УДК 616.342-002.44+616.12

ЗАСТОСУВАННЯ ДОНАТОРУ L-АРГІНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У СПОЛУЧЕННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

А.А.Джахаф

Луганський державний медичний університет

Вступ

На сьогодні перше місце серед серцево-судинних захворювань займає ішемічна хвороба серця (ІХС), в тому числі одна з її клінічних форм - стабільна стенокардія напруги, яка є основною причиною інвалідізації та смертності хворих [4]. Відомо, що стенокардію провокує невідповідність проміж потребою міокарда в кисні, та його постачанням. У пацієнтів з наявністю атеросклеротичного процесу ендотелій є одним з найбільш важливих регуляторів тонусу вінцевих артерій [1, 6]. За даними авторів, порушення функції ендотелію відбувається не лише при розвитку серцево-судинних захворювань [8, 9], але й при патології системи травлення [3, 10, 12]. Порушення ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) може бути пов'язане з первинним дефектом L-аргінінового шляху синтезу NO [2]. Отримані дані свідчать про те, що збільшення L-аргінінзалежної продукції NO покращує функцію ендотелію [2]. В розвитку атеросклерозу функція ендотелію відіграє важливу роль, сприяючи підвищенню агрегаційної здатності моноцитів і тромбоцитів, модуляції гіперкоагуляції і порушенню окислення ліпопротеїдів низької щільності [7]. Найбільш відомою вазоактивною речовиною, що синтезується в ендотелії, крім простацикліну, є ендотеліальний фактор розслаблення - NO [11]. NO відіграє важливу роль в регуляції функції серцево-судинної, нервової, ендокринної систем, бере участь в тканинному диханні, взаємодії нейтрофілів і макрофагів, експресії генів, ремоделюванні судинної стінки тощо. Його дефіцит або

надлишок провокує розвиток захворювань. Порушення функції ендотелію частіше є генералізованим, дифузним процесом, який погіршує функціональні і, особливо, протективні властивості слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Вплив факторів агресії на слизову дванадцятипалої кишки потенціюється недостатністю факторів захисту за рахунок порушення ендотеліальної функції, погіршується мікроциркуляція, активується викид вазоконстрикторів, зменшується продукція вазодилататорів, особливо NO. Все це у сукупності стає незалежним фактором ульцерогенезу. Крім того, хелікобактер (НР) індукує викид тучними клітинами ендотеліну-1 (ЕТ-1), який стає потужним ульцерогеним фактором [10, 12]. Таким чином, порушення ендотеліальної функції відіграє важливу роль у розвитку пептичної виразки дванадцятипалої кишки (ПВ ДПК) та ІХС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини: "Клініко-патогенетичні особливості та оптимізація лікування пептичної виразки дванадцятипалої кишки в сполученні з ішемічною хворобою серця" (№ держреєстрації 0109U000378).

Метою дослідження було вивчення ефективності застосування тівортіну аспартату у хворих на ПВ ДПК у сполученні з ІХС.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 120 хворих з ПВ ДПК у сполученні з ІХС, вік яких складав від 23 до 60 років. Діагноз ПВ ДПК встановлювався згідно з критеріями Маастрихтського Консенсусу III (2005) та Наказу МОЗ України № 271 (2005); ІХС - Наказу МОЗ України № 436 (2006) та рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2007, 2009) на підставі скарг, анамнезу, фізикального, лабораторного та інструментального обстеження. У попередній роботі ми дослідили функціональний стан судинного ендотелію у хворих на коморбідну патологію та встановили, що порушення проявлялися достовірним збільшенням у плазмі крові пацієнтів вмісту ЕТ-1 та зменшенням вмісту ме-

таболітів окису азоту [5]. Обстежені хворі були розподілені на дві групи: основну (69 осіб) та зіставлення (51 хворий), рандомізовані за віком, статтю, клінічним перебігом сполученої патології. Всім пацієнтам проводилась стандартна терапія (згідно Наказів МОЗ України № 271, 436 та Маастрихської угоди III). Хворим основної групи додатково призначали препарат тівортін аспартат, зареєстрований в Україні та дозволений для клінічного застосування (реєстраційне посвідчення №UA/8954/01/01), який має антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність та являється субстратом для NO-синтази - ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах. Тівортін вводили внутрішньовенно крапельно у добовій дозі 100 мл розчину, що містить 20 ммоль (4,2 г) аргініну гідрохлориду, через день, всього п'ять крапельниць на курс лікування.

