

Клінічна ефективність застосування L-аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця та метаболічний синдром

Н.С. Михайловська, І.О. Стецюк, Т.О. Кулинич, О.О. Лісова
Запорізький державний медичний університет

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності екзогенного L-аргініну (Саргін, виробництво ПАТ «Фармак», Україна) на тлі базисної терапії ішемічної хвороби серця (ІХС), коморбідної з метаболічним синдромом (МС), його вплив на вегетативні, електричні, ішемічні зміни міокарда та якість життя пацієнтів.

Матеріали та методи. До відкритого проспективного моноцентрового рандомізованого дослідження у паралельних групах залучено 50 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК із супутнім метаболічним синдромом (МС). Чоловіків було 18, жінок – 30, медіана віку становила 68,0 (60,0; 78,0) року. Усім хворим проводили комплексне клінічне обстеження відповідно до сучасних стандартів, оцінювання вегетативних та ішемічних порушень здійснювали за допомогою добового моніторування ЕКГ за Холтером, якості життя – за допомогою модифікованого Сіетльського опитувальника. Пацієнтів методом блокової рандомізації було розподілено на дві групи: 1-а група – 25 хворих, які отримували тільки базисну терапію; 2-а група – 25 хворих, яким додатково до базисної терапії призначали препарат екзогенного L-аргініну (Саргін, виробництво ПАТ «Фармак») шляхом внутрішньовенної інфузії по 100 мл 1 раз на добу протягом 10 діб. Оцінювання ефективності та безпечності призначеного лікування проводили на 10–12-у добу від початку терапії.

Результати. За результатами проведеного дослідження у групі хворих, які додатково до базисної терапії отримували препарат екзогенного L-аргініну (Саргін, виробництво ПАТ «Фармак»), спостерігали достовірно нижчий рівень діастолічного артеріального тиску (на 7,50%), ТГ (на 22,07%) та достовірно вищий рівень ЛПВЩ (на 27,69%) порівняно з хворими 1-ї групи ($p < 0,05$). За результатами добового моніторування ЕКГ у хворих 2-ї групи виявлена вірогідно менша кількість епізодів шлуночкової та надшлуночкової екстрасистолії, зменшення загальної тривалості депресії сегмента ST за добу (у 2,25 разу), тривалості її максимального епізоду (у 4 рази) та максимальної глибини депресії сегмента ST (на 19,57%) порівняно з хворими 1-ї групи ($p < 0,05$). У хворих, які отримували терапію із включенням L-аргініну (Саргін, виробництво ПАТ «Фармак»), спостерігали збільшення загальної активності вегетативної нервової системи (SDNNi) та нормалізацію симпатико-парасимпатичного балансу (співвідношення LF/HF) як у денний, так і в нічний періоди ($p < 0,05$); зменшення частоти розвитку нападів стенокардії (на 35,95%; $p < 0,05$), вищі показники задоволеності лікуванням (на 16,89%; $p < 0,05$) та його ефективності (на 9,39%; $p < 0,05$) за результатами Сіетльського опитувальника.

Заключення. Додавання препарату L-аргініну (Саргін, виробництво ПАТ «Фармак») до базисної терапії хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та метаболічний синдром (МС) сприяє покращенню клінічного перебігу захворювання, зменшенню вегетативних, аритмічних, ішемічних змін міокарда та поліпшенню якості життя пацієнтів. Отримані

дані свідчать про доцільність включення екзогенного L-аргініну (Саргін, виробництво ПАТ «Фармак») до базисного лікування ІХС, поєднаної з МС.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, порушення вегетативної нервової системи, ішемія міокарда, якість життя, L-аргінін, Саргін.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає провідне місце серед хвороб системи кровообігу [1]. У країнах Європи її частка становить близько 38% у структурі поширеності та 19,5% у структурі загальної смертності [2, 3]. В Україні поширеність ІХС серед дорослого населення становить 12,2%, а в осіб віком понад 55 років цей показник зростає до 12,9% [4]. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, смертність в Україні від ІХС залишається на високому рівні – 651,8 на 100 тис. населення, що становить 68,9% від усіх захворювань системи кровообігу [5].

На сьогодні важливе значення у патогенезі ІХС приділяється дисфункції ендотелію – найбільш ранньої фази ушкодження судинної стінки [6]. Дисфункція ендотелію, яка визначає адгезивні та запальні зміни, вазореактивність і стабільність атеросклеротичної бляшки, чинить безпосередній вплив на прогресування ІХС та її ускладнення [7]. Розвиток ендотеліальної дисфункції пов'язаний із впливом оксидативного стресу та порушенням метаболізму гомоцистеїну, що супроводжується секрецією значної кількості прозапальних медіаторів, посиленням прокоагулянтних змін та локальною експресією матриксних металопротеїназ, продукцією потужних вазоконстрикторів (ендопероксидів, ендотеліну-1, ангіотензину II, васкулоендотеліального фактора росту), а також цитокінів та фактора некрозу пухлини- α , які пригнічують продукцію оксиду азоту (NO), призводять до ушкодження і розриву атеросклеротичної бляшки, утворення внутрішньокоронарного тромбу з наступною клінічною маніфестацією гострого коронарного синдрому [8, 9].

