморбидных заболеваний, про- и антиоксидантные свойства крови, фибринолитическая и протеолитическая активность плазмы и их изменения при применении в комплексном лечении L-аргинаина.

Результаты и обсуждение. В возрастной группе больных ОА до 50 лет выявлен низкий уровень коморбидности и умеренный кардиоваскулярный риск (КВР), в возрасте 51—60 — высокий уровень коморбидности и КВР на фоне выраженных проявлений ОА; после 60 лет распространенность коморбидных процессов аналогична, в то же время клиническая выраженность больше, выше уровень КВР и более значительна системность поражений суставов. В возрасте пациентов до 50 лет отмечаются лишь умеренные нарушения про- и антиоксидантных систем крови, после 50, а особенно 60 лет, прогрессивно усиливаются нарушения про- и антиоксидантных систем, фибринолитической и протеолитической активности плазмы крови.

Назначение L-аргинаина в комплексном лечении благоприятно влияло на регресс симптомов коморбидных заболеваний сосудистого генеза, в значительной степени уменьшало явления оксидативного стресса и нарушения фибринолитической и протеолитической активности крови.

Выводы. Больным остеоартрозом с увеличением возраста и давности болезни присущи рост спектра и выраженности коморбидных процессов, уровня кардиоваскулярного риска, а также прогрессирующие биохими-

ческих проявлений оксидативного стресса и нарушений фибринолитической и протеолитической активности крови. Четырехнедельное применение L-аргинина существенно улучшало общие результаты лечения преимущественно за счет благоприятного влияния на коморбидные процессы сосудистого генеза, а также на проявления оксидативного стресса, нарушений фибринолитической и протеолитической систем крови.

Ключевые слова: остеоартроз, коморбидность, оксидативный стресс, фибринолитическая, протеолитическая активность крови, L-аргинин.

L.O. Voloshyna

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

The evaluation of efficacy of L-arginine aspartate in the complex treatment of patients with osteoarthritis with the high levels of comorbidity and cardiovascular risk

Objective — to investigate the prevalence of age-related peculiarities and severity of comorbid diseases in patients with osteoarthritis (OA) and to evaluate L-arginine efficacy in the complex treatment.

Materials and methods. The study involved 120 patients with OA, to whom the age-related peculiarities of the clinical manifestations of the main and diseases were investigated with the use of relevant protocols, as well as the pro- and antioxidant properties of blood, plasma fibrinolytic and proteolytic activity, and changes in the application in treatment of L-arginine.

Results and discussion. In the age group of patients with OA up to 50 years old, the low comorbidity levels and moderate cardiovascular risk (CVR) were defined, in the group of 51–60 years the high comorbidity level and CVR against the background of severe OA manifestations were observed, and after 60 years the prevalence of comorbid processes was similar but the clinical severity and CVR was higher with more considerable systematic joints' lesions. In patients aged up to 50 years, only moderate disturbances of pro- and antioxidant blood systems were defined, and in patients older than 50 and especially older than 60 years, these disturbances and disorders of blood plasma fibrinolytic and proteolytic activity were progressively increased.

The administration of L-arginine in the complex treatment had a beneficial effect on the regression of symptoms of comorbid vascular diseases, it considerably reduced the effects of oxidative stress and violation of fibrinolytic and proteolytic blood activity.

Conclusions. For patients with osteoarthritis with the increasing age and the duration of illness, have intrinsic peculiarities, such as increase of the spectrum and intensity of comorbid pathologies, of the cardiovascular risk level, as well as progression of biochemical manifestations of the oxidative stress and violations of fibrinolytic and proteolytic blood activity. The four-weeks administration of L-arginine resulted in the significant improvement of the general results of treatment, mainly due to the beneficial effects on the comorbid vascular diseases, as well as on the manifestations of oxidative stress and violations of fibrinolytic and proteolytic blood activity.

Key words: osteoarthritis, comorbidity, oxidative stress, fibrinolytic, proteolytic activity of blood, L-arginine.