

Клінічна ефективність застосування екзогенного L-аргініну в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця, які перенесли негоспітальну пневмонію

Т. О. Кулинич

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ішемічна хвороба серця (ІХС) і негоспітальна пневмонія (НП) є провідними причинами захворюваності та смертності. Актуальною є оптимізація лікування цієї коморбідної патології з використанням препаратів, що впливають на функціональний стан ендотелію.

Мета роботи – вивчити вплив екзогенного L-аргініну на клінічний перебіг захворювання, індикатори системного запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ІХС, що перенесли негоспітальну пневмонію.

Матеріали та методи. Обстежили 60 хворих на ІХС, які перенесли НП, медіана віку – 72,50 року (66,00; 75,00). Пацієнти рандомізовані на 2 групи: основна – 30 хворих, яким додатково до базисної терапії призначали екзогенний L-аргінін за схемою; порівняння – 30 хворих, які отримували лише базисну терапію. Визначали рівні вЧС-РП, неоптерину, PAPP-A, NT-proBNP за допомогою ELISA-TEST перед початком терапії та через 1 місяць, оцінювали клінічний перебіг ІХС протягом 1 року спостереження.

Результати. В основній групі частота повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації перебігу ІХС і декомпенсації серцевої недостатності (СН) була вірогідно меншою. Динаміка змін біомаркерів у пацієнтів, які отримували додатково L-аргінін, була більш вираженою: рівень вЧС-РП вірогідно знизився на 57,14 %, у групі порівняння – на 28,57 %; рівень неоптерину – на 36,57 %, у групі порівняння – на 20,91 %; рівень PAPP-A – на 35,71 %, у групі порівняння – на 4,76 %. Виявлено суттєвіше зменшення концентрації NT-proBNP у пацієнтів, які одержували додатково L-аргінін порівняно з базисним лікуванням: із СН I стадії – на 50,97 % vs 21,82 %, з СН II-A стадії – на 43,82 % vs 5,61 % ($p < 0,05$). Через 1 місяць від початку лікування пацієнти основної групи мали вірогідно нижчі показники неоптерину – на 16,46 %, NT-proBNP – на 40,92 % у хворих із СН II-A стадії ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами, які отримували лише базисну терапію.

Висновки. Додавання екзогенного L-аргініну до базисної терапії у хворих на ІХС, які перенесли НП, асоціюється зі сприятливішим перебігом захворювання та позитивним впливом на стан ендотеліальної дисфункції та імунізапальної активації.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, негоспітальна пневмонія, високочутливий С-реактивний протеїн, неоптерин, асоційований з вагітністю плазмозв'язаний протеїн А, кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду, L-аргінін.

Запорізький

медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 9–13

DOI:

10.14739/2310-1210.2017.1.91601

E-mail:

akul8@ukr.net

Клиническая эффективность применения экзогенного L-аргинина в лечении больных с ишемической болезнью сердца после перенесённой негоспитальной пневмонии

Т. О. Кулинич

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и негоспитальная пневмония (НП) являются ведущими причинами заболеваемости и смертности. Актуальна оптимизация лечения этой коморбидной патологии с использованием препаратов, влияющих на функциональное состояние эндотелия.

Цель работы – изучить влияние экзогенного L-аргинина на клиническое течение заболевания, индикаторы системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС, перенёвших негоспитальную пневмонию.

Материалы и методы. Обследовали 60 больных ИБС, перенёвших НП, медиана возраста – 72,50 года (66,00; 75,00). Пациенты рандомизированы на 2 группы: основная – 30 больных, которым дополнительно к базисной терапии назначали экзогенный L-аргинин по схеме; сравнения – 30 больных, получавших только базисную терапию. Определяли уровни вЧС-РП, неоптерина, PAPP-A, NT-proBNP с помощью ELISA-TEST перед началом терапии и через 1 месяц, оценивали клиническое течение ИБС в течение 1 года наблюдения.

