

УДК 616.131-005.755-085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.1457>Целуйко В.Й.¹, Яковлева Л.М.¹, Сухова С.М.², Радченко О.В.¹¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна² КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради, м. Харків, Україна

Чинники, що пов'язані з відновленням функції правого шлуночка хворих із тромбоемболією легеневої артерії при короткотривалому спостереженні

Резюме. *Мета роботи* — дослідити можливий вплив препарату тіворель на покращення функції правого шлуночка у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА). *Матеріали та методи.* Дослідження проведено в період з 1 вересня 2019 р. по 31 грудня 2020 р. на базі КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради. До аналізу було включено 59 хворих на тромбоемболію легеневої артерії, (середній вік — $66,34 \pm 13,48$ року) з наявною дисфункцією правого шлуночка (ПШ). Із них пацієнтів високого ризику було 29 (49,2 %) та помірно високого ризику — 30 (50,8 %). Усі пацієнти з ТЕЛА отримували антикоагулянтну терапію згідно з рекомендаціями ESC 2019. Методом конвертів обстежені хворі були розподілені на дві групи. До I групи увійшло 29 пацієнтів, яким з першої по n'яту добу перебування у стаціонарі додатково до стандартної терапії призначали тіворель (42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину) 100 мл внутрішньовенно, виробництва компанії «Юрія-Фарм». У II групу увійшло 30 хворих, які отримували стандартну терапію щодо лікування ТЕЛА. *Результати.* За даними ЕхоКГ, в обох групах обстежених на ТЕЛА відбулися позитивні зміни показників, що свідчать про функцію ПШ: вірогідно зменшилися розмір та індекс об'єму правого передсердя (V ПП), розмір ПШ, а також середній тиск у легеневій артерії (Рсер ЛА), $p < 0,05$. До кінця періоду спостереження у I групі хворих, у яких розмір ПШ становив $< 3,0$ см, було 23 (79,3 %), що вірогідно більше, ніж у II групі — 17 (56,7 %), $p = 0,01$. *Висновки.* У 43,3 % хворих на ТЕЛА високого та помірно високого ризику через 14–21 день стандартної антикоагулянтної терапії за даними ЕхоКГ зберігаються зміни показників, що свідчать про дисфункцію ПШ. За даними мультиваріантного регресійного логістичного аналізу, незалежними чинниками, що пов'язані з відновленням функції ПШ у хворих на ТЕЛА високого та помірно високого ризику протягом 14–21 днів, є Рсер ЛА, розмір ПП та призначення до стандартної терапії інфузій препарату тіворель ($p < 0,05$).

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії; аргінін; короткотерміновий прогноз; антикоагулянтна терапія

Вступ

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) у структурі поширеності та смертності серцево-судинних захворювань займає третє місце після інфаркту міокарда та інсульту [1, 2]. П'ятирічне виживання і ризик розвитку хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії у цих хворих асоціюються з наявністю дисфункції правого

шлуночка (ПШ) і рівнем середнього систолічного тиску в легеневій артерії (Рсер ЛА) більше за 35 мм рт.ст. за даними ехокардіографічного обстеження (ЕхоКГ) на 6-й тиждень після поточного епізоду ТЕЛА [3].

Як провідні причини розвитку дисфункції ПШ при ТЕЛА розглядають не тільки зменшення ємкості русла легеневої артерії (ЛА) через механічну обтурацію

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Целуйко Віра Йосипівна, д.м.н., професор, заслужений діяч науки та техніки України, завідувачка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, майдан Свободи, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: viratseluyko@ukr.net, тел. +38 (057) 725-11-32.

For correspondence: Vira Tseluyko, MD, PhD, Professor, Honored leader of science and technics of Ukraine, Head of the Department of cardiology and functional diagnostics, medical faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: viratseluyko@ukr.net

Full list of authors information is available at the end of the article.

