

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ТИВОРТИНУ ТА ТИВОРТИНУ АСПАРТАТУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ II–III ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ

Кулик А.В.

Черкаська обласна лікарня, відділення кардіології

Резюме. При проведенні спостереження відзначається значна ефективність та добра переносимість тивортину (аргініну гідрохлорид) 4,2% розчину для інфузій (Юрія-Фарм) та тивортину аспартату (Юрія-Фарм). За умови використання базисної терапії ІХС (антагоністи кальцію, антитромбоцитарні препарати), але беручи до уваги малу кількість пацієнтів та малий період спостереження, а також значний потенціал препарату, дане питання потребує подальшого дослідження.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, L-аргініну гідрохлорид, тивортін, пацієнт.

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

На сьогоднішній день ішемічна хвороба серця залишається однією з основних причин смерті у людей працездатного віку. І хоча за останні роки досягнуто значних успіхів у лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця, смертність від ускладнень ІХС, у тому числі і в Черкаській області, залишається високою.

Хоча доцільність метаболічної терапії при ІХС є предметом дискусії у зв'язку з відсутністю доведеного позитивного впливу метаболічної терапії на кінцеві точки в багатоцентричних рандомізованих дослідженнях, у нашій країні залишається велика популярність використання метаболічної терапії в якості доповнення до стандартної.

Серед численних представників метаболічної терапії увагу привертає L-аргінін – субстрат для синтезу окису азоту (Wisek W.J., 1986; Wu G., Morris S.M. Jr., 1998; Boger R.H., 2007). Доведено роль окису азоту у підтримці судинного гомеостазу, що зводиться до регуляції судинного тонуусу, проліферації та апоптозу і регуляції окисних процесів. Більша частина L-аргініну, що потрапляє з їжею, утилізується в орнітиновому циклі в печінці, а інша частина використовується як субстрат для синтезу NO. Ендогенний аргінін в організмі утворюється із білка, хоча й не відіграє важливої ролі в регуляції гомеостазу у здорової дорослої людини (Wisek W.J., 1986; Wu G., Morris S.M.Jr., 1998; Boger R.H., 2007). Окис азоту є потужним периферичним вазодилататором, що проявляється релаксацією кровеносних судин мозку, сітківки ока, серця, легень, нирок, кишківника, серцевого м'яза за рахунок ендотеліязалежної вазодилатації. Тому дефіцит NO призводить до ендотеліальної дисфункції, що було відкрито ще в 1980 р. R.F.Furchgott і J.V.Zavadski. Ендотеліальна дисфункція в наш час є основною ланкою у формуванні артеріальної гіпертензії. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця основною причиною зменшення ендотеліязалежної вазодилатації є гіперхолестеринемія, тому що призводить до апоптозу ендотеліоцитів та дефіциту окису азоту (Мовчан Е.А. 2007).

Внутрішньоклітинна концентрація L-аргініну значно вища в порівнянні із плазмою крові або позаклітинною рідиною, але доведено, що позаклітинний L-аргінін може швидко захоплюватись ендотеліальними клітинами для синтезу окису азоту (Boger R.H., 2007).

Посилення продукції та вивільнення окису азоту, що викликане аргініном, може діяти як антиоксидант і сприяти покращенню ендотеліальної функції у хворих з гіперхолестеринемією, що було продемонстровано у подвійному сліпому дослідженні А.Ж. Maxwell та співавторів у 2000 р. У 2004 р. А.Jablecka та співавтори обстежили 32 пацієнти з атеросклеротичними ураженнями периферійних артерій II та III стадій по Fontaine, виявили суттєве підвищення рівня NO та загального антиоксидантного статусу при використанні аргініну 2 або 4 грами на добу протягом 28 днів. У 2008 р. Т. Lauer та співавтори показали збільшення мінімального діаметра просвіту стенозованої судини в стенозованому сегменті з 0.98 ± 0.06 до 1.14 ± 0.07 мм ($p = 0.05$) без дії на інші сегменти у пацієнтів з ІХС при використанні інфузії 150 мкмоль/хв L-аргініну кровотік збільшився на $24 \pm 3\%$. Ефективність використання 15 г/добу L-аргініну в 2000 р. довів А.Н. Созикін та співавтори у пацієнтів із стабільною стенокардією I–II ФК і Pallosi та співавтори в 2004 р. у пацієнтів із мікросудинною стенокардією. Таким чином, результати досліджень доводять можливість ефективного та безпечного використання L-аргініну як активного донатора оксиду азоту у хворих на ішемічну хворобу та артеріальну гіпертензію.

Нашою метою було визначити ефективність та безпечність використання тивортину (Юрія-Фарм) (аргініну гідрохлорид) – 4,2% розчину для інфузій та тивортину аспартату – перорального розчину (комбіна-

ція аргініну й аспарагінової кислоти) в комплексній терапії хворих на стабільну стенокардію II–III функціонального класу. Було обстежено 42 хворих – чоловіків та жінок віком від 46 до 86 років, яким був установленний діагноз ішемічної хвороби серця не менше 3 років. 21% (9 хворих) мали в анамнезі перенесений інфаркт міокарда (не менше 6 місяців тому) або операції переваскуляризації (не менше 1 року тому), 67% (28 хворих) мали обтяжений спадковий анамнез; 86% (36 хворих) мали шкідливі звички: паління до 10 цигарок на день; 62% (26 хворих) мали збільшення маси тіла (ІМТ більше 30) або ожиріння I ст. Усім пацієнтам були призначені стандартна терапія антиагрегантами, б-блокаторами, антагоністи кальцію, статини та нітрогліцерин для купірування нападів стенокардії. Всім пацієнтам були надані дієтичні рекомендації, а також рекомендації щодо модифікації способу життя та відмови від шкідливих звичок. Всі пацієнти приймали тивортин 4,2% 100 мл/добу внутрішньовенно, краплинно зі швидкістю 10 крапель/хв. Перші 10 хвилин і далі 30 крапель/хв протягом 7 днів, з наступним переходом на пероральний прийом аргініну аспартату 15мл (по 5 мл 3 рази на день) до 28 днів.

