

DOI 10.31718/2077-1096.19.3.27

УДК 616.12-005.4-085

Ждан В.М., Хайменова Г.С., Бабаніна М.Ю., Катеренчук О.І., Волченко Г.В.

ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

В роботі висвітлена частота поєднання ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворювання легень, і зроблено висновок, що існує досить значний прошарок хворих, а саме 25,9%, з поєднаною патологією органів дихання і серцево-судинної. На базі терапевтичного відділення Полтавської центральної районної клінічної лікарні було обстежено 97 пацієнтів (84 чоловіків і 13 жінок) з поєднанням хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця: стабільна стенокардія функціонального класу II ст., які були госпіталізовані у зв'язку із загостренням респіраторної патології. Вони були розділені на 2 групи. Пацієнти 1 групи (51 осіб) отримували тільки базисну терапію (β 2-агоністи, антихолінергічні препарати, метилксантини, інгаляційні глюкокортикоїди, інгібітори фосфодіестерази-4). Пацієнтам 2 групи (46 осіб), крім базисної терапії, додатково призначали L-аргінін («Тівомакс») у вигляді 4,2% розчину 100 мл внутрішньовенно 1 раз на добу протягом 10 днів. В результаті проведеного лікування була виявлена позитивна динаміка регресу клінічних проявів загострення хронічного обструктивного захворювання легень в обох досліджуваних групах. Однак, у другій групі обстежуваних, які отримують на тлі базисної терапії L-аргінін, клінічні показники, показники функції зовнішнього дихання та толерантності до навантаження, показники кардіогемодинаміки значно ($p < 0,05$) покращилися, порівняно з контрольною групою. Були зроблені висновки, що включення L-аргініну в комплексне лікування хворим із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень і супутньою ішемічною хворобою серця підвищує ефективність терапії респіраторної патології та покращує кардіогемодинаміку. Додавання L-аргініну в комплексну терапію хворим ХОЗЛ в поєднанні з ішемічною хворобою серця призводить до статистично значимого поліпшення клініко-інструментальних показників, що обумовлено антиагрегантною, антиагрегантною, цитопротекторною і вазодилаторною дією, дезінтоксикаційною активністю L-аргініну («Тівомакс»), є безпечним препаратом, що дозволяє підвищити ефективність лікування.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, коморбидність, L-аргініну.

Стаття є частиною науково-дослідної роботи: «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних захворювань при патології внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів». № держреєстрації 0118 У 004461

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – лідируючі причини смертності в усьому світі. За прогнозами, до 2020 р 1-е місце серед причин смертності в світі як і раніше буде залишатися за ІХС, а ХОЗЛ переміститься на 3-є місце [1]. Таким чином, ІХС та ХОЗЛ представляють важливу соціальну проблему. Часто в клінічній практиці у одних і тих же хворих зустрічається їх поєднання. У середній і старшій вікових групах число хворих з поєднанням цих захворювань становить 60% [2]. Найбільш значимі причини цього – висока поширеність цих захворювань у осіб середнього і літнього віку і такий вагомий фактор ризику як паління. Існує пряма кореляція залежності між курінням і розвитком хронічних захворювань органів дихання, курінням і атеросклерозом коронарних артерій. Значущим чинником ризику розвитку і прогресування гострої коронарної патології є загострення ХОЗЛ, що може бути пов'язано з посиленням гіпоксемії і метаболічних порушень [3]. У хворих на ХОЗЛ незалежно від наявності або відсутності ІХС погіршення бронхіальної прохідності сприяє збільшенню частоти серцевих скорочень, підвищенню ектопічної активності міокарда, а при поєднанні ХОЗЛ і ІХС, крім цього, посилюються вже наявні ішемічні зміни в міокарді.

При наявності захворювань бронхолегеневої системи, внаслідок дихальної гіпоксемії, активу-