Оскільки дисфункції судинного ендотелію відводиться провідна роль у розвитку та дестабілізації ІХС, важливим є розроблення нових підходів до лікування ІХС, коморбідної з метаболічним синдромом (МС). Одним із шляхів оптимізації лікування таких хворих є додавання до базисної терапії L-аргініну (Саргін, виробництво ПАТ «Фармак», Україна) – незамінної амінокислоти, яка є субстратом для NO-синтази.

Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень цГМФ в ендотелії судин [10], пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, знижує активацію та адгезію тромбоцитів [11–14]. Застосування L-аргініну (Саргін, виробництво ПАТ «Фармак») у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією ґрунтується і на його антиатерогенних властивостях, здатності до інгібування окиснення ліпопротеїдів низької щільності, що попереджує утворення і розвиток атеросклеротичних бляшок [15]. L-аргінін (Саргін, виробництво ПАТ «Фармак») пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції

гладеньком'язових клітин судинної стінки [12]. Крім того, застосування препарату призводить до зменшення синтезу асиметричного диметиларгініну – стимулятора оксидативного стресу, що знижує продукцію й концентрацію вільних радикалів у плазмі та тканинах [16]. За даними низки досліджень [11, 17, 18], лікування L-аргініном (Саргін, виробництво ПАТ «Фармак») зменшує ступінь депресії сегмента ST, кількість нападів стенокардії у хворих на ІХС, а також функціональний клас серцевої недостатності (за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою) [19, 20].

Наукові дані, що стосуються застосування L-аргініну (Саргін, виробництво ПАТ «Фармак») у хворих на ІХС із супутнім МС, нечисленні [21]. Доведено, що при ІХС та цукровому діабеті першочергового значення набуває властивість L-аргініну (Саргін, ПАТ «Фармак») активувати гуанілатциклазу та підвищувати рівень циклічного гуанідимонфосфату (цГМФ) в ендотеліоцитах, оскільки він є субстратом для NO-синтази [22]. Завдяки його дії зменшується адгезія елементів крові до стінки судин, попереджається розвиток атеросклеротичних бляшок, відбувається розслаблення стінки судин та зменшуються прояви окислювального стресу [22]. Таким чином, L-аргінін (Саргін, виробництво ПАТ «Фармак») є надзвичайно важливим компонентом у схемі лікування ІХС у хворих з МС, оскільки він здатен впливати на патогенез цих захворювань. Отже, перспективним є вивчення клінічної ефективності L-аргініну (Саргін, виробництво ПАТ «Фармак») у хворих на ІХС з МС на підставі проведення комплексних наукових досліджень.

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності екзогенного L-аргініну (Саргін, виробництво ПАТ «Фармак») на тлі базисної терапії ІХС, коморбідної з МС, його вплив на вегетативні, електричні, ішемічні зміни міокарда та якість життя пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До відкритого проспективного моніторингового рандомізованого дослідження у паралельних групах залучено 50 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК із супутнім МС (чоловіків – 18, жінок – 32). Медіана віку становила 68,0 (60,0; 78,0) років.

Діагноз ІХС і функціонального класу стабільної стенокардії ґрунтувався на комплексному аналізі скарг, даних фізикального обстеження, результатах лабораторних та інструментальних досліджень згідно з Національними стандартами (Накази МОЗ України від 03.07.2006 р. № 436, від 02.03.2016 р. № 152 зі змінами від 23.09.2016 р. № 994). Компоненти МС у хворих на ІХС визначали за критеріями IDF (2009 р.).

Критерії включення у дослідження:

- інформована згода пацієнта;
- наявність верифікованої ІХС та компонентів МС.

Критерії виключення:

- декомпенсована серцева недостатність;
- перенесений інфаркт міокарда;
- соматична патологія в стадії декомпенсації;
- вроджені або набуті вади серця;
- психічні захворювання;
- системна, онкологічна, аутоімунна патологія.

Усім хворим проводили комплексне клінічне обстеження відповідно до сучасних стандартів. Антропометричне дослідження включало визначення обводу талії (ОТ) та стегон (ОС), а також їх співвідношення ОТ/ОС. Вимірювали зріст хворого (см) та масу тіла (кг) з подальшим розрахунком індексу маси тіла (індекс Кетле) за формулою:

$$IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)},$$

де ІМТ від 18,5 до 24,9 відповідає нормальному діапазону.

Рівень глюкози, загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ)

визначали з використанням набору реактивів BIOLATEST компанії PLIVA-Lachema (Чеська республіка) за загальноприйнятою методикою. Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedewald (1972).

Дослідження якості життя у хворих на ІХС проводили за допомогою модифікованого Сіетлського опитувальника якості життя хворих зі стенокардією (MSAQ). Після заповнення анкети опитувальника для кожного пацієнта нами були розраховані результати у відсотках за 5 групами питань:

1. DP (Disease Perception) – відношення до хвороби.
2. TS (Treatment Satisfaction) – задоволеність отриманим лікуванням.
3. AF (Angina Frequency) – частота нападів стенокардії.
4. AS (Angina Stability) – стабільність нападів стенокардії.
5. PL (Physical Limitation) – обмеженість фізичних навантажень.