Критерієм оцінки ефективності було збільшення тривалості фізичного навантаження при проведенні ВЕМ по протоколу R. Bruce в кінці лікування, зменшення кількості нападів стенокардії та зменшення кількості таблеток нітрогліцерину для зняття нападів, зменшення епізодів ішемії за даними добового моніторингування ЕКГ по Холтеру. Також пацієнти заповнювали опитувальник якості життя SAQ (Seattle Angina Questionnaire) на початку та в кінці спостереження. Опитувальник складається з 19 питань щодо стану випробуваного, які поділяються на 5 шкал, що оцінюють найбільш важливі аспекти ІХС: шкала обмежень фізичних навантажень PL (Physical limitation), шкала стабільності нападів AS (Angina stability), шкала частоти нападів AF (Angina frequency), шкала задоволеності лікуванням TS (Treatment satisfaction), шкала ставлення до хвороби DP (Disease perception).

Шкалою обмежень фізичних навантажень відповідають перші 9 питань опитувальника. Шкалою стабільності нападів відповідає одне 10 питання опитувальника. Шкалою частоти нападів відповідають 11 і 12 питання опитувальника. Шкалою задоволеності лікуванням відповідають 13–16 питання опитувальника. Нарешті, шкалою ставлення до хвороби відповідають 17–19 питання опитувальника. Опитувальник заповнюється самостійно пацієнтом, який відзначає відповідні його стану відповіді навпроти кожного питання в таблиці.

За даним динаміки середньої кількості нападів стенокардії та кількості таблеток нітрогліцерину за тиждень, було виявлено прогресивне зменшення починаючи з 3-го дня лікування. У кінці спостереження кількість нападів стенокардії, що потребували прийому нітрогліцерину, зменшилась на 52% на 4 тижні лікування. У 26 пацієнтів (62%) кількість нападів стенокардії зменшилась більше ніж на 50%, у 38% зменшилась менше ніж на 50%.

Тривалість фізичного навантаження по ВЕМ відрізнялася на початку та в кінці лікування. Так, вихідний показник був $7,34 \pm 2,84$ хв, а на 28 ± 2 дні лікування становив $9,86 \pm 3,17$ хв. Тобто тривалість фізичного навантаження збільшилась на 34%. Потужність навантаження також збільшилась з $97,54 \pm 33,66$ до $110,17 \pm 33,86$, тобто на 13 відсотків.

Оцінка ефективності лікування, за даними добового моніторингування ЕКГ по Холтеру. Вихідний показник загальної кількості епізодів ішемії міокарда за добу на початку лікування становив $4,58 \pm 6,45$, сумарна тривалість епізодів ішемії за добу становила $48,55 \pm 68,14$. В кінці лікування загальна кількість епізодів ішемії міокарда за добу становила $2,54 \pm 4,45$, сумарна тривалість епізодів ішемії за добу становила $40,55 \pm 58,14$. Таким чином, загальна кількість епізодів ішемії міокарда за добу зменшилась на 44%, а сумарна тривалість епізодів ішемії за добу зменшилась на 16%.

Під час спостереження побічних реакцій або поганої переносимості препаратів тивортину (аргініну гідрохлорид) 4,2% розчину для інфузій та тивортину аспартату не відзначалося.

При оцінці якості життя по опитувальнику SAQ відзначалося зменшення кількості балів по всім 5 шкалам PL, AS, AF, TS, DP.

Таким чином, при проведенні спостереження відзначається значна ефективність та добра переносимість тивортину (аргініну гідрохлорид) 4,2% розчину для інфузій (Юрія-Фарм) та тивортину аспартаті (Юрія-Фарм) за умови використання базисної терапії ІХС (статини, інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, антитромбоцитарні препарати), але, беручи до уваги малу кількість пацієнтів та малий період спостереження, а також значний потенціал препарату, дане питання потребує подальшого дослідження.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТИВОРТИНА И ТИВОРТИНА АСПАРТАТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ II–III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

Кулик А.В.

Резюме. При проведении наблюдения отмечается значительная эффективность и хорошая переносимость Тивортина (аргинина гидрохлорид) 4,2 % раствора для инфузий (Юрия-Фарм) и Тивортина Аспартата (Юрия-Фарм) при условии использования базисной терапии ИБС (статины, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, антиагрегационные препараты), но, принимая во внимание малое количество пациентов и малый период наблюдения, а также значительный потенциал препарата, данный вопрос нуждается в дальнейшем исследовании.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, L-аргинина гидрохлорид, тивортин, пациент.

EXPERIENCE OF ADMINISTRATION OF TIVORTIN AND TIVORTYN ASPARTATE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH STABLE ANGINA II-III FUNCTIONAL CLASS

Kulik A.V.

Summary. During realization a supervision is marked considerable efficiency and good bearableness of TIVORTIN (L-arginine aminoacid) of a 4,2 % solution for infusion and TIVORTIN ASPARTAT subject to condition the use of base therapy of ischemic heart trouble (antagonists of calcium, antithrombocyte preparations), but having regard to a few of patients and small period of supervision, and also considerable potential of preparation, this question needs further research.

Keywords: ischemic heart trouble, L-arginine aminoacid, Tivortin, patient.

Адреса для листування:

Кулик Анна Володимирівна, лікар-кардіолог Черкаської обласної лікарні
18009, м. Черкаси, вул. Менделєєва, 3
Тел. (097) 942-17-91