Результаты. Длительность лечения больных основной группы была достоверно меньше – $14,7 \pm 1,02$ дня против $17,53 \pm 1,49$ дня ($p < 0,05$). В основной группе частота повторных госпитализаций по поводу дестабилизации течения основного заболевания была достоверно меньше на 33,33 %. Динамика изменений биомаркеров у пациентов, получавших дополнительно препарат L-аргинина, была более выраженной: уровень вЧС-РП достоверно снизился на 57,14 %, в группе сравнения – на 28,57 %, уровень неоптерина – на 36,57 %, в группе сравнения – на 20,91 %; уровень PAPP-A – на 35,71 %, в группе сравнения – на 4,76 %. Выведено более значительное уменьшение концентрации NT-proBNP у пациентов, получавших в схеме лечения L-аргинин: с сердечной недостаточностью (СН) I стадии – на 50,97 % vs 21,82 %, с СН II-A стадии – на 43,82 % vs 5,61 % ($p < 0,05$). Через месяц после начала терапии пациенты основной группы имели достоверно более низкие показатели неоптерина – на 16,46 %, NT-proBNP – на 40,92 % в подгруппе пациентов с СН II-A стадии ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами, получавшими только базисную терапию.

Выводы. Добавление экзогенного L-аргинина к базисной терапии у больных ИБС, перенёвших НП, ассоциируется с более благоприятным течением заболевания и положительным влиянием на состояние эндотелиальной дисфункции и иммуно-воспалительной активации.

Ключевые слова:

ишемическая болезнь сердца, негоспитальная пневмония, высокочувствительный С-реактивный протеин, неоптерин, ассоциированный с беременностью плазменный протеин А, терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, L-аргинин.

Запорожский

медический журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 9–13

Key words:

coronary artery disease, pneumonia, C-reactive protein, neopterin, pregnancy-associated plasma protein-A, pro-brain natriuretic peptide, arginine.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (1), 9–13

Clinical effectiveness of exogenous L-arginine in patients with coronary heart disease after community-acquired pneumonia

T. O. Kulynych

Coronary heart disease and community acquired pneumonia associated with a higher risk for morbidity and mortality. The optimization of treatment of comorbid pathology by medicines which modify endothelium functional state is important.

Aim: to study effect of exogenous L-arginine on clinical course of disease, markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease (CHD) and community-acquired pneumonia (CAP).

Materials and methods. 60 patients with CHD and CAP (the median 72.50 years, range 66.00; 75.00) were included into the study. Patients were randomized in 2 groups: first – 30 patients with basic therapy combined with L-arginine; and second – 30 patients with basic therapy. hs-CRP, neopterin, PAPP-A, NT-proBNP were measured by ELISA-TEST before treatment and 1 month after. Clinical course was assessed during 1 year of follow-up.

Results. In the first group the hospitalization rate due to CHD and heart failure decompensation was significantly rare. Biomarkers changes in the 1st group were significant: hs-CRP was significantly decreased by 57.14 % (in the 2nd group – by 28.57 %); neopterin – by 36.57 % (in the 2nd group – by 20.91 %); PAPP-A – by 35.71 % (in the 2nd group – by 4.76 %). There was revealed a significant decreasing of NT-proBNP levels in patients receiving L-arginine by comparing with basic therapy: with the I stage of heart failure (HF) – by 50.97 % vs 21.82 %, with the II-A stage of HF – by 43.82 % vs 5.61 % ($p < 0.05$). After 1 month of therapy patients from the 1st group had significantly lower rates of neopterin – by 16.46 %, and NT-proBNP – by 40.92 % in the subgroup of patients with II-A stage of HF ($p < 0.05$) compared with patients who received only the basic therapy.

Conclusions. Combination of exogenous L-arginine and basic therapy in patients with CHD and CAP was associated with benign clinical course and positive changes of endothelium functional state, immune and inflammation activation.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) і негоспітальна пневмонія – одні з найчастіших причин захворюваності та смертності в усьому світі та в Україні зокрема. Станом на 2015 рік смертність в Україні від ІХС становила 651,8 на 100 тисяч населення – 68,9% від усіх захворювань системи кровообігу [1], смертність від пневмоній – 11,6 на 100 тисяч населення [2], цей показник зростає в пацієнтів старших вікових груп. За даними закордонних вчених [3], після перенесеної негоспітальної пневмонії (НП) збільшується частота повторних госпіталізацій із приводу дестабілізації ІХС протягом 30 днів спостереження. Основними серцево-судинними ускладненнями, що призводять до погіршення стану хворих, є розвиток гострого коронарного синдрому (інфаркту міокарда або нестабільної стенокардії), порушення ритму та/або поява чи прогресування серцевої недостатності [3].