Рівень ефективності лікування (Effectiveness of Treatment – ET) був розрахований за формулою:

$$ET = (DP+TS+AF+AS+PL)/5.$$

Добове моніторування ЕКГ за Холтером проводили з використанням приладу «Кардіосенс К» (ХАІ МЕДИКА, Україна). Оцінювали:

- середню, мінімальну та максимальну частоту серцевих скорочень (ЧСС) за добу;
- частоту, тривалість та максимальну глибину депресії сегмента ST, що супроводжувались або не супроводжувались нападом болю ангінозного характеру за результатами аналізу щоденника пацієнта.

Для визначення ознак електричної нестабільності серця досліджували кількість порушень серцевого ритму за добу. Під час аналізу варіабельності серцевого ритму (BCP) використовували часові і спектральні параметри, рекомендовані Комітетом експертів Північноамериканського товариства стимуляції та електрофізіології, Європейського товариства кардіологів і Української асоціації кардіологів.

Були вивчені наступні показники:

- SDNNi – стандартне відхилення NN інтервалів як сумарний показник варіабельності величин інтервалів RR за весь період спостереження;
- mRR – середнє значення інтервалів RR; RMSSD – квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар NN інтервалів, виражений в мс;
- LF – потужність низькочастотного спектра кардіоінтервалограм у діапазоні 0,04–0,15 Гц, розрахована методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в мс²;
- HF – потужність високочастотного спектра кардіоінтервалограм у діапазоні 0,15–0,4 Гц, розрахована методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в мс²;
- LF/HF – відношення симпатовагального балансу;
- VLF – потужність спектра дуже низькочастотного компоненту варіабельності у % від сумарної потужності коливань.

Усі хворі отримували базисну терапію ІХС, яка включала антиагрегант (ацетилсаліцилову кислоту), статин (аторвастатин), β-адреноблокатор (біспролол), інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (периндоприл) або блокатор рецепторів ангіотензину II (валсартан), та у разі потреби – короткодіючі нітрати. Пацієнти методом блокової рандомізації були розподілені на дві групи:

- 1-а група – 25 хворих, які отримували тільки базисну терапію;
- 2-а група – 25 хворих, яким призначали препарат екзогенного L-аргініну («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак») шляхом внутрішньовенної інфузії по 100 мл (42 мг/мл) 1 раз на добу протягом 7–10 діб на тлі базисної терапії.

Клінічна характеристика хворих на ІХС, коморбідну з МС, на тлі базисної терапії із додаванням L-аргініну (Саргін, ПАТ «Фармак»)

Показник	1-а група (базисна терапія), n=25	2-а група (базисна терапія з включенням L-аргініну), n=25
ІМТ, кг/м ²	31,28±1,09	30,27±0,62
ОТ, см	98,68±3,55	96,38±2,12
ОС, см	97,16±0,60	96,46±0,97
ОТ/ОС	1,01±0,03	0,99±0,02
Глюкоза, ммоль/л	5,93±0,49	5,06±0,17
САТ, мм рт.ст.	135,26±3,12	132,61±2,06
ДАТ, мм рт.ст.	87,89±1,54	81,30±1,28*
ЗХС, ммоль/л	5,46±0,27	4,87±0,23
ЛПНЩ, ммоль/л	3,66±0,28	3,18±0,14
ЛПВЩ, ммоль/л	1,30±0,08	1,66±0,05*
ТГ, ммоль/л	1,45±0,12	1,13±0,07*
Індекс атерогенності, ум. од.	3,40±0,16	2,48±0,19

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами (p<0,05).

Групи були співставні за віком, статтю та антропометричними характеристиками, показниками ліпідного та вуглеводного обміну. Оцінку ефективності та безпечності призначеної терапії проводили на 10–12-у добу від початку терапії.

Статистичне оброблення даних проводили за допомогою пакета програм «Statistica 6.0». (StatSoftInc, № АХХR712D833214FAN5) за загальноприйнятою методикою. Аналіз розподілу оцінювався за критеріями Shapiro-Wilk. Кількісні ознаки представлені як $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього арифметичного) або $Me (Q_{25}; Q_{75})$ (медіана, 25 і 75 перцентиль) залежно від виду розподілу. У разі нормального розподілу достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента; у разі розподілу, що відрізняється від нормального, використовували непараметричний U-критерій Mann-Whitney. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічна характеристика хворих на ІХС з МС 1-ї та 2-ї груп після проведеного лікування наведена у табл. 1.

Як видно з табл. 1, у групі хворих, які отримували базисну терапію з включенням L-аргініну («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак») виявлено достовірно нижчий рівень діастолічного артеріального тиску (на 7,50%), ТГ (на 22,07%) та достовірно вищий рівень ЛПВЩ (на 27,69%) на 10–12-у добу від початку терапії порівняно з хворими 1-ї групи (p<0,05); спостерігалася тенденція до зниження рівня глюкози крові, ЗХС та індексу атерогенності.

Результати добового моніторування ЕКГ наведено в табл. 2.

