

УДК 616.12 – 005.4 + 616.61 – 002.2 – 08

М. М. Потяженко, Н. О. Люлька, Н. Л. Соколюк, Г. С. Хайменова, С. О. Гасвський
ВДІЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ НИРОК У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Мета роботи – оцінити ефективність застосування L-аргініну в корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ХХН II і III стадії у поєднанні з ІХС та вплив цієї терапії на рівень добової протеїнурії. Обстежено 25 хворих на ХХН II і III ст. у поєднанні з ІХС. Хворих було розподілено на 2 групи: 1-ша (n=13) – пацієнти, яким у комплекс нефропротекторної терапії було включено L-аргінін (Тівортін) у вигляді 4,2% розчину в кількості 100 мл, який вводили внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу; 2-га (n=12) – пацієнти, яким не призначався L-аргінін. У динаміці лікування встановлено, що додавання до базисної антигіпертензивної, ренопротекторної терапії L-аргініну для внутрішньовенного введення сприяло покращенню функції ендотелію судин на 56,6% за показником ЕЗВД та зменшенню рівня добової протеїнурії на 28,9%.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, ішемічна хвороба серця, ендотеліальна дисфункція, L-аргінін.

Робота є фрагментом НДР «Запальний, ішемічний, больовий синдром у хворих на ішемічну хворобу серця: тригери, роль супутньої патології, механізми, критерії діагностики, лікування» 0112U003122.

У ряді досліджень було показано, що до значного погіршення прогнозу при серцево-судинній патології призводять підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові та зниження швидкості клуб очкової фільтрації (ШКФ) [4]. Доведено, що ХХН може маніфестувати або зниженням клубочкової фільтрації, або мікроальбумінурією і є незалежним чинником ризику кардіоваскулярних захворювань [5]. Існує кілька пояснень цьому факту. З одного боку, вважається, що ХХН призводить до системного пошкодження ендотелію судин, з іншого – що захворювання нирок маніфестує тільки при вже розвиненому системному пошкодженні судин [3].

Згідно з сучасними тенденціями, ендотеліальна дисфункція (ЕД) є ключовим компонентом кардіоваскулярних ускладнень. Ендотелій бере участь у запальних реакціях і аутоімунних процесах, забезпечує динамічну рівновагу між вазодилатуючими і вазоконстрикторними чинниками, впливає на судинну проникливість. При тривалій дії різних ушкоджувальних чинників (гіпоксія, інтоксикація, запалення, гемодинамічне перевантаження) відбувається поступове виснаження компенсаторної «дилатуючої» здібності судин, у зв'язку з чим у відповідь на звичайні стимули ендотелій відповідає вазоконстрикцією та проліферацією. У нормальному ж стані у відповідь на стимули в ендотеліальних клітинах посилюється синтез речовин, що викликають розслаблення гладком'язових клітин судинної стінки. В першу чергу, це оксид азоту (NO) і його дериванти. Неабияку роль в ініціації і розгортанні ЕД відіграють порушення в системі продукції оксиду азоту. Основним субстратом для синтезу NO в організмі є L-аргінін (умовно незамінна амінокислота), яка була вперше виявлена у 1886 р. [1]. У хворих на ХХН порушення в системі L-аргінін/NO характеризується зниженням синтезу NO внаслідок дефіциту субстрату для NO та підвищенням концентрації ендогенного інгібітора NO – асиметричного диметиларгініну (АДМА). Окрім цього, у хворих на ХХН знижена біодоступність NO внаслідок оксидативного стресу [2].

Посилення продукції та вивільнення NO, викликане L-аргініном, може діяти як антиоксидант та сприяти покращенню ендотеліальної функції у хворих на ХХН. Результати багатьох досліджень останніх років засвідчують можливості ефективного та безпечного застосування L-аргініну як активного донатора NO в клінічній практиці [2].

Метою роботи було оцінювання ефективності застосування L-аргініну в корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ХХН II і III стадії (ШКФ 89–30 мл/хв) у поєднанні з ІХС та вплив комплексної терапії на рівні добової протеїнурії.