Лікування ІХС здійснюється відповідно до чинних європейських і національних стандартів, повинно бути комплексним і включати за відсутності протипоказань препарати таких груп: антиагреганти (аспірін та/або клопидогрель), нітрати, β-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (або блокатори рецепторів ангіотензину II), ліпідзнижувальні засоби. Однак, за даними А. Т. Griffin et al. (2013), тільки призначення статинів у хворих із коморбідною патологією ІХС і негоспітальною пневмонією асоціювалось із меншим ризиком несприятливих кардіоваскулярних подій, тоді як призначення β-адреноблокаторів та інгібіторів АПФ не продемонструвало суттєвого впливу на дальший перебіг ІХС [4].

Оскільки дисфункції судинного ендотелію відводиться провідна роль у розвитку, прогресуванні, дестабілізації ішемічної хвороби серця [5], доцільно припустити: своєчасна корекція ендотеліальних порушень здатна поліпшити прогноз в означеній категорії хворих. Одним із таких препаратів, що впливає на функціональний стан ендотелію, є L-аргінін – умовно незамінна амінокислота, яка є субстратом для NO-синтази. Препарат активує гуанілатциклазу та підвищує рівень цГМФ в ендотелії судин, пригнічує синтез молекул адгезії VCAM-1 і MCP-1, знижує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендоте-

лію судин [6], запобігає утворенню та розвитку атеросклеротичних бляшок. Під впливом L-аргініну зменшується синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладеньком'язових клітин судинної стінки [7]. Крім того, препарат пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – стимулятора оксидативного стресу, та знижує продукцію і концентрацію вільних радикалів у плазмі та тканинах [6]. За даними досліджень [6,8], лікування L-аргініном зменшує ступінь депресії сегмента ST та кількість нападів стенокардії у хворих на ІХС. Додаткове приймання L-аргініну сприяє зменшенню функціонального класу серцевої недостатності та поліпшенню суб'єктивного оцінювання якості життя хворих [7]. За результатами дослідження варіабельності серцевого ритму [9], додаткове призначення L-аргініну сприяє підвищенню вагусного впливу та зменшує активність симпатичного компонента у хворих на ІХС.

Літературні дані, що стосуються використання L-аргініну у хворих на ІХС після перенесеної негоспітальної пневмонії, обмежені. Перспективним є вивчення впливу L-аргініну на клінічний перебіг захворювання, маркери системного запалення, ендотеліальної дисфункції та нестабільності атеросклеротичної бляшки у хворих на ішемічну хворобу серця, які перенесли негоспітальну пневмонію.

Мета роботи

Дослідити вплив екзогенного L-аргініну на клінічний перебіг захворювання, індикатори системного запалення та ендотеліальної дисфункції в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які перенесли негоспітальну пневмонію.

Матеріали і методи дослідження

До відкритого проспективного когортного дослідження залучили 60 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК, які перенесли негоспітальну пневмонію III клінічної групи (чоловіків – 34, жінок – 26, медіана віку – 72,50 року (66,00; 75,00). Критерії включення у дослідження: наявність документованої стабільної стенокардії

напруження та ознак негоспітальної пневмонії за даними клініко-рентгенологічного обстеження, письмова інформована згода на участь у дослідженні. У дослідження не включали хворих із хронічними запальними, аутоімунними, онкологічними, психічними захворюваннями, пацієнтів із захворюваннями крові, з нирковою та печінковою недостатністю, нестабільними формами ішемічної хвороби серця.

У роботі дотримано принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), GCP (1996), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Діагноз негоспітальної пневмонії та клас летальності за шкалою PSI/PORT встановлювали за даними клініко-рентгенологічного обстеження згідно з наказом МОЗ України № 128 від 2007 р., діагноз ішемічної хвороби серця – відповідно до рекомендацій ВООЗ та Європейського товариства кардіологів (2003). Усім хворим здійснювали комплексне обстеження відповідно до наказів МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. та № 128 від 2007 р. протягом перших трьох днів від початку надходження до стаціонара.