За результатами добового моніторування ЕКГ за ЧСС, кількістю епізодів тахікардії хворі 1-ї та 2-ї групи істотно не відрізнялись. Виявлено вірогідно меншу (на 3,95%) тривалість епізодів тахікардії, епізодів шлуночкової (у 4,37 разу) та надшлуночкової (у 6,7 разу) екстрасистолії у пацієнтів

2-ї групи порівняно з 1-ю групою (p<0,05). У хворих, які додатково отримували L-аргінін («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак»), через 10 днів лікування була вірогідно меншою загальна тривалість депресії сегмента ST за добу (у 2,25 разу), тривалість її максимального епізоду (у 4 рази) та максимальна глибина депресії сегмента ST (на 19,57%) порівняно з хворими, які отримували лише базисну терапію (p<0,05).

Показники електричної активності серця у хворих на ІХС, коморбідну з МС, на тлі базисної терапії із додаванням L-аргініну (Саргін, ПАТ «Фармак»)

Показник	1-а група (базисна терапія), n=25	2-а група (базисна терапія з включенням L-аргініну), n=25
Середня ЧСС за добу, за 1 хв	68,13±1,88	69,80±0,75
Середня ЧСС удень, за 1 хв	73,71±1,83	74,80±0,99
Середня ЧСС вночі, за 1 хв	62,50±1,81	63,00±0,91
Максимальна ЧСС за добу, за 1 хв	116,13±5,01	118,90±2,04
Мінімальна ЧСС за добу, за 1 хв	49,63±2,11	50,91±0,85
Кількість епізодів тахікардії, еп./добу	27,00 (1,00; 43,00)	19,50 (8,00; 38,50)
Тахікардія, хв	38,00 (30,0; 81,0)	36,50 (26,00; 42,00) *
Шлуночкова екстрасистолія, еп./добу	35,0 (2,0; 331,0)	8,0 (1,0; 54,0) *
Надшлуночкова екстрасистолія, еп./добу	469 (66; 1287)	70 (9,00; 82,00) *
Загальна тривалість депресії ST, хв/добу	13,5 (7,7; 23,0)	6,0 (3,5; 8,0) *
Епізод максимальної тривалості депресії сегмента ST, хв	8,0 (4,0; 8,0)	2,0 (2,0; 4,0) *
Максимальна депресія ST, мкВ	186,50 (107,00; 266,00)	150,00 (107,00; 193,00) *

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами (p<0,05).

Таблиця 3

Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС, коморбідну із МС, на тлі базисної терапії із додаванням L-аргініну (Саргін, ПАТ «Фармак»)

Показник	1-а група (базисна терапія), n=25	2-а група (базисна терапія із включенням УДЖК та L-аргініну), n=25
Активний період		
mRR, мс	836,00 (802,50; 860,50)	813,50 (799,00; 838,00)
SDNNi, мс	60,65 (43,70; 78,30)	69,90 (52,40; 99,40) *
RMSSD, мс	29,00 (17,00; 64,00)	29,00 (25,00; 47,00)
RMSSD, %	11,46 (0,20; 42,60)	13,03 (0,40; 73,40)
VLF, мс ²	1257,50 (801,00; 1893,00)	1112,00 (772,00; 1623,00)
LF, мс ²	882,00 (259,00; 1527,00)	565,00 (306,00; 1308,45)
HF, мс ²	276,50 (152,50; 1030,50)	297,50 (198,00; 1676,45) *
LF/HF	2,10 (1,30; 3,50)	1,70 (0,7; 2,17) *
Пасивний період		
mRR, мс	1019 (890,00; 1073,00)	944,00 (881; 1019)
SDNNi, мс	48,10 (38,00; 58,70)	65,70 (47,85; 93,05) **
RMSSD, мс	27,00 (21,00; 36,00)	35,50 (21,00; 40,00)
RMSSD, %	3,95 (2,05; 17,05)	13,10 (1,60; 20,60)
VLF, мс ²	1172,00 (1021,00; 2201,00)	1082,00 (789,00; 1747,00) *
LF, мс ²	497,00 (433,00; 1198,00)	433,00 (245,00; 722,50) *
HF, мс ²	298,00 (133,00; 707,00)	635,00 (143,00; 1977,00) *
LF/HF	1,75 (0,95; 3,30)	1,12 (0,50; 1,70) *

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами (p<0,05).

Таблиця 4

Показники якості життя та ефективності лікування у хворих на ІХС, коморбідну з МС, на тлі базисної терапії із додаванням L-аргініну (Саргін, ПАТ «Фармак»)

Показник	1-а група (базисна терапія), n=25	2-а група (базисна терапія із включенням L-аргініну), n=25
PL, %	75,41±1,45	72,89±2,57
AS, %	68,33±5,51	73,75±6,08
AF, %	53,33±4,64	72,50±4,29*
TS, %	82,58±0,87	82,75±1,98
DP, %	53,12±2,57	62,09±4,36*
ET, %	66,55±1,58	72,80±2,88*

Примітка: * – вірогідність різниці показників між групами (p<0,05).

Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС, коморбідну із МС, наведені в табл. 3.

У хворих 2-ї групи, порівняно з хворими 1-ї групи, спостерігали вірогідно більше значення показника SDNNi в активному періоді на 15,25%, у пасивному періоді на 36,59% (p<0,05). Під час аналізу спектральних параметрів ВСР виявлено достовірне менше значення VLF у пасивному періоді – на 7,68%, LF у пасивному періоді на 12,88% та достовірне більше HF в активному періоді на 7,59%, у пасивному – у 2,13 рази у хворих, які отримували L-аргінін («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак») (p<0,05). Також відзначали менше співвідношення LF/HF в 1,2 рази (на 19,04%) у денний та в 1,5 рази (на 36,00%) у нічний періоди (p<0,05) у хворих 2-ї групи.