ється переокисне окислення ліпідів (ПОЛ), що лежить в основі розвитку атеросклерозу. За рахунок ПОЛ страждає ендотелій не тільки судин, але і бронхіального дерева. За рахунок ПОЛ виконується безліч важливих метаболічних процесів і обмін білків, жирів і вуглеводів, на тлі запального процесу інтенсивніше активуються протеолітичні ферменти і індуються цитокінами реакції. Як наслідок цих процесів відбувається підвищення викиду прозапальних цитокінів (С - протеїну, ФНП- α , ІЛ-1, 6, 8), активація системної запальної відповіді і дезорганізація основної речовини сполучної тканини, про що свідчать підвищені рівні глікозаміногліканів, гіалуронідази, фруктозозовмісних ферментів [4]. На тлі окисного стресу відбувається стимуляція наднирників з викидом в кров адреналіну і, як наслідок, вазоконстрикція, збільшення об'єму циркулюючої крові, загального периферичного опору судин і підвищення артеріального тиску, в результаті активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, сумарно ведуть до розвитку ІХС. При патології легень в умовах системного запалення, в тканинах індуються процеси атеросклерозу. На тлі тривалого поточного патологічного процесу в легенях з перебудовою бронхіального дерева по типу фіброзу, розвитку емфіземи, поступово формується гіпертензія малого кола кровообігу, з гіпертрофією правого шлуночка

(легеневе серце). Дихальна гіпоксія, збільшена перед- і після навантаження (основа ІХС) також сприяють гіпертрофії і формуванню сполучнотканинного кардіосклерозу лівого шлуночка з обтяженням перебігу ХОЗЛ і ІХС. Зниження насосної функції серця – умова для тканинної гіперфузії з гіпоксією змішаного ґенезу (дихальна, циркуляторна, гістотоксична). Так замикається порочне коло реакцій, що ведуть до активації прозапальних процесів імунної системи [5].

Ендотелій є складною метаболічною системою і активним функціонуючим органом регуляції судинного тону та інших фізіологічних процесів. Розслаблення судин відбувається внаслідок вивільнення ендотеліального фактору релаксації (ЕФР). Відкриттям в вивченні ендотелію стало визначення хімічної природи ЕФР - оксиду азоту (NO). Більшість вазорегулюючих речовин діє на судинну стінку за допомогою універсального механізму – синтезу ендотелієм NO, який утворюється за допомогою ферменту NO-синтази з L-аргініну. NO пригнічує експресію прозапальних медіаторів судинної стінки. Важлива його участь в придушенні адгезії і агрегації тромбоцитів шляхом підвищення в них рівня цГМФ. Таким чином, NO має низку позитивних ефектів (вазодилатація, зниження клітинної проліферації, зменшення активації і адгезії лейкоцитів до ендотелію, придушення стимуляторів проліферації і міграції міоцитів судинної стінки), використання яких може бути корисним в лікуванні хворих як ХОЗЛ так і ІХС. Оксид азоту є одним з найважливіших медіаторів дихальної системи, сприяє контролю за агрегаційною здатністю елементів крові і регулювання скорочувальної здатності міокарда [6,7].

L-аргінін – амінокислота, яка відноситься до класу умовно незамінних амінокислот і є активним і різностороннім клітинним регулятором життєво важливих функцій організму. L-аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах, забезпечує вазодилатацію. Ця незамінна амінокислота – регулятор судинного тону, зменшує адгезію лейкоцитів і тромбоцитів, запобігає утворенню і розвитку атеросклеротичної бляшки, позитивно впливає на стан хворих з хронічною гіпоксією на тлі обструктивного захворювання легень, зменшує показники легеневої гемодинаміки, має антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, захисну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, і мембранодеполяризує дію [8].

Мета дослідження

Визначити частоту поєднання ІХС та ХОЗЛ, їх взаємовплив на тяжкість перебігу і подальша розробка стратегії лікування хворих з цією поєднаною патологією. Вивчення клінічної ефектив-

ності застосування L-аргініну («Тівомакс») на показники гемодинаміки у хворих на ХОЗЛ із супутньою ІХС.

Матеріал і методи дослідження

З метою визначення частоти і поширеності ІХС у хворих на ХОЗЛ, були проаналізовані історії хвороб людей, які лікувалися з приводу ХОЗЛ в спеціалізованому пульмонологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського, за період з січня 2018 по лютий 2019 року. Всього за один рік було виявлено 184 хворих з поєднаними захворюваннями серця і органів дихання, серед них чоловіків 69,0%, а жінок – 31,0%. У структурі всіх хворих, які лікувалися за період, що аналізується, це становить 25,9%. Середній вік чоловіків становив $75 \pm 6,8\%$, жінок $68,0 \pm 9,6\%$.

Отже, було встановлено, що існує досить значний прошарок хворих, а саме 25,9%, з поєднаною патологією органів дихання і серцево-судинної системи (з приводу якої ці хворі не спостерігалися і не лікувалися).