Усі хворі отримували базисну терапію ІХС, що включала антиагрегант (ацетилсаліцилову кислоту), статин (аторвастатин), β -адреноблокатор (бісопролол), інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (еналаприл або лізиноприл) або блокатор рецепторів ангіотензину II (лозартан), та, за необхідністю, короткодіючі нітрати. Після отримання інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнти були рандомізовані на 2 групи. До основної ввійшли 30 хворих, яким додатково до базисної терапії призначали препарат екзогенного L-аргініну («Тивортін») 4,2% – 100 мл; ТМ «Юрія-фарм») шляхом в/в інфузії протягом 5 днів із наступним переходом на пероральне застосування «Тивортину аспартату» по 5 мл тричі на добу протягом 4 тижнів. Групу порівняння становили 30 осіб, які отримували лише базисну терапію.

Як кінцеві клінічні крапки розцінювались усі фатальні та нефатальні атеротромботичні події, включаючи раптову коронарну смерть, а також випадки порушень ритму та провідності, декомпенсацію серцевої недостатності та госпіталізацію з приводу однієї або декількох названих вище причин протягом 1 року від моменту включення хворого в дослідження.

На базі навчального медико-лабораторного центру (начальник – д-р мед. наук, професор А. В. Абрамов) визначали рівні високочутливого С-реактивного протеїну (вЧС-РП), неоптерину, асоційованого з вагітністю плазмовеї протеїну А (PAPP-A) та кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) за допомогою ELISA-TEST (enzyme immunoassay) з використанням стандартних наборів реактивів фірм «Biomerica», «IBL International», «DRG Diagnostics» і «Biomedica» відповідно до інструкцій, що додавались до набору, за безпосередньою участю автора.

Статистичне опрацювання даних здійснювали за допомогою пакета програм «Statistica 6.0». (StatSoft Inc., № AXRX712D833214FAN5) за загальноприйнятою методикою. Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Shapiro–Wilk (W). Оскільки розподіл даних відрізнявся від нормального, для порівняння показників у двох незалежних вибірках використовували U-критерій Mann–Whitney, у двох

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих, яких обстежили

| Показник, одиниці вимірювання | Група порівняння, n=30 | Основна група, n=30 |
|---------------------------------------|------------------------|----------------------|
| Стать чоловіча (абс./%) | 17 (56,67 %) | 17 (56,67 %) |
| Медіана віку, роки | 72,00 (64,00; 75,00) | 72,50 (66,00; 75,00) |
| Перенесений інфаркт міокарда (абс./%) | 7 (23,33 %) | 6 (20,00 %) |
| Артеріальна гіпертензія (абс./%) | 24 (80,00 %) | 25 (83,33 %) |
| СН I ст. (абс./%) | 13 (43,33 %) | 12 (40 %) |
| СН II-A ст. (абс./%) | 17 (56,67 %) | 18 (60,00 %) |
| Цукровий діабет, тип 2 (абс./%) | 4 (13,33 %) | 6 (20,00 %) |
| Тютюнопаління (абс./%) | 3 (10,00 %) | 9 (30,00 %) |
| ІМТ, кг/м ² | 27,62 (25,35; 31,14) | 26,42 (24,21; 31,63) |
| Сатурація кисню, % | 96,00 (92,00; 98,00) | 96,00 (95,00; 98,00) |
| PSI/PORT, бали | 73,00 (62,00; 82,00) | 72,5 (64,00; 84,00) |

Таблиця 2. Частота виникнення несприятливих подій протягом 1 року спостереження у хворих на ІХС, які перенесли негоспітальну пневмонію, абс./%

| Кінцеві крапки | Група порівняння, n=30 | Основна група, n=30 | F | p |
|---------------------------------|------------------------|---------------------|---------|--------|
| Повторні госпіталізації, всього | 12 (40 %) | 3 (10 %) | 0,00873 | p<0,05 |
| Декомпенсація СН | 8 (26,67 %) | 1 (3,33 %) | 0,01381 | p<0,05 |
| Порушення ритму | 5 (16,67 %) | 2 (6,67 %) | 0,42381 | p>0,05 |
| Гострі атеротромботичні події | 4 (13,33 %) | 1 (3,33 %) | 0,20272 | p>0,05 |
| Серцево-судинна смертність | 1 (3,33 %) | 0 | 0,50000 | p>0,05 |

залежних вибірках – критерій Wilcoxon. Дані наведені у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Порівняння якісних показників виконували за допомогою критерію χ^2 із поправкою Йейтса та точного критерію Фішера (F). З метою оцінювання впливу додаткового призначення L-аргініну на клінічний перебіг ІХС розраховували відносний ризик (BP) із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Відмінності вважали вірогідними при $p<0,05$.

