

ЕФЕКТИВНІСТЬ КАРДІОПРОТЕКТОРНОГО ЛІКУВАННЯ ДЕКОМПЕНСОВАНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА У ФОКУСІ ІМУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛІЗУ

**Х. В. Левандовська, Т. В. Налужна, Т. В. Мергель,
У. В. Юсипчук, Т. І. Гридчук**

*Івано-Франківський національний медичний університет;
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел.(0342)533295, e-mail: levandovska87@ukr.net*

В Україні, як і в країнах Європи і Америки, хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається однією з найактуальніших проблем кардіології. У хворих з перенесеним інфарктом міокарда вона залишається провідним фактором розвитку несприятливих серцево-судинних подій та призводить до зниження якості життя. Ендотеліальна дисфункція – одна з головних ланок формування некомпенсованої серцевої недостатності (СН) у постінфарктному періоді. Альтернативним напрямком у її лікуванні є цитопротекція, в основі якої лежить застосування гемодинамічно нейтральних препаратів, які є енергетичним субстратом та володіють властивостями утворення та зберігання макроергічних сполучень у кардіоміоцитах [2].

Метою роботи є встановлення ефективності кардіопротекторного лікування хворих з декомпенсованою (СН) у постінфарктному періоді, застосовуючи янтарну кислоту та препарати аргініну, шляхом аналізу показників ST2 та NT-proBNP у даного контингенту хворих.

Обстежено 60 хворих з діагнозом Q-QS інфаркт міокарда, в яких зафіксована декомпенсована (ХСН) II А-Б стадії за класифікацією В. Х. Василенка та М. Д. Стражеска, III–IV ФК (за NYHA). Хворі були сформовані у чотири групи залежно від отриманих методів лікування. Концентрацію NT-proBNP та рівень ST-2 у сироватці крові визначали шляхом імуноферментного аналізу.

Дані, отримані під час проведення даного дослідження є надзвичайно важливими для розуміння основних ланок патогенезу виникнення декомпенсованої СН в умовах перенесеного ІМ та дають можливість появи іншого, нового підходу до лікування такого контингенту хворих.

У пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю, що виникла після перенесеного гострого інфаркту міокарда, базисна терапія з додаванням препаратів аргініну та янтарної кислоти сприяє зниженню рівня в крові NT-proBNP та ST2 після завершення лікування.

Ключові слова: *декомпенсована серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда, янтарна кислота, препарати аргініну, NT-proBNP, копептин, ST2.*

Вступ

У хворих з перенесеним інфарктом міокарда СН залишається провідним фактором розвитку несприятливих серцево-судинних подій, призводить до стійкої втрати працездатності та зниження якості життя. Доведено, що приблизно 50% таких пацієнтів помирають протягом наступних 4 років, а близько 40% – повторно госпіталізують у стаціонар з приводу декомпенсації. Найгірший прогноз щодо розвитку СН мають хворі з великою зоною некрозу і малою кількістю життєздатних кардіоміоцитів [1, 4, 6].

Для прогнозування клінічного перебігу та диференційної діагностики ХСН в останні роки широко використовують визначення в плазмі крові натрійуретричних пептидів, розчинного ST2 рецептора та копептину [3]. Дослідження даних біомаркерів дозволило вивчити основні патофізіологічні механізми розвитку СН, що стало корисним для пошуку нових підходів до лікування даної патології, особливо за наявності коморбідних станів у таких пацієнтів [2].

Найвідомішими натрійуретичними пептидами на сьогодні є дослідження мозкового BNP, його амінотермінального пропептиду NT-proBNP, а також передсердного натрійуретичного пептиду ANP. Концентрація цих пептидів у плазмі показує рівень гемодинамічного навантаження на камери серця та може прогнозувати майбутні серцеві події [11]. Високий рівень даних речовин корелює з підвищеним ризиком смерті і необхідністю госпіталізації у хворих з декомпенсованою СН [10]. Європейське товариство кардіологів рекомендує досліджувати вміст натрійуретичних пептидів у крові при підозрі на ХСН [1].