З метою оцінювання ефективності проведеної терапії стан хворих після завершення курсу лікування був оцінений за допомогою модифікованого Сіетлського опитувальника якості життя, результати якого наведені у табл. 4.

За результатами Сіетлського опитувальника у пацієнтів з ІХС та МС, які отримували терапію із включенням L-аргініну («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак»), відзначалось зменшення частоти розвитку нападів стенокардії (на 35,95%; p<0,05) та достовірно вищі показники задоволеності лікуванням (на 16,89%; p<0,05). Розрахований показник ефективності лікування у хворих 2-ї групи становив 72,80% та достовірно (на 9,39%; p<0,05) перевищував відповідний результат для групи, яка отримувала лише базисну терапію.

Отже, отримані дані свідчать про ефективність включення екзогенного L-аргініну («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак») до базисного лікування ІХС, поєднаного з МС. Слід зазначити, що препарат добре переносився хворими, не погіршував метаболічні показники і не впливав на антропометричні параметри. Застосування такої комбінації лікарських засобів є економічно ефективним і може бути рекомендовано для використання у клінічній практиці.

У даному дослідженні під час порівняння двох схем терапії слід відзначити, що кращого результату було досягнуто у випадку призначення екзогенного L-аргініну («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак») на тлі базисної терапії. Так, після проведеного лікування у хворих 2-ї групи рівень ТГ виявився нижче на 22,07%, а рівень ЛПВЩ достовірно вище на 27,69% порівняно з хворими 1-ї групи (p<0,05). До позитивних ефектів додавання L-аргініну («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак») до базисної терапії у хворих на ІХС та МС можна віднести зменшення кількості аритмічних порушень, зокрема кількості шлуночкових та суправентрикулярних екстрасистол за добу, а також збільшення загальної потужності ВНС та нормалізацію симпто-парасимпатичного балансу за рахунок зростання впливів парасимпатичної складової. Також слід звернути увагу на те, що у хворих, які отримували L-аргінін («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак»), констатували зменшення проявів ішемії міокарда за результатами добового моніторингування ЕКГ: загальної тривалості депресії сегмента ST за добу, тривалості її максимального епізоду та максимальної глибини депресії сегмента ST порівняно з хворими, які отримували лише базисну терапію.

Аналогічні результати були отримані вітчизняними дослідниками [23–27]: додаткове включення L-аргініну (Саргін, виробництво ПАТ «Фармак») до схеми лікування хворих на стабільну стенокардію напруження зумовлювало покращенню функції ендотелію, що підтверджувалось зростанням ендотеліальної вазодилатації брахіальних артерій, сприяло зменшенню кількості нападів стенокардії та тривалості епізодів ішемії за даними добового моніторингування ЕКГ, відновленню симпто-вагального балансу, потреби у додатковому застосуванні нітратів та покращенню якості життя.

Позитивний вплив препарату на стан кардіогемодинаміки і симпато-вагальний баланс підтверджено також в інших дослідженнях. Так, А. Алуві та співавтори (2016) вивчали вплив додаткового застосування L-аргініну («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак») на тлі базисної терапії на показники кардіогемодинаміки у хворих на стабільну стенокардію напруження після черешкірного коронарного втручання. За результатами спостереження, у пацієнтів, які додатково отримували внутрішньовенну інфузію L-аргініну («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак») протягом 10 днів, спостерігалось вірогідне зменшення ЧСС, систолічного і діастолічного артеріального тиску та покращення систолічної функції лівого шлуночка [28]. За результатами дослідження варіабельності серцевого ритму С. Lee та співавторів (2009), додаткове призначення L-аргініну (Саргін, ПАТ «Фармак») сприяло підвищенню вагусного впливу та зменшувало активність симпатичного компонента у хворих на ІХС [10].

На сьогодні доведено позитивні ефекти включення L-аргініну (Саргін, виробництво ПАТ «Фармак») до базисної терапії ІХС у хворих із супутньою патологією. Встановлено, що додавання до базисної терапії хворих на ІХС, що перенесли НП, препарату екзогенного L-аргініну (Саргін, виробництво ПАТ «Фармак») покращує показники кардіогемодинаміки, збільшує загальну варіабельність серцевого ритму, відновлює симпато-вагальний баланс, зменшує прозапальну активацію і прояви ендотеліальної дисфункції та асоціюється з більш сприятливим перебігом захворювання протягом 1 року спостереження [29].

Дані, отримані в іншому дослідженні [30, 31], свідчать про перевагу базисної терапії із включенням L-аргініну («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак») у хворих на ІХС, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки, що підтверджувалось покращенням показників ліпідного спектра, функціонального стану печінки, параметрів кардіогемодинаміки, варіабельності серцевого ритму за рахунок зменшення проявів інсулінорезистентності, адипокінового дисбалансу та ендотеліальної дисфункції.