Результати та їх обговорення

Клінічна характеристика хворих наведена в таблиці 1. Групи хворих суттєво не відрізнялись одна від одної за статтю, віком, ступенем важкості пневмонії за шкалою PSI/PORT, основними факторами ризику ІХС, стадією серцевої недостатності та характером супутньої патології. У хворих основної групи дещо частіше зустрічалося тютюнопаління (9 (30%) проти 3 (10%)) та цукровий діабет (6 (20%) проти 4 (13,33%)) в анамнезі, але розбіжності не мали статистичної значущості ($\chi^2=2,604$ та $\chi^2=0,120$ відповідно; $df=1$; $p>0,05$).

Тривалість стаціонарного періоду лікування пацієнтів основної групи була вірогідно меншою: $14,7 \pm 1,02$ дня проти $17,53 \pm 1,49$ дня ($p<0,05$). Протягом 1 року спостереження в обох групах загалом кінцевих крапок досягли 15 (25,00%) пацієнтів (табл. 2), з них 14 (23,33%) пацієнтів потребували повторної госпіталізації, 1 (1,66%) пацієнт помер. У групі хворих, які отримували лікування L-аргініном, частота повторних госпіталізацій із приводу дестабілізації перебігу основного захворювання була вірогідно меншою: 3 (10%) випадки vs 12 (40%) випадків у групі порівняння ($F=0,00873$; $p<0,05$). За частотою аритмічних, атеротромботичних ускладнень і смертності протягом періоду спостереження групи хворих вірогідно не відрізнялись, водночас частота повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації серцевої недостатності у групі

Таблиця 3. Динаміка змін рівнів біомаркерів на тлі базисної терапії з додаванням екзогенного L-аргініну у хворих на ІХС, які перенесли негоспітальну пневмонію, Me (Q₂₅, Q₇₅)

| Показник, одиниці вимірювання | Група порівняння, n=30 | | Основна група, n=30 | |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| | на початку дослідження | через 1 місяць | на початку дослідження | через 1 місяць |
| вЧС-РП, мг/л | 7,00 (2,40; 9,00) | 5,00* (1,50; 6,50) | 7,00 (4,00; 10,00) | 3,00* (2,00; 5,00) |
| Неоптерин, мМоль/л | 13,44 (10,87; 32,15) | 10,63* (8,10; 14,19) | 14,00 (8,37; 22,64) | 8,88** (7,48; 15,64) |
| PAPP-A, мкг/мл | 0,42 (0,33; 0,58) | 0,40 (0,18; 0,51) | 0,42 (0,19; 0,48) | 0,27* (0,07; 0,31) |

*: вірогідність різниці показників у динаміці лікування порівняно з початковим вимірюванням (p<0,05); *: вірогідність різниці показників у динаміці лікування порівняно з хворими, які не отримували L-аргінин (p<0,05).

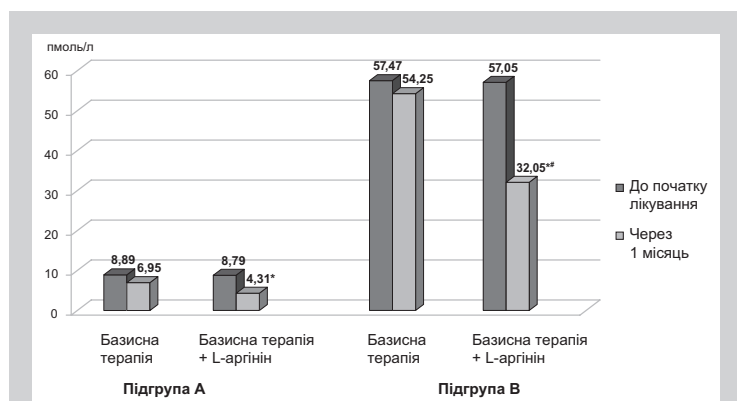


Рис. 1. Динаміка змін рівнів NT-проBNP (пмоль/л) у процесі лікування залежно від стадії ХСН.

*: вірогідність різниці показників у динаміці лікування порівняно з початковим вимірюванням (p<0,05); *: вірогідність різниці показників у динаміці лікування порівняно з хворими, які не отримували L-аргінин (p<0,05).