Біомаркер ST2 використовується для стратифікації ризику розвитку СН, а також при прогнозуванні несприятливих наслідків і смерті пацієнтів з підтвердженою СН. Підвищення даного показника призводить до атеросклерозу і несприятливого ремоделювання міокарда [2].

Копептин – С-термінальний фрагмент попередника аргініну-вазопресину (СТроAVP), який відіграє ключову роль у розвитку СН і інфаркту міокарда [9].

Основною метою лікування хворих із декомпенсованою ХСН є покращення клінічного стану, якості життя, функціональних можливостей організму, зменшення частоти летальних випадків і госпіталізацій [3]. Прогностична оцінка ризику виникнення ускладнень та смерті дозволяє призначити необхідне й своєчасне медикаментозне лікування. Воно має включати в себе нормалізацію гемодинаміки, кардіо- і вазопротекцію, зменшення запалення, контроль супутніх захворювань [6, 14].

На сьогодні доказано, що саме порушення ендотеліальної функції при ХСН обумовлює порушення кровотоку, посилює місцеве запалення і знижує перфузію органів і тканин. Зниження біодоступності оксиду азоту – є основним механізмом, який вивчається в багатьох дослідженнях [2].

Застосування поряд із базовою терапією засобів з кардіопротекторною дією посилює позитивні ефекти терапії, збільшує тривалість фізич-

ного навантаження, покращує функцію лівого шлуночка. Вагома роль при цьому належить природним речовинам і амінокислотам, які забезпечують нормальну роботу багатьох органів і систем. Однією з таких амінокислот є донатор азоту аргінін [7].

Аргінін проявляє мембраностабілізуючу, антиішемічну, цитопротекторну, антиоксидантну дію, позитивно впливає на ліпідний профіль, покращує ендотеліальну функцію, сприяє зниженню агрегаційної активності тромбоцитів [8].

Великої уваги заслуговує дослідження похідних янтарної кислоти, які володіють антигіпоксичними, органопротекторними і антиоксидантними властивостями [5].

Враховуючи вищесказане, додавання до базової терапії хворих з декомпенсованою серцевою недостатністю, що перенесли інфаркт міокарда, засобів з кардіопротекторною дією можна вважати перспективним напрямком у лікуванні даної патології.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень

Серцева недостатність (СН) є важливою проблемою для охорони здоров'я у розвинених країнах і у країнах, що розвиваються. Це захворювання вражає приблизно від 1% до 2% дорослого населення у всьому світі $\geq 10\%$ осіб, віком від 70 років. Основними причинами розвитку хронічної СН є гіпертензивна хвороба, ішемічна хвороба серця, а також цукровий діабет і ожиріння [12, 14].

Мета роботи – визначити ефективність застосування янтарної кислоти та препаратів аргініну у хворих із декомпенсованою СН, що виникла в постінфарктному періоді шляхом аналізу показників ST2 та NT-proBNP у даного контингенту хворих.

Методика проведення досліджень

Обстеження 60 хворих з перенесеним Q-QS ІМ, у яких зафіксована декомпенсована ХСН II А-Б стадії за класифікацією ВХ Василенка та МД Стражеска III-IV ФК (за NYHA). Критеріями включення були перенесений Q-QS не раніше 24-28 днів до початку дослідження, ускладнений у постінфарктному періоді декомпенсованою СН.

У дослідження не включали хворих із гострими та хронічними запальними захворюваннями серцево-судинної системи (ендокардит, міокардит, перикардит), із важкими порушенням серцевого ритму та провідності, з інсультом та транзиторною ішемічною атакою в анамнезі, із тяжкою нирковою недостатністю, із високим ризиком кровотеч (тромбоцитопенія, черепно-мозкова травма в анамнезі, шлунково-кишкові кровотечі давністю до одного року та будь-які внутрішні кровотечі на даний час).