На базі терапевтичного відділення Полтавської центральної районної клінічної лікарні нами було обстежено 97 пацієнтів (84 чоловіків і 13 жінок) з поєднанням ХОЗЛ та ІХС: стабільна стенокардія ФК II ст., які були госпіталізовані у зв'язку з загостренням респіраторної патології. Всі пацієнти мали клінічно інструментально підтверджену середню ступінь тяжкості ХОЗЛ і другий функціональний клас стабільної стенокардії напруги. Діагноз ХОЗЛ виставлявся відповідно до рекомендацій Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD2018) на підставі клінічних ознак (кашель, задишка), даних анамнезу, загального клінічного обстеження, рентгенографії органів грудної порожнини, визначення параметрів ФЗД (в першу чергу показників об'єму форсованого видиху за 1 сек. (ОФВ1), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ), максимальної об'ємної швидкості 25-75 (МОС 25-75), а також їх оборотності після інгаляції 400 мкг сальбутамолу), спірометрія проводилася на початку лікування і через 10-12 днів.

Діагноз ІХС: стабільної стенокардії II ФК був верифікованим на підставі даних анамнезу та інструментальних методів дослідження (електрокардіограми (ЕКГ), ЕхоКГ, холтеровського моніторингу ЕКГ), 6 хвилинного тесту.

Хворі були розділені на 2 групи. Пацієнти першої групи (51 осіб) отримували тільки базисну терапію (β_2 -агоністи, антихолінергічні препарати, метилксантини, інгалаційні глюкокортикоїди, інгібітори фосфодіестерази-4 (ФДЕ 4, рофлуміласт)). Пацієнтам другої групи (46 осіб), крім базисної терапії, додатково призначали L-аргінін («Тівомакс») у вигляді 4,2% розчину 100 мл внутрішньовенно 1 раз на добупротягом 10 днів. Характеристика хворих, які брали участь в дослідженні, представлена в таблиці 1.

Таблиця 1
Клінічна характеристика хворих (M±m)

Показник	1 група	2 група
Кількість пацієнтів	51	46
Вік, років	56,2 ± 4,7	58,8 ± 6,2
Чоловіки / жінки	44/7	46/4
Куріння, пачко-років	33,3 ± 10,5	31,2 ± 11,2
Тривалість ХОЗЛ, років	12,1 ± 5,5	11,0 ± 5,0
Тривалість ІХС, років	10,3 ± 5,3	10,7 ± 5,4

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням t-критерію Стьюдента і Хі-квадрату. Використовувалися як параметричні, так і непараметричні показники в досліджуваних групах хворих. Імовірність похибки різниці підраховувалася за методом t-критерію Стьюдента для параметричних даних, для непараметричних – Хі-квадрат.

Отримані результати та їх обговорення. В результаті проведеного лікування була виявлена позитивна динаміка регресу клінічних проявів загострення ХОЗЛ в обох досліджуваних групах

через 10-12 днів терапії. Однак, у другій групі обстежуваних, які отримують на тлі базисної терапії L-аргінін, такі симптоми як задишка і кашель відзначалися значно (p<0,05) менше, ніж у контрольній групі, 68,6% пацієнтів 1 групи і 67,4% 2-й при надходженні до стаціонару вказували на обмеження фізичної активності, але після лікування скарг на обмеження її в обох групах було значно менше. Однак, достовірних відмінностей за цим показником в групах порівняння до і після лікування не було виявлено.

Таблиця 2
Основні показники функції зовнішнього дихання та толерантності до навантаження до і після лікування

Показник	1 група		2 група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ОФВ1 (%)	52,1 ± 1,7	63,2 ± 3,1 *	53,8 ± 1,9	71,3 ± 2,8 **
ОФВ1 / ФЖЕЛ (%)	48,9 ± 2,4	66,7 ± 3,6 *	49,1 ± 1,9	69,1 ± 3,1 **
6 MWD (м)	239,3 ± 26,1	321,4 ± 28,1 **	261,3 ± 21,3	345,4 ± 24,2 *

Примітка: * p - <0,5; ** p - <0,001.

Основною характеристикою ХОЗЛ є обмеження повітряного потоку, обумовлене малооборотною обструкцією дихальних шляхів, наростаючою тривалою захворювання. Ефективність запропонованої терапії в порівняльному аспекті оцінювали по динаміці інтегральних показників ОФВ1, ОФВ1 / ФЖЕЛ. Так, на 10 день лікування ОФВ1 і ОФВ1 / ФЖЕЛ у пацієнтів, додатково отримували L-аргінін, були достовірно більше, ніж у групі порівняння.