L-аргініну була вірогідно нижчою: 1 (3,33 %) випадок vs 8 (26,67 %) випадків (F=0,01381; p<0,05).

Включення до традиційної схеми лікування препарату екзогенного L-аргініну вірогідно зменшувало ризик повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації перебігу ІХС на 33 % (BP=0,250; 95 % ДІ 0,078–0,797; p<0,05), виявлене вірогідне зниження ризику декомпенсації серцевої недостатності на 87,51 % (BP=0,125; 95 % ДІ 0,017–0,939; p<0,05). Призначення екзогенного L-аргініну не впливало на виникнення атеротромботичних подій (BP=0,250; 95 % ДІ 0,030–2,108; p>0,05) та аритмічних ускладнень (BP=0,400; 95 % ДІ 0,084–1,903; p>0,05) у хворих на ІХС, які перенесли негоспітальну пневмонію.

Динаміка змін біомаркерів у пацієнтів у процесі лікування наведена в таблиці 3. Рівні більшості біомаркерів знижувались протягом періоду лікування в обох групах, але в пацієнтів, які отримували додаткове лікування екзогенним L-аргініном, спостерігали суттєвіше зниження концентрації біомаркерів від початкового рівня порівняно з групою хворих, які отримували лише базисну терапію.

Рівень інфламаторних маркерів (вЧС-РП, неоптерину) в пацієнтів основної групи вірогідно знизився. Так, у динаміці лікування концентрація вЧС-РП зменшилась на 57,14 %, тоді як у групі порівняння – на 28,57 % (p<0,05); рівень неоптерину в пацієнтів основної групи був вірогідно нижчим порівняно з початковим значенням на 36,57 % (p<0,05), а в пацієнтів групи порівняння – на 20,91 %. При цьому рівень неоптерину в пацієнтів основної групи через 1 місяць від початку терапії був вірогідно нижчим на

16,46 % (p<0,05) порівняно з пацієнтами, які отримували лише базисну терапію. Дані щодо позитивного впливу екзогенного L-аргініну на стан імунзапальної активації (за рівнями ФНП-α, ІЛ-2) отримані також у дослідженні М. М. Островського, О. І. Варунківа (2013), що збігається з нашими результатами [10].

Рівень PAPP-A, маркера, що показує стан ендотеліальної дисфункції та стабільності атеросклеротичної бляшки, в пацієнтів основної групи після лікування знизився на 35,71 % (p<0,05), тоді як у групі порівняння спостерігали лише тенденцію до його зниження – на 4,76 %. Позитивний вплив екзогенного L-аргініну на функціональний стан ендотелію у хворих з ІХС: стабільною стенокардією напружено доведено також іншими науковцями [11], що підтверджувалося зменшенням явищ оксидативного стресу. Оскільки PAPP-A – металопротеїназа з доведеною проатерогенною властивістю, котра експресується в нестабільних атеросклеротичних бляшках та асоційованому з ними позаклітинному матриксу [12], зниження його концентрації в нашому дослідженні свідчить про можливий позитивний вплив препарату не тільки на функцію ендотелію, а також на стабілізацію атеросклеротичної бляшки.

За даними закордонних і вітчизняних дослідників, рівень NT-proBNP корелює з важкістю серцевої недостатності та ризиком її декомпенсації, а також зі ступенем важкості НП за шкалою PSI/PORT [13]. З метою коректного аналізу динаміки рівня NT-proBNP кожну з груп лікування додатково поділили на дві підгрупи залежно від стадії хронічної серцевої недостатності (за Василевим-Стражеском): підгрупа А з ХСН I стадії та підгрупа В із ХСН II-A стадії (рис. 1).

Пацієнти підгрупи А, які одержували додаткове лікування L-аргініном, мали вірогідне зменшення рівня NT-proBNP на 50,97 % (p<0,05); у хворих, які отримували лише базисну терапію, цей показник знизився на 21,82 % порівняно з початковим рівнем, але відзначені зміни не мали статистичної вірогідності. У підгрупі В у динаміці лікування спостерігали зменшення концентрації NT-proBNP на 43,82 % (p<0,05), тоді як на тлі базисної терапії цей показник мав тільки тенденцію до зниження – на 5,61 %. Через місяць спостереження пацієнти підгрупи В основної групи мали вірогідно нижчий рівень NT-proBNP на 40,92 %, ніж хворі з групи порівняння (p<0,05); різниця в показниках підгрупи А не була вірогідною. Результат, що отримали, збігається з даними інших дослідників [9], згідно з якими додаткове призначення у схемі терапії стабільної ІХС сприяло чималому зниженню концентрації NT-proBNP порівняно з традиційною схемою лікування.