У даному дослідженні оцінювання якості життя хворих із застосуванням Сіетлського опитувальника продемонстру-

вало кращі показники контролю захворювання, достовірно вищі показники задоволеності лікуванням та його ефективності у хворих на ІХС, поєднану з МС, що свідчить про доцільність використання цієї схеми терапії.

Подібні результати були отримані у дослідженні В.Ф. Орловського та співавторів (2015), які вивчали застосування L-аргініну («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак») у хворих на стабільну стенокардію напруження та відзначили, що після проведеної комплексної терапії, яка включала донатор оксиду азоту L-аргінін, встановлено достовірне зростання суб'єктивної оцінки якості життя у хворих на стабільну стенокардію напруження, зокрема поліпшення показників за шкалами стабільності перебігу стенокардії, відзначалось зменшення частоти нападів стенокардії, поліпшилось ставлення до хвороби та зріс показник задоволеності лікуванням порівняно з пацієнтами, що отримували лише базисну терапію ІХС. У зазначеному дослідженні 95,3% хворих відзначали поліпшення загального самопочуття, 89,1% – збільшення толерантності до фізичного навантаження, а пацієнти, які отримували нітропрепарати, зазначали зменшення кількості вживання таблеток нітрогліцерину на добу [32].

ВИСНОВКИ

1. Додавання препарату L-аргініну («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак») до базисної терапії хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з метаболічним синдромом (МС) супроводжується покращенням вегетативної регуляції серцевої діяльності за рахунок збільшення загальної потужності варіабельності серцевого ритму та нормалізації симпатико-парасимпатичного балансу.

2. Призначення L-аргініну («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак») на тлі базисної терапії ІХС, асоційованої з МС, сприяє зменшенню аритмічних порушень та ішемічних змін міокарда, що сприяє покращенню якості життя хворих.

3. Перспективним є вивчення впливу L-аргініну («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак») на віддалений прогноз хворих на ІХС із супутнім МС.

препарат екзогенного L-аргініну («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак»), відбувалось достовірне зниження рівня діастолічного артеріального тиску (на 7,50%), ТГ (на 22,07%) і достовірне підвищення рівня ЛПВП (на 27,69%) по порівнянню з більшими 1-й групи ($p < 0,05$). По результатам суточного моніторингу ЕКГ у більших 2-й групи виявлено достовірно менше кількість епізодів желудочкової і наджелудочкової екстрасистоли, зменшення загальної тривалості депресії сегмента ST за сутки (в 2,25 рази), тривалості її максимального епізоду (в 4 рази) і максимальної глибини депресії сегмента ST (на 19,57%) по порівнянню з більшими першої групи ($p < 0,05$). У більших, отримавших терапію з включенням L-аргініну («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак»), відбувалось збільшення загальної активності вегетативної нервової системи (SDNNi) і нормалізація симпатико-парасимпатичного балансу (сопоставлення LF/HF) як в денному, так і в нічному періоді ($p < 0,05$); зменшення частоти розвитку приступів стенокардії (на 35,95%; $p < 0,05$), вищі показники задоволеності лікуванням (на 16,89%; $p < 0,05$) і його ефективності (на 9,39%, $p < 0,05$) по данним Сіетлського опитувальника.

Заключення. Додавання препарату L-аргініну («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак») к базисної терапії пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і метаболічним синдромом (МС) сприяє покращенню клінічного перебігу захворювання, зменшенню вегетативних, аритмічних, ішемічних змін міокарда і покращенню якості життя пацієнтів. Отримані дані свідчать про доцільність включення екзогенного L-аргініну («Саргін», виробництво ПАТ «Фармак») в базисне лікування ІХС, коморбідної з МС.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, порушення вегетативної нервової системи, ішемія міокарда, якість життя, L-аргінін, Саргін.

Клиническая эффективность использования L-аргинина у больных ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом Н.С. Михайловская, И.О. Стецюк, Т.О. Кулинич, О.А. Лисова

Цель исследования: оценка клинической эффективности экзогенного L-аргинина («Саргін», производство ПАО «Фармак») на фоне базисной терапии ишемической болезни сердца (ИБС), коморбидной с метаболическим синдромом (МС), его влияние на вегетативные, электрические, ишемические изменения миокарда и качество жизни пациентов.

Материалы и методы. В открытое проспективное моноцентровое рандомизированное исследование в параллельных группах вошли 50 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III ФК с сопутствующим МС (мужчин – 18, женщин – 30, медиана возраста составляла 68,0 (60,0; 78,0) года. Всем больным проводили комплексное клиническое обследование в соответствии с современными стандартами, оценку вегетативных и ишемических нарушений осуществляли при помощи суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, качества жизни – с помощью модифицированного Сіетлського опитувальника. Пациентов методом блоковой рандомизации распределили на две группы: 1-я группа – 25 больных, которые получали только базисную терапию; 2-я группа – 25 больных, которым дополнительно к базисной терапии назначали препарат экзогенного L-аргинина («Саргін», производство ПАО «Фармак») путем внутривенной инфузии по 100 мл 1 раз в сутки в течение 10 сут. Оценку эффективности и безопасности назначенного лечения проводили на 10–12-е сутки от начала терапии.