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica та критеріїв Ст'юдента і Фішера.

Отримані результати та їх обговорення

В результаті лікування хворих основної групи з ПВ ДПК у сполученні з ІХС, яким додатково призначали тівортін аспартат, вміст ЕТ-1 у плазмі крові знизився в порівнянні з початковим в 1,42 рази ($p<0,05$) і досяг верхньої межі норми (6,56±0,58 пг/мл; $p>0,05$). Водночас у хворих групи зіставлення наприкінці загальноприйнятої терапії також мала місце позитивна динаміка функціонального стану судинного ендотелію у вигляді зниження концентрації ЕТ-1 у плазмі крові до 7,68±0,64 пг/мл, однак вона залишалася в 1,2 рази вище за норму ($p<0,05$) (рис.1). У групі зіставлення показник NO_x наприкінці загальноприйнятої терапії підвищувався на 17,7% в порівнянні з початковим рівнем (18,05±1,2 мкмоль/л), однак залишався в 1,2 рази меншим за референтну норму ($p<0,01$). Водночас показник NO_2 у крові хворих групи зіставлення зростав на 8,9 % (8,23±0,9 мкмоль/л; $p<0,05$), NO_3 - тобто в 1,24 рази (9,82±1,4 мкмоль/л; $p<0,01$). У хворих основної групи вміст NO_x у сироватці крові зростав до 20,9+1,2 мкмоль/л ($p<0,05$), NO_2 - в 1,22

рази (8,98±0,8 мкмоль/л; $p<0,01$), NO_3 - в 1,49 рази (12,4±1,3; мкмоль/л), тобто дорівнювали референтній нормі (рис. 2).

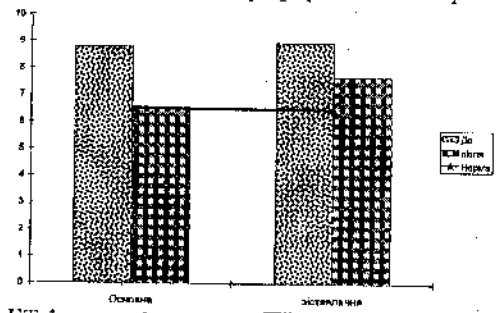

Рис. 1. Вміст ЕТ-1 у крові хворих з ПВ ДПК у сполученні з ІХС до та після лікування.

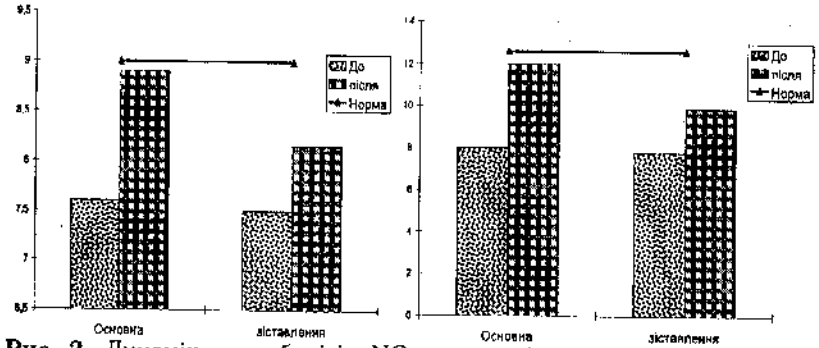

Рис. 2. Динаміка метаболітів NO_x у крові хворих на ПВ ДПК у сполученні з ІХС під впливом тівортіну аспартату.

Таким чином, у хворих на ПВ ДПК у сполученні з ІХС після призначення тівортіну аспартату відзначалася нормалізація рівня ЕТ-1 та кінцевих метаболітів оксиду азоту у крові, тоді як в групі зіставлення (загальноприйнята терапія) відмічалася лише тенденція до зменшення проявів ендотеліальної дисфункції.