Отже, доведені позитивні ефекти екзогенного L-аргініну обґрунтовують доцільність його призначення пацієнтам з ІХС, які перенесли негоспітальну пневмонію.

Висновки

1. Додавання екзогенного L-аргініну до базисної терапії у хворих на ІХС: стенокардію напруження, які перенесли негоспітальну пневмонію, дає змогу скоротити терміни перебування хворих у стаціонарі, асоціюється зі сприятливішим перебігом захворювання внаслідок зменшення частоти повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації ІХС, кількості випадків декомпенсації хронічної серцевої недостатності, що підтверджується зниженням рівня NT-proBNP.

2. Під впливом базисної терапії з додаванням екзогенного L-аргініну спостерігається суттєве зниження рівнів вЧС-РП, неоптерину та PAPP-A, що свідчить про вплив

препарату на стан імунзапальної відповіді та ендотеліальної дисфункції у відзначеної категорії хворих.

Перспективи подальших досліджень передбачають вивчення впливу препарату екзогенного L-аргініну на структурно-функціональний стан серця.

Список літератури

- [1] Коваленко В.М. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах: посібник / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К., 2016. – 260 с.
- [2] Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2009–2015 рр. / М.І. Линник, О.П. Недоспасова, О.Р. Тарасенко та ін. – К.: Ліра-К, 2016. – 48 с.
- [3] Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies [Електронний ресурс] / V.F. Corrales-Medina, K.N. Suh, G. Rose et al. // *PLoS Medicine*. – 2011. – Vol. 8. – Is. 6. – Режим доступу: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001100>.
- [4] Griffin A.T. Risk factors for cardiovascular events in hospitalized patients with community-acquired pneumonia / A.T. Griffin, T.L. Wiemken, F.W. Arnold // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2013. – Т. 17. – №12. – e1125-e1129.
- [5] Михайловська Н.С. Клініко-патогенетична роль імунзапальних порушень та ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з гіпотиреозом / Н.С. Михайловська, Т.В. Олійник, Я.М. Михайловський // *Буковинський медичний вісник*. – 2015. – №1. – С. 227–231.
- [6] Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією / М.І. Лутай, В.В. Бугасенко, О.І. Моїсеєнко та ін // *Український кардіологічний журнал*. – 2011. – №4. – С. 96–107.
- [7] Бабушкіна А.В. L-аргінин с точки зрения доказательной медицины / А.В. Бабушкіна // *Український медичний часопис*. – 2009. – №6. – С. 43–48.
- [8] Кратковременный пероральный прием L-аргинина улучшает эндотелиальную функцию натошак при низких исходных значениях потокопосредованной вазодилатации: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований / Y. Bai, L. Sun, T. Yang et al. // *Український медичний вісник. Therapia*. – 2011. – №10. – С. 45–51.
- [9] Крайдашенко О.В. Эндотелиопосредованный 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.
- [10] Островський М.М. Вплив патогенетично-обґрунтованої медикаментозної терапії негоспітальної пневмонії на тлі ішемічної хвороби серця в осіб, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, на ендобронхіальні фактори неспецифічної резистентності та локальну імунну відповідь / М.М. Островський, О.І. Варунків // *Український пульмонологічний журнал*. – 2013. – №3. – С. 63–67.
- [11] Трещинская М.А. Антиэйджинговый эффект L-аргинина / М.А. Трещинская // *Медицина неотложных состояний*. – 2012. – №3. – С. 50–54.
- [12] Шевченко А.О. Лабораторная диагностика повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца: PAPP-A (обзор литературы) / А.О. Шевченко, Ю.С. Слесарева, О.П. Шевченко // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2011. – №5. – С. 3–10.
- [13] Biomarkers of Cardiac Dysfunction and Mortality from Community-Acquired Pneumonia in Adults / C.L. Chang, G.D. Mills, N.C. Karalus et al. // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8(5). – e62612.
- [4] Griffin, A., Wiemken, T., & Arnold, F. (2013). Risk factors for cardiovascular events in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases*, 17(12), e1125-e1129. doi: 10.1016/j.ijid.2013.07.005.
