

УДК: 616.61-036: 546.172.6-03

ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙНОЇ ФОРМИ L-АРГІНІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ НИРОК II І III СТУПЕНЯ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Курята О.В., Фролова Є.О.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра госпітальної терапії № 1 та нефропатології, м. Дніпропетровськ

Резюме. 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.

У ряді досліджень було показано, що до значного погіршення прогнозу при серцево-судинній патології призводять підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові та зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [5, 6]. Доведено, що ХХН як самостійне захворювання маніфестує або зниженням клубочкової фільтрації, або мікроальбумінурією і є незалежним чинником ризику кардіоваскулярних захворювань [7]. 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 розвинутому системному пошкодженні судин [3,4].

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 [4]. 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 [6]. Неабияку роль в ініціації і розгортанні ЕД відіграють порушення в системі 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 NOS та підвищенням концентрації ендогенного інгібітора NOS – 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].

Таким чином, метою нашого дослідження було оцінити ефективність 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 цієї терапії на рівні добової протеїнурії.

МАТЕРІАЛИ 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 відділенні обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечнікова,

м. Дніпропетровськ. Діагноз ХХН та стадію захворювання встановлювали згідно з класифікацією, прийнятою Національним з'їздом нефрологів України (Харків, 2005). Тривалість ІХС складала – $6,42 \pm 4,3$ років, а ХХН – $10,63 \pm 3,7$ 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 базової антигіпертензивної терапії з використанням іАПФ, сартанів, в-блокаторів, антагоністів кальцію, діуретиків, гіполіпідемічної терапії, що не змінювалася протягом усього терміну. Хворим також була призначена супутня терапія, спрямована на корекцію анемії (препарати заліза, віт В₁₂ та фолієва кислота), водно-електролітних порушень, ацетилсаліцилова кислота. При проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на протоколи діагностики та лікування, затверджені 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 ЕЗВД, статтю, віком, рівнями систолічного та діастолічного АТ, ЧСС та рівнем добової протеїнурії (табл. 1). Тривалість лікування становила 14 днів (час перебування хворого у стаціонарі). Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб, які були співставними за статтю та віком.

Таблиця 1

Зміна інструментальних та лабораторних показників у хворих на ХХН II і III ст. у поєднанні з ІХС при додатковому використанні в лікуванні L-аргініну

Показник	1 група (n = 13), M (Sd)±m		2 група (n = 12), M (Sd)±m		Контрольна група (n=10) початковий стан
	початковий стан	наприкінці лікування	початковий стан	наприкінці лікування	
ЕЗВД, %	5,4 (3,2)±1,08**	8,9 (3,4) ±1,42*	5,7 (3,1) ±1,12**	7,3 (3,2)±1,28 *	13,3 (4,7)±2,7
САТ, мм рт.ст.	154,8 (25,2)±8,7**	135,4(13,2) ±6,5*	152,7(23,6) ±7,4**	134,2(15,3) ±6,1*	127,1 (10) ±5,2
ДАТ, мм рт.ст.	92,5 (8,8) ±1,56**	84,1 (7,6) ±1,42*	92,7 (9,0) ±1,54**	84,5 (8,7) ±1,47*	74,3(6,7) ±1,07
ЧСС	80,4 (10,0) ±1,77	78,1 (9,6) ±1,65	82,1 (10,1) ±1,79	77,2 (9,2) ±1,56	80,1 (9,1)±1,46
Добова протеїнурія, г/добу	1,36 (0,56)±0,02**	0,37 (0,06)±0,03*	1,47 (0,68)±0,45**	0,71 (0,2) ±0,24	0,12 (0,02)±0,04
ШКФ, мл/хв	54,4 (17,6) ±3,1**	60,3 (20,1)±4,6	55,1 (18,1) ± 3,5**	58,41(19,8) ±4,8	112,4(27,1) ±5,6
Креатинін, мкмоль/л	206,3 (37,3) ±10,3**	189,3 (45,9) ± 9,2	204,3 (29,3) ± 9,4**	196,5 (47,8) ± 9,4	77,5 (12,7)±9,1
АЛТ, од/л	18,5 (4,8) ± 0,85	20,0 (5,1) ± 0,87	18,7 (4,8) ± 0,81	19,7 (4,9) ± 0,78	18,2 (3,8) ± 0,61
АСТ, од/л	21,7 (5,0) ± 0,87	23 (5,2) ± 0,98	22,0 (5,1) ±0,90	22 (5,0) ± 0,85	20,0 (4,7) ± 0,67
Білірубінін, мкмоль/л	13,7 (2,3) ± 0,34	14,2 (2,5) ± 0,27	13,9 (2,1) ± 0,18	14,5 (1,9) ± 0,22	15,3 (2,6) ± 0,24

* – достовірність відмінностей на початку та наприкінці дослідження $p < 0,05$; ** достовірність у порівнянні з контрольною групою $p < 0,05$.