тромбоемболами, а також потужну вазоконстрикцію внаслідок ендотеліальної дисфункції у судинах мікроциркуляторного русла [4, 5]. Цей процес пов'язаний насамперед із надлишковим вивільненням тромбоксану А2 і серотоніну, а також суттєвим зниженням синтезу оксиду азоту (NO), який відіграє важливу роль у модуляції судинного тону та ремоделюванні легеневого кровообігу [6, 7]. На синтез і біодоступність NO негативно впливають асиметричний диметиларгінин (АДМА), який розглядається як потужний індуктор оксидативного стресу, що передбачає його участь у розвитку ендотеліальної дисфункції при серцево-судинних захворюваннях і легеневій гіпертензії [8]. Левокарнітин відіграє важливу роль у серцевому метаболізмі, а саме: прямо або опосередковано бере участь у більшості енергетичних процесів, його наявність обов'язкова для окислення жирних кислот, амінокислот, вуглеводів і кетонів тил. Встановлено, що дефіцит цієї сполуки безпосередньо пов'язаний із патогенезом різних індукованих кардіальних розладів: гострої та хронічної ішемії, декомпенсації серцевої діяльності, і дисфункції ПШ [9].

Таблиця 1. Загальна характеристика обстежених хворих на ТЕЛА (n = 59)

Показник	Значення
Середній вік, роки (M ± σ)	66,34 ± 13,48
Чоловіки, n (%)	30 (50,8)
Жінки, n (%)	29 (49,2)
Чинники ризику виникнення ВТЕ	
Попередня госпіталізація за 3 місяці, n (%)	5 (8,5)
Хронічна серцева або дихальна недостатність, n (%)	3 (5,1)
Злоякісна пухлина, n (%)	12 (20,3)
Венозний тромбоз або емболія в анамнезі, n (%)	9 (15,3)
Тромбофілія, n (%)	1 (1,7)
Ліжковий режим > 3 днів, n (%)	6 (10,2)
Травма або оперативне втручання за 3 місяці, n (%)	3 (5,1)
Похилий вік*, n (%)	37 (62,7)
Варикозне розширення вен, n (%)	37 (62,7)
Ожиріння**, n (%)	15 (25,4)
Супутня патологія	
Ішемічна хвороба серця, n (%)	18 (30,5)
Гіпертонічна хвороба, n (%)	45 (76,3)
Цукровий діабет, n (%)	6 (10,2)
Ризик ТЕЛА	
Високий, n (%)	29 (49,2)
Помірно високий, n (%)	30 (50,8)

Примітки: тут і в табл. 2: ВТЕ — венозний тромбоемболізм; * — старше за 60 років; ** — індекс маси тіла > 30 кг/м².

З огляду на це перспективним є дослідження можливостей використання препаратів аргініну та левокарнітину щодо відновлення функції правого шлуночка у хворих на гостру ТЕЛА.

Метою нашої роботи було дослідити можливий вплив препарату тіворель на покращення функції правого шлуночка у хворих на гостру ТЕЛА.

Матеріали та методи

До попереднього аналізу включено 187 хворих, які послідовно були госпіталізовані до КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради з 1 вересня 2019 року по 31 грудня 2020 року з діагнозом «гостра ТЕЛА», що була верифікована за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангиографії легневих артерій (МКТ-ангіографія ЛА) [9].

Перед включенням в дослідження пацієнти були поінформовані щодо мети, завдання, методів обстеження, надали письмову інформовану згоду відповідно до Гельсінської декларації та чинного законодавства України щодо питання біоетики медичних досліджень (наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2008 р. «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики»).

Окрім загальноклінічного обстеження, хворим проводили стратифікацію раннього ризику смерті від ТЕЛА, для цього всім пацієнтам, крім високого ризику, розраховували індекс тяжкості легеневої емболії (PESI) [10]. Для подальшого аналізу було відібрано 59 хворих на ТЕЛА (середній вік — 66,34 ± 13,48 року) з наявною дисфункцією ПШ. З них пацієнтів високого ризику було 29 (49,2 %) та помірно високого ризику — 30 (50,8 %). Загальна характеристика обстежених хворих наведена в табл. 1.

Критеріями виключення з дослідження були тяжкі ураження нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв), гіперкаліємія, використання спіронолактону або відомі алергічні реакції на аргінін або левокарнітин.