Обстежені були поділені на групи: 1 група – хворі з перенесеним Q-QS ІМ, які отримували стандартну терапію (СТ) відповідно до протоколів МОЗ України, (бета-блокатори, інгібітори-АПФ, подвійна антиромбоцитарна терапія (ацетилсаліцилова кислота+клопідогрель), нітра-

ти, статини) (n=15); II група – хворі з перенесеним Q-QS ІМ, яким у комплекс лікування, окрім СТ, додавали янтарну кислоту 100 мг внутрішньовенно шляхом краплинної інфузії 3 рази на добу (5 діб), внутрішньом'язово 100 мг 3 рази на добу (з 6 по 14 добу) із переходом на прийом препарату внутрішньо 100 мг (1 капсула) 3 рази на добу з 15-ї доби лікування до 2 міс (n=15); III група – хворі з перенесеним Q-QS ІМ, яким на фоні СТ призначали L-аргінін 100 мл внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом перших 10 діб із переходом на внутрішній прийом 5 мл (одна мірна ложка) 3 рази на добу з 11-ї доби лікування до двох міс (n=15); IV група – хворі з перенесеним Q-QS ІМ, які отримували лікування комбінацією препаратів СТ, L-аргінін та янтарної кислоти за запропонованою схемою (n=15).

Досліджені групи були однорідними за віком, статтю, важкістю перебігу захворювання, тривалістю постінфарктного періоду, наявністю клінічних проявів декомпенсації.

Хворих спостерігали на перший день після госпіталізації, через 1 та 2 міс. після проведеного лікування.

Концентрацію NT-proBNP у сироватці крові визначали за допомогою реактивів набору ELISA Kit for Human NT-proBNP (BIOMEDICA Slovakia s.r.o., Словаччина). Для визначення ST-2 у сироватці крові використовували набір Presage ST-2 (Critical Diagnostics, США). Рівень ST2 визначали у нг/мл.

Виклад основного матеріалу

Проведено аналіз впливу терапії на рівень NT-proBNP в обстежених пацієнтів (табл. 1).

Вивчаючи динаміку рівня в крові NT-proBNP встановлено його достовірне зниження у всіх групах хворих після отриманого лікування. Так, у хворих, які отримували базову терапію концентрація рівня NT-proBNP поступово зменшилась з (948,33±2,99) пг/мл на початку лікування до (780,33±3,18) пг/мл та (710,33±2,89) пг/мл через 1 та 2 міс проведеної терапії (p<0,05), що склало 17,71% та 25,15% від вихідних величин.

У групі пацієнтів, які отримували янтарну кислоту зменшення рівня в крові NT-proBNP було аналогічним на 26,38% та 29,09%, що склало (951,27±3,10) пг/мл до лікування та (700,33±3,44) пг/мл і (674,53±2,61) пг/мл (p<0,05) після 1 та 2 міс.

В обстежених III групи даний показник дорівнював (952,00±2,33) пг/мл на початку лікування та зменшився на 21,27% та 24,26% до (749,53±3,60) пг/мл та (721,07±2,84) пг/мл (p<0,05).

Поєднання застосування в комплексному лікуванні янтарної кислоти та препаратів аргініну хворих з Q-QS ІМ та декомпенсованою СН дозволило отримати зниження рівня в крові NT-proBNP через 2 міс лікування на 41,03%. В цій групі обстежених рівень даного показника складав до лікування (949,73±3,67) пг/мл, через 1 місяць – (620,07±3,43) пг/мл, через 2 міс – (560,07±3,10) пг/мл (p<0,05).

Таблиця 1. Динаміка показників NT-proBNP у хворих з декомпенсованою серцевою недостатністю після перенесеного Q-QS інфаркту міокарда у процесі лікування

Група хворих	Стандартне лікування (n=15)		Стандартне лікування + янтарна кислота (n=15)		Стандартне лікування + препарати аргініну (n=15)		Стандартне лікування + янтарна кислота + препарати аргініну (n=15)		
	До лікування	1 міс	2 міс	До лікування	1 міс	2 міс	До лікування	1 міс	2 міс
Скарги									
NT-proBNP пг/мл	948,33 ±2,99	780,33 ±3,18 p1*	710,33 ±2,89 p1*,p2*	951,27 ±3,10	700,33 ±3,44 p1*	674,53 ±2,61 p1*,p2*	952,00 ±2,33	749,53 ±3,60 p1*	721,07 ±2,84 p1*,p2*
Δ, %	-	-17,71	-25,15	-	-26,38	-29,09	-	-21,27	-24,26