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. Celermajer. 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. Визначали середні значення (M), стандартне

відхилення (Sd), стандартну похибку середньої величини (m). Для порівняння показників у двох незалежних групах використовували U-критерій Манна-Уїтні та критерій Вілкоксона (W) для порівняння двох залежних груп. Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, відбувалася за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Р. Spearman – r. Статистично значущі відмінності результатів досліджень визначали при рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні функції ендотелію судин у початковому стані порушення ЕЗВД відмічалася 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 спостерігалася у 13 (100%) хворих 1-ї групи та у 10 (83,3%) хворих 2-ї групи. Парадоксальна вазоконстрикція (ЕЗВД < 0) відмічалася у 2 (15,4%) хворих 1-ї групи та в жодного хворого 2-ї групи. Відсутня динаміка показників ЕЗВД (ЕЗВД = 0) спостерігалася у 1 (76,9%) хворого 1-ї групи та у 2 (16,7%) хворих 2-ї групи. У динаміці спостереження парадоксальна вазоконстрикція під впливом 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 (табл. 1). 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 (табл. 1). 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 спостерігалася (табл. 1). Значних побічних ефектів при використанні препарату відзначено не було. Наприкінці дослідження в порівнянні з початковим станом рівні АЛТ, АСТ, білірубину не зазнали значних змін на фоні лікування з використанням L-аргініну, що свідчить про добру переносимість терапії (табл. 1). Також нами відзначено, що використання в комплексній терапії при сполученій патології серця і нирок L-аргініну сприяло покращенню функціонального класу стенокардії напруження у 10 хворих (40%): у 3 пацієнтів 2 ФК перейшов в 1, а 7, відповідно, в 2 ФК.

Таким чином, 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. Використання L-аргініну (Тівортін) протягом 14 днів у комплексній терапії хворих на ХХН II і III ст. у поєднанні з ІХС дозволяє одержати додаткові позитивні ефекти у поліпшенні функціонального стану ендотелію судин і динаміці протеїнурії на тлі покращення функціонального класу стенокардії напруження.

2. Використання L-аргініну для внутрішньовенного введення на тлі базисної гіпотензивної та ренопротективної терапії сприяло покращенню функції ендотелію судин на 56,6% за показником ЕЗВД та зменшенню рівня добової протеїнурії на 28,9%.

3. L-аргінін є безпечним при застосуванні у хворих на ХХН II і III ст. у поєднанні з ІХС. Він не спричиняє суттєвих побічних ефектів, що потребують змін добової дози або припинення лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины. Укр. мед. Часопис 2009; 6(74): 43–48.
2. Топчий И.И., Кириченко А.Н., Щенявская Е.Н. и соавт. Содержание циркулирующих клеток эндотелия, VE-кадгерина и стабильных метаболитов оксида азота у больных ХБП и ГБ в динамике лечения с применением L-аргинина. Семейна медицина 2010; 3: 35–39.
3. Clausen P., Jensen J.S., Jensen G. et al. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. Circulation 200; 103: 1869–1874.
4. Drexler H., Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease. J. ïl. Cell. Cardiol. 1999; 31: 50–60.
5. MacGregor M., Boag D., Innes A. Chronic kidney disease: evolving strategies for detection and management of impaired renal function. Q. J. Med. 2006; 99: 365–375.
6. Rongen G.A., Smits P., Thien T. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxid. Physiology, pathophysiology and clinical implications. Neth. J. Med. 1994; 44: 26–35.
7. Weiner D. et al. Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Pooled Analysis of Community-Based Studies. J. Am. Soc. Nephrol. 2004; 15: 1307–1315.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНФУЗИОННОЙ ФОРМЫ L-АРГИНИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК II И III СТЕПЕНИ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Курята А.В., Фролова Е.А.

Резюме. 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 (Тивортин, «Юрия-Фарм») 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 SOLUTION L-ARGININE IN A COMPLEX OF THERAPY AT PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE II AND III STAGE IN A COMBINATION WITH CHRONIC HEART DISEASE

Kuryata O., Frolova I.

Summary. The aim of our study was to estimate the efficiency of L-arginine at corrections of endothelial dysfunction at patients with chronic kidney disease (CKD) II and III stages in a combination with chronic 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 (Sol. Tivortini, «Yury-Farm») 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%.

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

Адреса для листування:

Фролова Євгенія Олександрівна

К. мед. н., асистент кафедри госпітальної терапії № 1

та профпатології Дніпропетровської медичної академії МОЗ України

49044, м. Дніпропетровськ, вул. Держинського, 9

Тел. (067) 779-46-29 (23)

E-mail: dr_frolova81@mail.ru