Висновки

1. У хворих на ПВ ДПК у сполученні з ІХС терапія тівортіном покращувала функцію ендотелію.

2. В подальшому ми плануємо проаналізувати ефективність комплексного застосування у хворих на коморбідну патологію тівортіну та субаліну.

Література

1. *Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ф.Т.Агеев // Сердечная недостаточность. - 2003. - № 1. -С.22-25.*

2. *Гоженко А.И. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляции и агрегантного состояния крови / А.И.Гоженко, С.Г.Котюжинская, А.И.Котюжинский // Укр. медичний альманах. - 2000. - № 1. - С. 13-17.*

3. *Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення / М.В.Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - № 1. - С.17-20.*

4. *Горбась І.М. Популяційні аспекти серцево-судинних захворювань у дорослого населення України / І.М. Горбась, І.П. Смірнова // Український кардіологічний журнал. - 2006. - Спеціальний випуск. - С.44-48.*

5. *Джахаф А.А. Функціональний стан судинного ендотелію у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у сполученні з ішемічною хворобою серця / А.А.Джахаф // Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2010. - Т. 5 , №1. - С. 129-132.*

6. *Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз. - 2003. - № 2. - С.4-15.*

7. *Котюжинская С.Г. Влияние оксида азота на фибринолитическую систему / С.Г.Котюжинская, А.И.Котюжинский // Фізіол. журнал. - 2000. - № 2. - С.8-9.*

8. *Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т.Малая, А.Н. Корж, Л.Б.Балкова. - Харьков : Торсинг, 2000. - 432 с.*

9. *Намаканов Б.А. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии-фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / Б.А. Намаканов, М.М. Расулов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - № 6. - С. 98-101.*

10. *Role of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and gastrin in acceleration of ulcer healing by melatonin and its precursor, L-tryptophan / I.Brzozowska, P.C.Konturek, T.Brzozowski [e. a.] // J. Pineal Res. - 2002. - Vol. 32. - P.149-162.*

11. *Stamler J.S. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans / J.S. Stamler, E. Loh, M.A. Robby [e.a.] // Circulation. - 2004. - Vol. 89. - P. 2035-2040.*

12. *Takeuchi K. COX and NOS isoforms involved in acid-induced duodenal bicarbonate secretion in rats / K. Takeuchi, S. Kagawa, H. Mimaki [e. a.] // Dig. Dis. Sci. - 2002. - Vol. 47. - P.2116-2124.*

Резюме

Джахаф А.А. *Застосування донатору L-аргініну при лікуванні пацієнтів з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки у сполученні з ішемічною хворобою серця.*

У хворих на ПВ ДПК у сполученні з ІХС після призначення тівортіну відзначалася нормалізація рівня ЕТ-1 та кінцевих метаболітів оксиду азоту у крові, тоді як в групі зіставлення, які отримували загальноприйняту терапію, відмічалася лише тенденція до зменшення проявів ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: пептична виразка дванадцятипалої кишки, ішемічна хвороба серця, лікування, тівортін.

Резюме

Джахаф А.А. *Применение донатора L-аргинина в лечении пациентов с пептической язвой двенадцатиперстной кишки в сочетании с ишемической болезнью сердца.*

У больных ПЯ ДПК в сочетании с ИБС после назначения тивортина определялась нормализация уровня ЭТ-1 и конечных метаболитов окиси азота в крови, тогда как в группе сопоставления, которая получала общепринятую терапию, отмечалась только тенденция уменьшения проявлений эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: пептическая язва двенадцатиперстной кишки, ишемическая болезнь сердца, лечение, тивортин.

Summary

Jahaf A. A. *Application donator of L-arginin in medical treatment of patients with peptic ulcer of duodenum in combination with ischemic heart diseases.*

At the patients with peptic ulcer of duodenum in combination with ischemic heart diseases after setting of tivortin normalization of the ET-1 level was determined and eventual to the metabolites nitric oxide in a blood, while in the group of comparison, which got the generally accepted therapy, the tendency of reduction of displays of endotelial disfunction was marked only.

Key words: peptic ulcer of duodenum, ischemic heart diseases, treatment, tivortin.

Рецензент: д.мед.н., проф.Ю.Г.Бурмак