ЕхоКГ здійснювали на апараті Acuson X2000 (Siemens, Німеччина) з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,0 МГц за стандартним протоколом. Вимірювали розміри лівого (ЛП) та правого (ПП) передсердя, кінцевий систолічний (КСРЛШ) та діастолічний (КДРЛШ) розмір лівого шлуночка (ЛШ), фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном. Також оцінювали ознаки перевантаження ПШ, які визначали, як діаметр ПШ, більший за 3,0 см, в парастернальній позиції або співвідношення ПШ до ЛШ більш ніж 1; та/або наявність систолічного згладжування міжшлуночкової перегородки (МШП); та/або час прискорення менший ніж 90 мс, або градієнт тиску недостатності тристулкового клапана (ТК) більший за 30 мм рт.ст. за відсутності гіпертрофії ЛШ; та/або наявність ознаки «60/60» — час прискорення в ЛА менший за 60 мс, та градієнт тиску на ТК менший за 60, але більший 30 мм рт.ст.; та/або наявність ознаки Мак-Коннелла — норма- або гіперкінезія апікального сегмента ПШ за наявності гіпо- або

акінезії середніх і базальних сегментів ПШ, а також визначали індекс об'єму правого передсердя і Рсер ЛА за співвідношенням часу прискорення кровотоку в вихідному тракті ПШ до часу вигнання ПШ [10]. Діагностичну функцію ПШ за співвідношенням швидкості деформації в ранню та пізню діастолу (Е/А) [9]. Показники ЕхоКГ оцінювали на першу добу госпіталізації та на час виписки зі стаціонара (14-та — 21-ша доба).

Ультразвукове доплер-дослідження вен нижніх кінцівок проводили на апараті «S20Pro» (SonoScape, Китай) за стандартним протоколом. Оцінювали наявність тромботичних мас, їх рівень і характер розміщення у венах нижніх кінцівок [10].

МКТ-ангіографію ЛА проводили на комплексі SOMATOM Definition AS 64 (Siemens, Німеччина) за стандартним протоколом з використанням для внутрішньовенного контрастування томогексолу 350, 50 мл. Наявність ТЕЛА за даними МКТ-ангіографії ЛА визначали як знаходження дефектів контрастування, що частково та/або повністю перекривали просвіт хоча б однієї з гілок легеневої артерії. Проводили кількісну

оцінку розмірів легеневого стовбура та легених артерій і характеру поширеності ураження гілок легених артерій [11, 12].

Усі пацієнти з ТЕЛА отримували терапію згідно з рекомендаціями ESC 2019 [11]. Тромболітичну терапію (ТЛТ) провели 27 (93,1 %) пацієнтам з ТЕЛА високого ризику. З них у 12 (44,4 %) тромболітичним агентом була стрептокіназа, у 15 (55,6 %) застосували актилізе. Після проведення ТЛТ хворі отримували еноксапарин протягом 5 діб, потім призначали антикоагулянтну терапію: ривароксабан, апіксабан, дабігатран (за схемами згідно з рекомендаціями), варфарин (на тлі введення еноксапарину на другу добу після ТЛТ), або пацієнти продовжували отримувати еноксапарин.

Пацієнтам, яким не проводилася ТЛТ, згідно з рекомендаціями одразу призначали ривароксабан, або апіксабан, або дабігатран через 8 діб після введення еноксапарину, або варфарин на тлі введення еноксапарину у дозі 1 мг/кг двічі на добу до досягнення цільового значення міжнародного нормалізованого відношення [11].

Таблиця 2. Клініко-анамнестична характеристика обстежених груп хворих на ТЕЛА

Показник	I група (n = 29)	II група (n = 30)	P
Середній вік, роки (M ± σ)	65,69 ± 14,99	66,97 ± 12,07	0,719
Чоловіки, n (%)	13 (44,8)	17 (56,7)	0,363
Жінки, n (%)	16 (55,2)	13 (43,3)	
Чинники ризику розвитку ВТЕ			
Перелом шийки стегна або нижньої кінцівки у попередні 3 місяці, n (%)	0	1 (3,3)	0,517
Велика травма у попередні 3 місяці, n (%)	2 (6,9)	2 (6,7)	0,681
Венозний тромбоз або емболія в анамнезі, n (%)	5 (17,2)	4 (13,3)	0,478
Травма спинного мозку, n (%)	0	1 (3,3)	0,517
Хіміотерапія, n (%)	1 (3,4)	3 (10,0)	0,319
Хронічна дихальна недостатність, n (%)	1 (3,4)	2 (2,9)	0,513
Застійна серцева недостатність, n (%)	1 (3,4)	2 (2,9)	0,513
Злоякісна пухлина, n (%)	4 (13,8)	8 (26,7)	0,183
Тромбоз глибоких вен, n (%)	8 (27,6)	9 (30,0)	0,934
Варикозно розширені вени, n (%)	15 (51,7)	12 (40,0)	0,366
Тромбофілія, n (%)	0	1 (3,3)	0,517
Ожиріння, n (%)	8 (27,6)	7 (23,3)	0,939
Супутня патологія			
Гіпертонічна хвороба, n (%)	20 (68,9)	25 (83,3)	0,195
Ішемічна хвороба серця, n (%)	9 (31,0)	9 (30,0)	0,844
Цукровий діабет, n (%)	3 (10,3)	3 (10,0)	0,648
Ризик ТЕЛА			
Ризик високий, n (%)	13 (44,8)	16 (53,3)	0,514
Ризик помірно високий, n (%)	16 (55,2)	14 (46,7)	
Індекс PESI (для пацієнтів помірно високого ризику)			
Клас III, n (%)	5 (17,2)	4 (13,3)	0,596
Клас IV, n (%)	6 (20,7)	5 (16,7)	0,610
Клас V, n (%)	5 (17,2)	5 (16,7)	0,550