Матеріал та методи дослідження. Проведено динамічне спостереження та лікування 25 хворих (чоловіків – 9, жінок – 16) у віці від 26 до 67 років (в середньому – 54,7 (8,7) ± 2,3 років) на ХХН II і III стадії у поєднанні з ІХС (стабільна стенокардія напруги, 1–3 ФК). Всі хворі дали добровільну згоду на участь у дослідженні й знаходились під динамічним спостереженням у нефрологічному центрі обласної клінічної лікарні ім. М. В. Скліфосовського, м. Полтава. Діагноз ХХН та стадію захворювання встановлювали згідно з класифікацією, прийнятою Національним з'їздом нефрологів України (Харків, 2005). Тривалість ІХС склала 6,42±4,3 років, а ХХН – 10,63±3,7 років. Діагноз ІХС встановлювали згідно з Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006

р. ШКФ в обстежених хворих у середньому становила $55,63 (11,2) \pm 2,16$ мл/хв $\times 1,73$ м². Всі пацієнти характеризувалися наявністю підвищення рівня артеріального тиску (АТ). Під час спостереження усі пацієнти дотримувалися протокольної анти ішемічної, гіполіпідемічної та артигіпертензивної терапії з використанням нітратів, іАПФ, сартанів, β -блокаторів, антагоністів кальцію, діуретиків. Хворим призначалась супутня терапія, спрямована на корекцію анемії (препарати заліза, vit B12 та фолієва кислота), водно-електролітних порушень.

При проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на протоколи діагностики та лікування, затвержені Наказом МОЗ України № 593 від 02.12.2004 р., Рекомендацією Європейського товариства нефрологів з діагностики та лікування ХХН, Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. Критеріями включення були: наявність ХХН II і III стадії у поєднанні з ІХС, згода хворого. Критеріями виключення з дослідження вважалися: наявність гострих чи загострення хронічних захворювань печінки (вірусні гепатити, підвищення рівнів ферментів печінки (АЛТ, АСТ) більш ніж у 3 рази); вагітність або лактація; відмова пацієнта.

Хворих було розподілено на 2 групи: 1-ша (n=13) – пацієнти, яким у комплекс нефропротекторної терапії було включено L-аргінін (Тівортін) у вигляді 4,2% розчину в кількості 100 мл, який вводили в/в крапельно 1 раз на добу; 2-га (n=12) – пацієнти, яким не призначався L-аргінін. У вихідному стані пацієнти 1-ї та 2-ї груп були співставними за показниками ендотелій залежної вазодилатації (ЕЗВД), статтю, віком, рівнями систолічного та діастолічного АТ, ЧСС та рівнем добової протеїнурії. Тривалість лікування становила 14 днів (час перебування хворого у стаціонарі). Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб, які були співставленні за статтю та віком.

Для вирішення мети дослідження всім хворим визначали об'єктивні та суб'єктивні ознаки, притаманні ХХН та ІХС, проводили збір анамнестичних даних, фізикальне обстеження та лабораторно-інструментальні методи на початку та наприкінці дослідження (ЕКГ, клінічне дослідження крові, сечі, визначали рівень добової протеїнурії); біохімічне дослідження крові: рівень креатиніну, сечовини, білка та альбуміну крові, застосовували формулу Кокрофта-Голта для визначення рівня ШКФ; оцінювали рівень АТ, ЧСС. Оцінювали функцію ендотелію судин за допомогою визначення ендотеліязалежної вазодилатації (апарат «GE Ultrasound Vivid3») за стандартною методикою згідно з D. Selermajer. Переносимість препарату оцінювали на підставі суб'єктивних відчуттів пацієнта, оцінки лабораторних показників, рівня ШКФ, частоти виникнення побічних реакцій. Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням ліцензійної програми STATISTICA 6.1.