- [5] Mykhailovska, N. S., Oliinyk, T. V., & Mykhailovskiy, Y. M. (2015). *Kliniko-patogenetychna rol imunozapalnykh porushen ta endotelialnoyi dysfunktsii u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia, komorbidnu z gipotyreozyom* [Clinical and pathogenetic role of immunoinflammatory disorders and endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease comorbid with hypothyroidism (reference review)]. *Bukovynskiy medychniy visnyk*, 19 (1), 227–231. [in Ukrainian].
- [6] Lutai, M. I., Bugayenko, V. V., Moiseyenko, O. I., Mushtenko, L. O., & Slobodskiy, V. A. (2011). *Znachennia L-argininu v likuvanni khvorykh iz sertsevo-sudynnoi patolohiieiu* [Value of L-arginine in treatment patients with cardiovascular pathology]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 4, 96–107. [in Ukrainian].
- [7] Babushkina, A. (2009). L-arginin s tochki zreniya dokazatel'noj medicyny [L-arginine in terms of evidence based medicine]. *Ukrainskyi medychniy chasopys*, 6, 43–48. [in Ukrainian].
- [8] Bai, Y., Sun, L., Yang, T., Chen, J., & Hui, R. (2008). Kratkotremennyj peroral'nyj priem L-arginina uluchshaet e'ndotelial'nyu funkciyu natoshhak pri nizkikh iskhodnykh znacheniyakh potokoposredovanoj vazodilatacii: metaanaliz randomizirovanykh kontroliruemykh issledovaniy [Short-term oral administration of L-arginine improves endothelial function on the empty stomach at low initial values floro-mediated vasodilation: meta-analysis of randomized controlled trials]. *Ukrainskyi medychniy visnyk. Therapia*, 10, 45–51. [in Ukrainian].
- [9] Kraidashenko, O. V., & Shalmina, M. A. (2012). *E'ndotelijoposredovanyj e'fekt tivortina u bol'nykh s ishemicheskoy bolezn'yu serdca pozhilogo i starchyeskogo vozrasta* [Endothelium-derived atischemic effect of tivortin in elderly patients with ischemic heart disease]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 2, 2(93), 105–109. [in Ukrainian].
- [10] Ostrovskyy, M. M., & Varunkiv, O. I. (2013). *Vplyv patohenetychno-obhruntovanoi medykamentoznoi terapii nehospitalnoi pnevmonii na tli ishemichnoi khvoroby sertsia v osib, infikovanykh Chlamydia pneumoniae, na endobronkhialni faktory nespetsyficnoi rezystentnosti ta lokalnu immunu vidpovid* [The influence of pathogenetically substituted medicinal therapy of community-acquired pneumonia in combination with concomitant coronary artery disease in patients, infected by chlamydia pneumoniae, on endobronchial nonspecific resistance factors and local immune response]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, 3, 63–67. [in Ukrainian].
- [11] Treshchinskaya, M. A. (2012). Antie'jdzhingovyy e'fekt L-arginina [Anti-aging effect of L-arginine]. *Medicina neotlozhnykh sostoyaniy*, 3, 50–54. [in Russian].
- [12] Shevchenko, A. O., Slesareva, Yu. S., & Shevchenko, O. P. (2011). *Laboratnaya diagnostika povrezhdeniya ateroskleroticheskoy blyashki u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdca: PAPP-A (obzor literatury)* [Laboratory diagnosis of atherosclerotic plaque damage in patients with coronary heart disease: PAPP-A (a review of literature)]. *Klinicheskaya laboratnaya diagnostika*, 5, 3–10. [in Russian].
- [13] Chang, C., Mills, G., Karalus, N., Jennings, L., Laing, R., Murdoch, D., et al. (2013). Biomarkers of Cardiac Dysfunction and Mortality from Community-Acquired Pneumonia in Adults. *PLoS ONE*, 8(5), e62612. doi: 10.1371/journal.pone.0062612.

Відомості про автора:

Кулинич Т. О., асистент каф. загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Кулинич Т. О., ассистент каф. общей практики – семейной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Kulynych T. O., assistant at the Department of General Practice – Family Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 01.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 15.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 27.12.2016