Методом конвертів обстежені хворі були розподілені на дві групи. До I групи ввійшло 29 пацієнтів, яким з першої по п'яту добу перебування у стаціонарі додатково до стандартної терапії призначали тіворель (42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину) виробництва компанії «Юрія-Фарм» за схемою: 100 мл готового розчину внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 10 крапель/хв протягом 10–15 хв з можливим подальшим збільшенням швидкості до 30 крапель/хв. У II групу ввійшло 30 хворих, які отримували стандартну терапію щодо лікування ТЕЛА.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета статистичних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2013. При нормальному розподілі кількісні ознаки були наведені у вигляді середнє \pm стандартне відхилення ($M \pm \sigma$), для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стюдента. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію χ^2 Пірсона. Використовували уні-

мультиваріантний логістичний регресійний аналіз для визначення показників, що є предикторами дисфункції правого шлуночка через 14–21 день терапії. Оцінювали β -коефіцієнт, стандартну помилку, відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал (ДІ) для кожного чинника.

Результати

Аналіз клініко-анамнестичних показників показав, що групи обстежених хворих на ТЕЛА були статистично порівнянними за віком, статтю, поширеністю чинників ризику венозного тромбоемболізму, наявністю супутньої патології (табл. 2). В обох групах однаковою була частка хворих високого та помірно високого ризику.

При аналізі результатів ЕхоКГ (табл. 3) під час включення в дослідження встановлено, що обидві групи обстежених хворих були статистично порівнянними за інструментальними показниками, в тому числі за Рсер в ЛА і показниками, що свідчать про наявну дис-

Таблиця 3. Показники ЕхоКГ в обстежених на ТЕЛА в динаміці лікування

Показник	I група (n = 29)			II група (n = 30)			
	До лікування	Після лікування	P_{1-2}	До лікування	Після лікування	P_{3-4}	P_{2-4}
	1	2		3	4		
ЛП, см	4,23 \pm 0,56	4,09 \pm 0,79	0,4395	4,14 \pm 0,54	4,11 \pm 0,69	0,8519	0,9178
ПП, см	4,51 \pm 1,04	3,48 \pm 0,98	0,0002	4,49 \pm 0,63	4,15 \pm 0,65	0,0442	0,0001
КДРЛШ, см	4,83 \pm 0,61	4,62 \pm 0,86	0,2881	4,74 \pm 0,70	4,59 \pm 0,81	0,4164	0,8907
КСРЛШ, см	3,30 \pm 0,91	3,02 \pm 0,87	0,2361	3,37 \pm 0,68	3,22 \pm 0,89	0,4662	0,3688
ПШ, см	4,25 \pm 1,31	3,21 \pm 0,85	0,0007	4,28 \pm 1,19	3,67 \pm 0,86	0,0266	0,0434
ТМШПд, см	1,05 \pm 0,15	1,09 \pm 0,23	0,4361	1,05 \pm 0,12	1,06 \pm 0,24	0,8390	0,6261
ТЗСЛШд, см	1,01 \pm 0,10	1,02 \pm 0,36	0,8859	1,04 \pm 0,11	1,03 \pm 0,31	0,8683	0,9093
ФВ, %	58,22 \pm 8,24	58,64 \pm 7,69	0,8417	57,05 \pm 10,06	58,59 \pm 9,75	0,5495	0,9827
Рсер ЛА, мм рт.ст.	43,36 \pm 13,58	36,79 \pm 10,56	0,0422	42,43 \pm 10,14	36,52 \pm 11,28	0,0389	0,9248
Е/А ПШ	1,05 \pm 0,24	1,08 \pm 0,36	0,7103	1,13 \pm 0,37	1,14 \pm 0,41	0,9213	0,5532
Індекс V ПП, мл/м ²	34,04 \pm 15,22	25,36 \pm 9,68	0,0122	34,73 \pm 7,26	30,46 \pm 8,54	0,0360	0,0360