Результати дослідження та їх обговорення. При вивченні функції ендотелію судин у початковому стані порушення ЕЗВД відмічалось у більшості хворих на ХХН II і III ст. у поєднанні з ІХС – 23 (92,0%) хворих. Серед пацієнтів контрольної групи порушень ЕЗВД не зафіксовано в жодного з пацієнтів. Показник ЕЗВД ($5,1 (2,3) \pm 1,2\%$) у хворих на ХХН II і III ст. у поєднанні з ІХС достовірно відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи ($13,3 (4,7) \pm 2,7$) ($p < 0,01$). При цьому вазоконстрикція та відсутність динаміки ЕЗВД при пробі з реактивною гіперемією були зафіксовані у 5 хворих на ХХН II і III ст. у поєднанні з ІХС: парадоксальна вазоконстрикція ($ЕЗВД < 0$) у 2 (8%), відсутня динаміка показників ЕЗВД під час проби з реактивною гіперемією ($ЕЗВД = 0$) відповідно у 3 (12%) хворих. Зниження ЕЗВД корелювало зі зменшенням ШКФ ($r = 0,3331$, $p = 0,0158$) та рівнем добової протеїнурії ($r = 0,5234$, $p = 0,0106$). Включення в терапію L-аргініну зумовило поліпшення як суб'єктивних, так і об'єктивних показників у обстежених хворих. ЕД за показником ЕЗВД спостерігалась у 13 (100%) хворих 1-ї групи та у 10 (83,3%) хворих 2-ї групи. Парадоксальна вазоконстрикція ($ЕЗВД < 0$) відмічалась у 2 (15,4%) хворих 1-ї групи та в жодного хворого 2-ї групи. Відсутня динаміка показників ЕЗВД ($ЕЗВД = 0$) спостерігалась у 1 (76,9%) хворого 1-ї групи та у 2 (16,7%) хворих 2-ї групи. У динаміці спостереження парадоксальна вазоконстрикція під впливом комплексного лікування була купована, досягнуто нормалізації ендотеліальної функції в 1-й групі у 8 (61,5%) пацієнтів, у цілому по групі показник ЕЗВД покращився на 64,8% ($p < 0,05$) при середньому показникові – $8,9 (3,4) \pm 1,42$ в порівнянні з початковим станом. У 2-ї групі – нормалізувалася у 5 (41,7%) пацієнтів, в цілому по групі – на 28,1% ($p < 0,05$), середній показник становив – $7,3 (3,2) \pm 1,28$. Застосування L-аргініну достовірно покращило ендотеліальну функцію судин: ЕЗВД зросла на 56,6% у 1-й групі у порівнянні з показником ЕЗВД у хворих 2-ї ($W = 0,4587$, $p < 0,05$).

Серед обстежених хворих ДП мала місце у 25 (100%) хворих та достовірно відрізнялася від показників контрольної групи. ДП до 0,5 г/добу мала місце у 9 (36%) хворих, від 0,5 до 3,49 г/добу – у 16 (64%) хворих на ХХН II і III ст. у поєднанні з ІХС. Рівень добової протеїнурії у хворих 1-ї та 2-ї груп у вихідному стані достовірно не відрізнявся. Аналіз зменшення рівня ДП наприкінці дослідження по групах показав його зменшення на 72,8% ($p < 0,05$) серед хворих 1-ї

групи та на 51,7% ($p < 0,05$) серед хворих 2-ї групи. Таким чином, додавання до базисної терапії L-аргініну привело до більш суттєвого зниження добової протеїнурії – на 28,9% ($p < 0,05$). У всіх групах спостерігалася позитивна динаміка впливу терапії на рівень АТ і ЧСС. Істотних відмінностей у групах спостереження між впливом стандартної терапії і терапії з включенням L-аргініну на величину АТ і ЧСС не спостерігалось.

Побічних ефектів при використанні препарату відзначено не було. В дослідженні в порівнянні з початковим станом рівні АЛТ, АСТ, білірубін не змінилися на фоні лікування L-аргініном, що свідчить про добру переносимість запропонованої комплексної терапії. Також було відзначено, що використання в комплексній терапії L-аргініну при поєднаній патології серця і нирок призводить до покращення клінічно-функціонального класу стабільної стенокардії напруги у 10 хворих (40%), так у 3 пацієнтів ФК II перейшов в I, а 7, відповідно, ФК III в ФК II. Використання L-аргініну (Тівортін) у вигляді 4,2% розчину в кількості 100 мл, який вводили внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу в комплексній терапії хворих із хронічним захворюванням нирок II і III ст. впродовж 14 днів, дозволяє посилити клінічний ефект і має добру переносимість.