Істотних змін зазнали і показники кардіогемодинаміки. На тлі лікування середня частота серцевих скорочень у обох групах істотно зменшилася. Так, у хворих, які отримували протокольну терапію ЧСС знизилася на 19,7% за 1 хв., тоді як у хворих, які отримували додатково L-аргінін – на 12,0% за 1 хв. (26,8%, p<0,001). Значно знизилася також середні величини систолічного артеріального тиску і діастолічного АТ в обох групах. Так, у хворих, які отримували додаткову терапію у вигляді L-аргініну САТ знизився з 160,0 ± 4,21 до 132,0 ± 3,1 мм рт. ст. (p<0,05). Аналіз показників гемодинаміки свідчать про поліпшення скорочувальної здатності міокарда лівого шлуночка серця. Так, включення в лікувальний комплекс L-аргініну сприяло істотному зростанню фракції викиду на 8,2% (p<0,05), тоді як у хворих, які отримували тільки протокольну терапію, ФВ зросла на 1,3%. Слід зазначити, що кінцево-діастолічний індекс, який у пацієнтів був нижче, ніж в першій групі (p<0,05), під впливом лікування дещо збільшився. Такі ж закономірності між групами спостерігали за ударному індексу, судинний опір було істотно нижче в групі хворих, які додатково отримували L-аргінін, де ПСС зни-

зилося з 46,3 ± 0,77 до 34,2 ± 0,89 (p<0,05), у порівнянні з першою групою, де відповідні показники становили до лікування 43,5 ± 0,8 і 37,7 ± 0,82 (p<0,05) після лікування (таб. 2).

За період дослідження побічних дій, у хворих приймають L-аргінін («Тівормакс») відзначено не було.

Висновки

1. Включення L-аргініну в комплексне лікування хворим із загостренням ХОЗЛ і супутньою ІХС підвищує ефективність терапії респіраторної патології.

2. Застосування L-аргініну сприяє поліпшенню кардіогемодинамічних показників у хворих з поєднаною патологією ХОЗЛ і ІХС.

3. Додавання L-аргініну в комплексну терапію хворим ХОЗЛ в поєднанні з ІХС призводить до статистично значимого поліпшення клініко-інструментальних показників, що обумовлено антигіпоксичним, антиагрегантним, мембраностабілізуючим, цитопротекторними, антиоксидантним, антирадикальним і вазоділататорним ефектом, дезінтоксикаційною активністю L- аргініну, що дозволяє підвищити ефективність лікування.

4. L-аргінін («Тівормакс») можна рекомендувати для лікування загострень ХОЗЛ у хворих з супутньою ІХС, і є безпечним препаратом.

Література

- Zhdan VM, Potiazhenko MM, Sokoliuk NL, Khaimenova HS. Vykorystannia statyniv pry komorbidnii patolohii u praktytsi simeinoho likaria [The use of statins in comorbid pathology in the practice of a family physician]. Simeina medytsyna.2015;3(59):145-47. (Ukrainian).
- Potiazhenko MM, Liulka NO, Dubrovinska TV, Khaimenova HS, Teslenko YuV. Suchasni metody likuvannia ishemichnoi khvoroby sertsia [Modern methods of treating ischemic heart disease]. Poltava: TOV «Firma «Tekhservis».2016. 103p. (Ukrainian).

3. Vertkyn AL, Khovasova NA. Komorbidnist – nova patolohiia. Tekhnolohii yii profilaktyky ta likuvannia [Comorbid is a new pathology. Technologies of its prevention and treatment]. Arkhiv vnutrishnoi medytsyny.2013;4:12.(Ukrainian).
4. Bova A.A. KhOZL ta IKhS: pidkhody do likuvannia poiednanoi patolohii [COPD and coronary heart disease: approaches to the treatment of combined pathology]. Klinichna medytsyna.2009;2:8-12. (Ukrainian).
5. Chuchalyn AH. Khronichna obstruktyvna khvoroba lehen: Prakt. rukovodstvo dlia likariv [Chronic obstructive pulmonary disease: Pract. guide for doctors]. Druhe vyd. 2014;55:26-9. (Russian).
6. Zhdan VM, Dotsenko VI, Kitura YeM, Babanina Mlu, Kitura EM, Volchenko HV, Tkachenko MV, Shylkina LM. Aktualni pytannia kardiolohii v praktytsi simeinoho likaria [Topical issues of cardiology in the practice of a family doctor]. Poltava:UMSA, 2019. Available from: http://www.umsa.edu.ua/kafhome/kaf_simmed/kaf_simmed_cd01.html.
7. Zhdan VM, Khaimenova HS, Babanina Mlu, Volchenko HV, Ivanytskyi IV. Sovremennyi podhod k terapii komorbidnoy patologii [The modern approach to the treatment of comorbid pathology]. Current Issues of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy.2019;19(66):12-5.(Ukrainian).
8. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Andriantsitohaina R. Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols. FreeRadic. Res. 2016; 40:1054-65.