Таблиця 4. Чинники, що впливають на відновлення розміру правого шлуночка у хворих на ТЕЛА високого та помірно високого ризику через 14–21 день терапії

Показник	Залежна складова: ПШ < 3 см							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2 = 31,05$; $P = 0,0001$)				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2 = 29,26$; $P < 0,0001$)			
	β -коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P	β -коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P
Вік, роки	-0,0915	0,91	0,819–1,017	0,0975	–	–	–	–
Гіпертонічна хвороба, n (%)	-1,4003	0,25	0,007–8,609	0,4398	–	–	–	–
Рсер ЛА, мм рт.ст.	0,1273	1,14	1,011–1,276	0,0321	0,1008	1,11	1,009–1,213	0,0322
Ожиріння, n (%)	-0,1202	1,13	0,015–81,818	0,9561	–	–	–	–
Тіворель, n (%)	-1,8784	0,15	0,009–2,668	0,1979	-2,4142	0,089	0,0089–0,9021	0,0406
ПП, см	1,9432	6,98	0,683–71,353	0,1013	2,3502	10,49	1,2582–87,4264	0,0298
Цукровий діабет, n (%)	-0,4240	0,65	0,064–6,661	0,1481	–	–	–	–
ФВ, %	-0,0697	0,65	0,829–1,049	0,2455	–	–	–	–

функцію ПШ (розмір ПШ, індекс V ПП), яка, за даними літератури, корелює з несприятливим короткотерміновим і віддаленим прогнозом у хворих на гостру ТЕЛА [12, 13].

За даними ЕхоКГ, через 14–21 день терапії в обох групах обстежених хворих на ТЕЛА відбулися позитивні зміни показників, що свідчать про функцію ПШ: вірогідно зменшилися розмір та індекс V ПП, розмір ПШ а також Рсер ЛА ($p < 0,05$).

У I групі хворих, які додатково до стандартної терапії отримували тіворель, наприкінці періоду спостереження відбулися більш виражені зміни означених показників ЕхоКГ: розмір ПП становив $3,48 \pm 0,98$ см і був вірогідно нижчим, ніж у II групі ($4,15 \pm 0,65$ см), $p = 0,00001$; індекс V ПП — $25,36 \pm 9,68$ мл/м² та $30,46 \pm 8,54$ мл/м² відповідно, $p = 0,0360$; розмір — ПШ $3,21 \pm 0,85$ см та $3,67 \pm 0,86$ см, $p = 0,0434$.

При аналізі отриманих даних встановлено, що у 23 (79,3 %) пацієнтів I групи та у 17 (56,7 %) II групи ($p = 0,01$) через 14–21 день терапії розмір ПШ становив $\leq 3,0$ см, що відповідає нормальним значенням показника. З огляду на це нами було проведено унітарний мультиваріантний логістичний регресійний аналіз впливу чинників, що досліджувалися, на відновлення розміру ПШ в обстежених хворих на ТЕЛА за означений період спостереження (табл. 4).

Мультиваріантний регресійний логістичний аналіз показав, що Рсер ЛА ($p = 0,0322$) і розмір ПП ($p = 0,0298$) до лікування, а також включення у схему стандартної антикоагулянтної терапії інфузій препарату тіворель ($p = 0,0406$) залишилися незалежними чинниками щодо зменшення розміру ПШ ≤ 3 см у хворих на ТЕЛА високого та помірно високого ризику протягом 14–21 доби.

Обговорення

Можливим поясненням отриманих нами даних щодо позитивного впливу аргініну на відновлення функції ПШ у хворих на гостру ТЕЛА є доведений в експериментальних і клінічних роботах вплив препарату на активність гуанілатциклази і підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату в ендотелії судин, а також пригнічення синтезу АДМА — потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу [14, 15]. Ще одним із можливих сприятливих механізмів дії аргініну є пригнічення активації та адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин завдяки зниженню синтезу протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1 і, як наслідок, запобігання утворенню ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладком'язових клітин судинної стінки [16].