Результаты. По результатам проведенного исследования в группе больных, получавших дополнительно к базисной терапии

Clinical effectiveness of L-arginin supplementation in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome

N. S. Mykhailovska, I. O. Stetsiuk, T. O. Kulnych, O. O. Lisova

The objective: to assess the clinical effectiveness of exogenous L-arginine («Sargin», Farmak) on the background of the basic therapy of CAD, combined with MS, based on its influence on vegetative, electrical, ischemic changes of myocardium and quality of life of patients with coronary artery disease, comorbid with MS.

Materials and methods. An open, prospective, monocentric, randomized clinical study in parallel groups involved 50 patients with CAD: stable exertional angina of II–III functional class with concomitant MS (men – 18, women – 30, median age 68.0 (60.0, 78.0) years). All patients were given a complex clinical examination in accordance with modern standards, in which vegetative and ischemic disturbances were assessed using daily ECG monitoring by Holter, the quality of life of patients – using the modified Seattle questionnaire. Patients were divided into two groups by the method of block randomization: group 1 – 25 patients, who received only basic therapy; group 2 – 25 patients, who were prescribed exogenous L-arginine («Sargin», Farmak) by intravenous infusion in 100 ml 1 time per day for 10 days in addition to the basic therapy. The assessment of the efficacy and safety of the prescribed treatment was carried out on the 10–12th day after the initiation of therapy.

Results. According to the results of the study, in the group of patients receiving exogenous L-arginine («Sargin», Farmak) in addition to the

basic therapy, a significantly lower level of diastolic blood pressure (by 7,50%), TG (by 22,07%), and a significantly higher the level of HDL cholesterol (by 27,69%) was observed if compared to patients in group 1 ($p < 0,05$). According to the results of daily ECG monitoring in patients of the group 2, a significantly smaller number of episodes of ventricular and supraventricular extrasystoles, the decrease in total duration of the ST segment depression per day (by 2,25 times), the duration of its maximum episode (by 4 times) and the maximum depth of the ST segment depression (by 19,57%) were detected, if compared to the patients receiving only basic therapy ($p < 0,05$). In patients, receiving therapy with the addition of exogenous L-arginine («Sargin», Farmak), an increase in the total activity of the autonomic nervous system (SDNNi) and the normalization of sympathetic/parasympathetic balance (LF/HF ratio) at the daytime and night period was observed ($p < 0,05$); according to the Seattle questionnaire data, a decrease in the incidence of angina attacks (by 35,95%, $p < 0,05$), higher treatment satisfaction rates (by 16,89%; $p < 0,05$) and the rate of its effectiveness (by 9,39%; $p < 0,05$) was observed.

Conclusions. The addition of L-arginine («Sargin», Farmak) to the basic therapy of patients with coronary artery disease and the MS is associated with better clinical course of disease, contributes to the reduction of vegetative, arrhythmic, ischemic changes in the myocardium, is accompanied by an improvement in the quality of life of patients. The obtained data allow to confirm the expedience of inclusion of the exogenous L-arginine («Sargin», Farmak) to the basic treatment of CAD, combined with metabolic syndrome.

Key words: coronary artery disease, metabolic syndrome, autonomic nervous system disorders, myocardial ischemia, life quality, L-arginine, Sargin.

Сведения об авторах

Михайловская Н. С. – Кафедра общей практики-семейной медицины и внутренних болезней Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26

ID ORCID 0000-0001-6781-9406

Стецюк И.О. – Кафедра общей практики-семейной медицины и внутренних болезней Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26. E-mail: iryna.zsmu@gmail.com

ID ORCID : 0000-0002-3698-0181

Кулинич Т.О. – Кафедра общей практики-семейной медицины и внутренних болезней Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26