Висновки

1. Включення L-аргініну, як активного донатора синтезу NO, протягом 14 днів у комплексну терапію хворих на ХХН II і III ст. у поєднанні з ІХС дозволяє підвищити клінічну ефективність лікування за рахунок суттєвого покращення функціонального стану ендотелію.
2. Використання L-аргініну на тлі базисної антигіпертензивної та ренопротективної терапії сприяло вірогідному покращенню функції ендотелію судин на 56,6% за показником ЕЗВД та зменшенню рівня добової протеїнурії на 28,9%. L-аргінін є безпечним при застосуванні у хворих на ХХН II і III ст. у поєднанні з ІХС, не має побічних ефектів.

Перспектива подальших досліджень. Враховуючи позитивну динаміку перебігу хвороб при прийому Тівортину за показниками стану ендотелію та клінічної картини в перспективі плануємо дослідити дані показники після місячного прийому Тівортину перорально в дозі 1 д. л. два рази на добу.

Список літератури

1. Babushkina A. V. L-arginin s točki zrenija dokazatel'noj mediciny / A. V. Babushkina // Ukr. med. Chasopis. – 2009. – № 6(74). – S. 43–48.
2. Topchij I. I. Soderzhanie cirkulirujushhijh kletok jendotelija, VE-kadgerina i stabil'nyh metabolitov oksida azota u bol'nyh NBP i GB v dinamike lechenija s primeneniem L-arginina / I. I. Topchij, A. N. Kirichenko, E. N. Shhenjavskaja [i dr.] // Simejna medicina. – 2010. – № 3. – S. 35–39.
4. Drexler H. Endothelial dysfunction in human disease / H. Drexler, B. Hornig // J. ĩil. Cell. Cardiol.-2009. -№31. R. 50–60.
5. MacGregor M. Chronic kidney disease: evolving strategies for detection and management of impaired renal function / M. MacGregor, D. Boag, A. Innes // Q. J. Med. - 2011. – № 99. – R. 365–375.
7. Weiner D. Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Pooled Analysis of Community-Based Studies / D. Weiner [et al.] // J. Soc. Nephrol. – 2009. – № 15. – R. 1307–1315.

Реферати

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ L-АРГИНИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Потязенко М. М., Люлька Н. А., Соколюк Н. Л., Хайменова Г. С., Гаевский С. А.

Цель работы – оценить эффективность использования L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХБП II и III стадии в сочетании с ИБС и влияние данной терапии на уровень суточной протеинурии. Обследовано 25 пациентов с ХБП II и III ст. в сочетании с ИБС. Больные были распределены на 2 группы: 1-я (n=13) – пациенты, которым в комплекс нефропротекторной терапии был включен L-аргинин в виде 4,2% раствора в количестве 100 мл, который вводили внутривенно капельно 1 раз в день; 2-я (n=12) – пациенты, которые получали только нефропротекторную терапию. В динамике лечения установлено, что добавление к базисной антигипертензивной терапии L-аргинина для внутривенного введения способствовало улучшению функции эндотелия сосудов на 56,6% по показателю ЭЗВД и уменьшению уровня суточной протеинурии на 28,9%.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, L-аргинин.

USE OF THE L-ARGININE IN A COMPLEX OF THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN COMBINATION WITH CORONARY HEART DISEASE

Potyazhenko M.M., Cradle N.A., Sokolyuk N.L., Haymenova G.S., Gajewski S.A.

The aim of our study was to estimate the efficiency of L-arginine during the corrections of endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease (CKD) II and III stages in combination with coronary heart disease (CHD) and influence of the treatment on the level of a daily proteinuria. 25 patients with CKD II and III stages in a combination with CHD were divided into 2 groups. The first group – 13 patients who received solution L-arginine 4,2% - 100 ml once a day in a complex of basic nephroprotector therapy. The second group – 12 patients who received only nephroprotector therapy. The research demonstrates that addition to basic antihypertensive therapy of sol. L-arginine for intravenous introduction promote function improvement of endothelia functions of vessels for 56,6% and reduction of level of a daily proteinuria by 28,9%.

Key words: chronic kidney disease, chronic heart disease, endothelial dysfunction, L-arginine.