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що у 43,3 % пацієнтів з ТЕЛА високого та помірного високого ризику через 14–21 день на тлі стандартної терапії за даними ЕхоКГ зберігаються ознаки дисфункції ПШ. Включення до схеми терапії у гострому періоді ТЕЛА інфузій препарату тіворель сприяє кращому відновленню функції ПШ, про що свідчать результати мультиваріантного лінійного регресійного аналізу.

Висновки

1. У 43,3 % хворих на ТЕЛА високого та помірно високого ризику через 14–21 день стандартної антикоагулянтної терапії за даними ЕхоКГ зберігаються зміни показників, що свідчать про дисфункцію правого шлуночка.

2. За даними мультиваріантного регресійного логістичного аналізу, незалежними чинниками, які пов'язані з відновленням функції правого шлуночка у хворих на ТЕЛА високого та помірно високого ризику протягом 14–21 діб, є Рсер ЛА, розмір ПП та призначення до стандартної терапії препарату тіворель ($p < 0,05$).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Дослідження не має окремого додаткового фінансування.

Внесок авторів: концепція і дизайн дослідження — В.Й. Целуйко; збір матеріалу — С.М. Сухова, О.В. Радченко; опрацювання матеріалу — С.М. Сухова, О.В. Радченко; статистичне опрацювання даних — Л.М. Яковлева, написання тексту — Л.М. Яковлева; редагування тексту — В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева.

Список літератури

1. Agnelli G., Anderson F., Arcelus J., Bergqvist D., Brecht J., Greer I. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thrombosis And Haemostasis*. 2007. 98(10). 756–764. <https://doi.org/10.1160/th07-03-0212>
2. Benjamin E., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M., Calaway C., Carson A. et al. *Heart Disease and Stroke Statistics — 2019 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation*. 2019. 139(10). e56–e528. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000659>
3. Cho J.H., Kutti S.G., Kim S.H., Kaw R., Abburi T., Irfan A., Kocheril A.G. Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014. 14. 64–73. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-64>
4. Burrowes K.S., Clark A.R., Tawhai M.H. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulmonary Circulation*. 2011. 1(3). 365–376. <https://doi.org/10.4103/2045-8932.87302>
5. Heit J. *The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*. 2008. 28(3). 370–372. <https://doi.org/10.1161/atvba-ha.108.162545>
6. Kempny A., McCabe C., Dimopoulos K., Price L., Wilde M., Limbrey R. et al. Incidence, mortality and bleeding rates associated with pulmonary embolism in England between 1997 and 2015. *International Journal of Cardiology*. 2019. 277. 229–234. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.001>
7. Potočnjak I., Radulović B., Degoricija V., Trbušić M., Pregartner G., Berghold A. et al. Serum concentrations of asymmetric and symmetric dimethylarginine are associated with mortality in acute heart failure patients. *International journal of cardiology*. 2018. 261. 109–113. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.037>

8. Klinger J.R., Kadowitz P.J. *The Nitric Oxide Pathway in Pulmonary Vascular Disease. The American journal of cardiology.* 2017. 120(8S). S71-S79. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.012>
9. Kiran G., Chandrasekhar P., Ali S. Association between 2D echocardiographic right atrial volume to left atrial volume (RAV/LAV) ratio and in-hospital prognosis in thrombolysed acute pulmonary thromboembolism patients. *Indian Heart Journal.* 2020. 72(6). 610-613. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.09.008>
10. Jiménez D., Bikdeli B., Barrios D., Quezada A., del Toro J., Vidal G. et al. Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with hemodynamically unstable acute symptomatic pulmonary embolism. *International Journal of Cardiology.* 2018. 269. 327-333. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.059>
11. Konstantinides S., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G., Harjola V. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal.* 2019. 41(4). 543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
12. Zhao G., Zhang H., Wang Yi., Gao X. et al. Effects of levocarnitine on cardiac function, urinary albumin, hs-CRP, BNP, and troponin in patients with coronary heart disease and heart failure. *Hellenic Journal of Cardiology.* 2020. 61. 99-102. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.08.006>
13. Laporte S., Mismetti P., Décousus H., Uresandi F., Otero R., Lobo J., Monreal M. Clinical Predictors for Fatal Pulmonary Embolism in 15 520 Patients With Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2008. 117(13). 1711-1716. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.726232>
14. Atzler D., Cracowski J.L., Cordts K., Böger R.H., Humbert M., Schwedhelm E. Homoarginine predicts mortality in treatment-naive patients with pulmonary arterial hypertension. *International journal of cardiology.* 2016. 217. 12-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.161>
15. Rodionov R.N., Begmatov H., Jarzebska N., Patel K., Mills M.T., Ghani Z. et al. Homoarginine Supplementation Prevents Left Ventricular Dilatation and Preserves Systolic Function in a Model of Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association.* 2019. 8(14). e012486. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012486>
16. Sandqvist A., Schneede J., Kylhammar D., Henrohn D., Lundgren J., Hedeland M. et al. Plasma L-arginine levels distinguish pulmonary arterial hypertension from left ventricular systolic dysfunction. *Heart and vessels.* 2018. 33(3). 255-263. <https://doi.org/10.1007/s00380-017-1055-7>