Реферат

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ждан В.Н., Хайменова Г.С., Бабанина М.Ю., Катеринчук А.И., Волченко Г.В.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, L-аргинина.

В работе освещена частота сочетания ишемической болезни сердца и хронического обструктивно-го заболевания легких, и сделан вывод, что существует достаточно значительная прослойка больных, а именно 25,9%, с сочетанной патологией органов дыхания и сердечнососудистой системы. На базе терапевтического отделения Полтавской центральной районной клинической больницы было обследовано 97 пациентов (84 мужчины и 13 женщин) с сочетанием хронического обструктивного заболевания легких и ишемической болезни сердца: стабильная стенокардия ФК II ст., которые были госпитализированы в связи с обострением респираторной патологии. Они были разделены на 2 группы. Пациенты 1 группы (51 человек) получали только базисную терапию (β 2-агонисты, антихолинэргические препараты, метилксантины, ингаляционные глюкокортикостероиды, ингибиторы фосфодиэстеразы-4). Пациентам 2 группы (46 человек), кроме базисной терапии, дополнительно назначали L-аргинин («Тивомакс») в виде 4,2% раствора 100 мл внутривенно 1 раз в сутки в течение 10 дней. В результате проведенного лечения была выявлена положительная динамика регресса клинических проявлений обострения хронического обструктивного заболевания легких в обеих исследуемых группах. Однако, во второй группе обследуемых, которые получают на фоне базисной терапии L-аргинин, клинические показатели, показатели функции внешнего дыхания и толерантности к нагрузке, показатели кардиогемодинамики значительно ($p < 0,05$) улучшились по сравнению с контрольной группой. Были сделаны выводы, что включение L-аргинина в комплексное лечение больным с обострением хронического обструктивного заболевания легких и сопутствующей ишемической болезни сердца повышает эффективность терапии респираторной патологии и улучшает кардиогемодинамику. Добавление L-аргинина в комплексную терапию больным хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с ишемической болезнью сердца приводит к статистически значимому улучшению клинико-инструментальных показателей, что обусловлено антигипоксическим, антиагрегантным, цитопротекторным и вазодилаторным действием, дезинтоксикационной активностью L-аргинина («Тивомакс»), является безопасным препаратом, что позволяет повысить эффективность лечения.

Summary

DETERMINING THE EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE

Zhdan V.N., Khaimenova H.S., Babanina M.Yu., Katerinchuk A.I., Volchenko G.V.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, comorbidity, L-arginine.

The frequency of the combination of coronary heart disease (CHD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is highlighted in the work, and it is concluded that there is a fairly significant stratum of patients, namely 25,9%, with combined pathology of the respiratory system and cardiovascular. On the basis of the therapeutic department of the Poltava central regional clinical hospital, 97 patients (84 men and 13 women) with a combination of COPD and CHD were examined: stable angina pectoris, grade II, which were hospitalized due to exacerbation of respiratory pathology. They were divided into 2 groups. Group 1 patients (51 people) received only basic therapy (β 2-agonists, anticholinergics, methylxanthines, inhaled glucocorticosteroids, phosphodiesterase-4 inhibitors). In addition to basic therapy, patients of the 2nd group (46 people) were additionally prescribed L-arginine («Tivomax») in the form of a 4,2% solution of 100 ml intravenously once a day for 10 days. As a result of the treatment, a positive dynamics of the regression of clinical manifestations of acute exacerbation of COPD was revealed in both study groups. However, in the second group of subjects who receive L-arginine on the basis of basic therapy, clinical indicators, indicators of the function of external respiration and exercise tolerance, indicators of cardiohemodynamics significantly ($p < 0,05$) improved compared with the control group. It was concluded that the inclusion of L-arginine in the complex treatment of patients with exacerbation of COPD and concomitant CHD increases the effectiveness of the treatment of respiratory pathology and improves cardiodynamics. The addition of L-arginine to complex therapy for patients with COPD in combination with CHD leads to a statistically significant improvement in clinical and instrumental parameters, which is due to the antihypoxic, antiplatelet, cytoprotective and vasodilatory effects, detoxification activity of L-arginine («Tivomax»), which is safe improves the effectiveness of treatment.