Лисовая О.А. – Кафедра общей практики-семейной медицины и внутренних болезней Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Grasgruber P. Food consumption and the actual statistics of cardiovascular diseases: an epidemiological comparison of 42 European countries / P. Grasgruber, M. Sebera, E. Hrazdira [et al.] / Food & nutrition res. - 2016. - Vol. 60 (1). - P. 31694.
- Townsend N. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar [et al.] / Eur. Heart J. - 2016. - Vol. 37 (42). - P. 3232-3245.
- European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition / E. Wilkins, L. Wilson, K. Wickramasinghe et al. Brussels: European Heart Network. 192 p.
- Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах: посібник / за ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. - К., 2016. - 260 с.
- Коваленко В.М. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні / В.М. Коваленко, А.П. Дорогой // Укр. кардіол. журн. - 2016. - № 3 (74). - С. 5–14.
- Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковая // X. Торсинг, 2000. - С. 10–20.
- Шмидт Е.А. Роль факторов воспаления и маркеров эндотелиальной дисфункции у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в профилактике развития неблагоприятных исходов / Е.А. Шмидт, С.А. Бернс, Е.С. Киприна // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т. 7, № 6. - С. 14–15.
- Біловол О.М. Биодоступность аргинина при ишемической болезни сердца: новые данные открывают новые перспективы лечения / О.М. Біловол // Практична ангіологія. - 2014. - № 4 (67). - С. 5-13.
- Sager H. B. Inflammation: a trigger for acute coronary syndrome / H.B. Sager, M. Nahrendorf // Q.J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2016. - Vol. 60 (3). - P. 185–193.
- Lee C.W. L-arginine supplementation reduces cardiac noradrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats / C.W. Lee, D. Li, K.M. Channon, D.J. Paterson. // J. Mol. Cell. Cardiol. - 2009. - Vol. 47, N 1. - P. 149–155.
- Коноплева Л.Ф. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследование продолжаются / Л.Ф. Коноплева, Е.В. Андреев // Therapia. 2010. - Т. 10, № 51. - P. 64–68.
- Tousoulis D. Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis-a clinical perspective / D. Tousoulis, R.H. Böger, C. Antoniadis [et al.] // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. - 2007. - Vol. 4, N 5. - P. 274–283.
- Liu L. The impact of arginine-modified chitosan-DNA nanoparticles on the function of macrophages / L. Liu, Y. Bai, C. Song [et al.] // Nanoparticle Res. - 2010. - Vol. 12, N 5. - P. 1637–1644.
- Saleh A.I. Protective effect of L-arginine in experimentally induced myocardial ischemia: comparison with aspirin / A.I. Saleh, S.M. Abdel Maksoud, S.A. El-Maraghy, M.Z. Gad. // J. Cardiovasc. Pharmacol. Therap. - 2011. - Vol. 16 (1). - P. 53–62.
- Лугай М.І. Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією / М.І. Лугай, В.В. Бугаєнко, О.І. Моїсєєнко [та ін.] // Укр. кардіол. журн. - 2011. - № 4. - С. 96–107.
- Алмакаєва Л.Г. Аргінін і його застосування в медицині та фармації / Л.Г. Алмакаєва, О.В. Літвінова // Ліки України. - 2011. - № 1 (5). - С. 23–26.
- 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.] // Am. J. Clin. Nutr. - 2009. - Vol. 89, N 1. - P. 77–84.
- McNeal C.J. Safety and effectiveness of arginine in adults / C.J. McNeal, C.J. Meininger, D. Reddy [et al.] // J. Nutr. - 2016. - Vol. 146, N 12. - P. 2587S–2593S.
- Orozco-Gutiérrez J.J. Effect of L-arginine or L-citrulline oral supplementation on blood pressure and right ventricular function in heart failure patients with preserved ejection fraction / J.J. Orozco-Gutiérrez, L. Castillo-Martinez, A. Orea-Tejeda [et al.] // Cardiol. J. - 2011. - Vol. 17 (6). - P. 612–618.
- Bednarz B. L-arginine supplementation prolongs duration of exercise in congestive heart failure / B. Bednarz, T. Jaxa-Chamiec, J. Gębalska [et al.] // Kardiol. Polska. - 2004. - Vol. 60, N 4. - P. 351–353.
- Якименко О.О. Оцінка ефективності терапії пацієнтів, які перенесли

- гострий коронарний синдром без елевації сегменту ST та стентування коронарних артерій при наявності супутнього метаболічного синдрому за допомогою модернізованого опитувальника MSAQ / О.О. Якименко, Л.С. Холопов, Н.В. Чумаченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 4. – Т. 2 (125). – С. 241–247.
22. Бабушкина А.В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 1 (75). – С. 24–30.
23. Крайдашенко О. В. Эндотелий-опосредованный антиишемический эффект тивортину у больных с ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста / О.В. Крайдашенко, М.А. Шальмина // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип. 2. – Т. 2 (93). – С. 105–109.
24. Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 5 (85). – С. 97–110.
25. Трещинская М.А. Антиэйджинговый эффект L-аргинина / М.А. Трещинская // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 3 (42). – С. 50–54.
26. Слободський В.А. Переваги комбінованого застосування інфузійної та пероральної форми L-аргініну при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги / В.А. Слободський // Здоров'я України. – 2011. – Вересень. Тематич. номер «Кардіологія». – С. 82–83.
27. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 74. – С. 43–48.
28. Alyavi A. GW27-e0520 Influence of Tivortin on hemodynamic parameters in patients with coronary heart disease / A. Alyavi, U. Kamilova, D. Tulyaganova [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 68 (16). – P. 84–85.
29. Михайловська Н.С. Вплив екзогенного L-аргініну на стан кардіогемодинаміки та варіабельність серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії / Н.С. Михайловська, Т.О. Кулинич // ScienceRise: Medical Science. – 2017. – № 3. – С. 27–34.
30. Mykhailovska N. S. Dynamics of structural, functional and vegetative changes of heart under the influence of combined therapy with the use of ursodeoxycholic acid and L-arginine in patients with coronary heart disease associated with nonalcoholic fatty liver disease / N.S. Mykhailovska, L.E. Miniaienko // Патологія. – 2017. – № 2. – С. 142–148.
31. Михайловська Н.С. Ефективність застосування урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну на тлі базисної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки / Н.С. Михайловська, Л.Є. Міняйленко, О.І. Різник, О.О. Лісова, Т.В. Олійник // Буковинський мед. вісник. – 2017. – № 2. – С. 31–35.
32. Орловський В.Ф. Вплив застосування L-аргініну на толерантність до фізичного навантаження у хворих на стабільну стенокардію напруження / В.Ф. Орловський, М.А. Гордіна, Ю.О. Атаман, А.В. Жаркова, Г.О. Логвинюк // Семейная медицина – 2015. – № 3 (59). – С. 160–162.