Отримано/Received 08.11.2021

Рецензовано/Revised 22.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.11.2021 ■

Information about authors

Vira Tseluyko, MD, PhD, Professor, Honored leader of science and technics of Ukraine, Head of the Department of cardiology and functional diagnostics, medical faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: viratseluyko@ukr.net

Larysa Yakovleva, MD, Professor of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics, medical faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: larysa-yakovleva@ukr.net

Svitlana Sukhova, PhD, Medical Director of CNE "City Clinical Hospital 8" KCC, Assistant Professor of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics medical faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: svitlanasukhova@gmail.com

Olha Radchenko, PhD, Assistant Professor of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics, medical faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: olharad4enko@ukr.net

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The study does not have any additional funding.

Authors' contribution: V.Y. Tseluyko — concept and design of research; S.M. Sukhova, O.V. Radchenko — collection and processing of material; L.M. Yakovleva — statistical data processing, writing the text; V.Y. Tseluyko, L.M. Yakovleva — text editing.

V.Y. Tseluyko¹, L.M. Yakovleva¹, S.M. Sukhova², O.V. Radchenko¹

¹ V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

² MNPE "City Clinical Hospital 8" of KhCC, Kharkiv, Ukraine

Factors related to the improvement of the right ventricular function in patients with pulmonary embolism at short-term follow-up

Abstract. Background. The purpose was to study the possible influence of Tivorel on the improvement of the right ventricular (RV) function in patients with acute pulmonary embolism (PE). **Materials and methods.** The study was conducted between September 1, 2019 and December 31, 2020 at the premises of the Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital 8" of Kharkiv City Council. The analysis included 59 patients with RV dysfunction and PE, their average age was 66.34 ± 13.48 years. Twenty-nine (49.2 %) patients were at high risk and 30 (50.8 %) at moderate-to-high risk. All individuals with PE were treated with anticoagulants according to 2019 European Society of Cardiology guidelines. Patients were divided into 2 groups using the envelope method. Group 1 (29 people) were prescribed Tivorel (42 mg of arginine hydrochloride and 20 mg of levocarnitine) manufactured by Yuria-Pharm company — 100 ml intravenously during the first five days of hospital stay, in addition to the standard therapy. Group 2 (30 patients) received the standard PE treatment. **Results.** According to the

cardiac ultrasound results, patients with PE had an improvement of right ventricular function parameters: a significant decrease in right atrial size and volume index, RV size and mean pulmonary artery pressure ($p < 0.05$). By the end of the observation period, the number of patients in group I whose RV size became < 3.0 cm was 23 (79.3 %) that was significantly higher than in group II — 17 (56.7 %) people, $p = 0.01$. **Conclusions.** 43.3 % of patients at high and moderate-to-high risk of PE have ultrasonic signs of RV dysfunction after 14–21 days of standard anticoagulation therapy. According to the multivariate regression logistic analysis results, independent factors related to the normalization of RV function in patients with high and moderate-to-high risk of PE after 14–21 days are: mean pulmonary artery pressure, right atrial size and prescription of Tivorel infusions in addition to the standard therapy ($p < 0.05$).

Keywords: pulmonary embolism; arginine; short-term prognosis; anticoagulant therapy