Примітки: 1. Вірогідність різниці р – порівняно з показниками до лікування, p1 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування. * – р<0,05, ** – р>0,05; 2. Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Таблиця 2. Динаміка показників ST2 у хворих з декомпенсованою серцевою недостатністю після перенесеного Q-QS інфаркту міокарда у процесі лікування

Група хворих	Стандартне лікування (n=15)		Стандартне лікування + янтарна кислота (n=15)		Стандартне лікування + препарати аргініну (n=15)		Стандартне лікування + янтарна кислота + препарати аргініну (n=15)		
	До лікування	1 міс	2 міс	До лікування	1 міс	2 міс	До лікування	1 міс	2 міс
Показник									
ST2, нг/мл	49,47 ±1,77	44,92 ±1,22 p*	41,67 ±1,18 p*, p1*	49,00 ±1,25	38,07 ±2,28 p*	35,93 ±1,79 p*, p1*	48,13 ±0,99	42,13 ±2,61 p*	37,07 ±1,91 p*, p1*
Δ, %	-	-9,19	-15,77	-	-	-26,67	-	-12,47	-22,98

Примітки: 1. Вірогідність різниці р – порівняно з показниками до лікування, p1 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування. * – р<0,05, ** – р>0,05; 2. Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Згідно наведених даних у табл. 2 усі запропоновані нами схеми лікування вели до достовірного зменшення рівня даного пептиду в сироватці крові після завершення лікування.

У хворих I групи, які отримували препарати базової терапії, середнє значення концентрації ST2 до лікування становило $(49,47 \pm 1,77)$ нг/мл, а після 1 та 2 міс терапії – $(44,92 \pm 1,22)$ нг/мл та $(41,67 \pm 1,18)$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$).

При додаванні до базової терапії янтарної кислоти значення даного показника до лікування дорівнювало $(49,00 \pm 1,25)$ нг/мл та вірогідно знижувалось на 22,31% та 26,67% після 1 та 2 міс терапії і складало $(38,07 \pm 2,28)$ нг/мл та $(35,93 \pm 1,79)$ нг/мл ($p < 0,05$).

В обстежених III групи, яким, поряд з СТ, застосовували препарати аргініну рівень ST2 після двомісячного лікування склав $(37,07 \pm 1,91)$ нг/мл, що було достовірно нижчим на 22,98% від відповідних значень до початку терапії – $(48,13 \pm 0,99)$ нг/мл ($p < 0,05$).

У пацієнтів IV групи концентрація ST2 до лікування була рівна $(49,40 \pm 1,12)$ нг/мл та вірогідно знижувалась, як через 1, так, особливо, і через 2 міс проведеної терапії із поєднаним використанням янтарної кислоти та препаратів аргініну на 28,80% та 41,30% і склав $(35,13 \pm 2,47)$ нг/мл та $(29,00 \pm 2,98)$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$).

Таким чином, дані, отримані під час проведення даного дослідження є надзвичайно важливими для розуміння основних ланок патогенезу виникнення декомпенсованої СН в умовах перенесеного ІМ та дають можливість появи іншого, нового підходу до лікування такого контингенту хворих.

Висновки

Поєднане застосування янтарної кислоти та препаратів аргініну в комплексній терапії декомпенсованої СН, що виникла після перенесеного Q-QS ІМ, дозволило отримати зниження рівня в крові NT-proBNP.

Усі запропоновані нами схеми лікування вели до достовірного зменшення рівня ST2 в сироватці крові після завершення лікування. Застосування диференційованого алгоритму лікування хворих із декомпенсованою серцевою недостатністю в постінфарктному періоді, залежно від наявності супутньої патології, показників центральної гемодинаміки та геометрії скорочення лівого шлуночка, толерантності до фізичного навантаження, копептину та ST2 сироватки крові підвищує ефективність лікування та запобігає виникненню ускладнень.

Сучасне медикаментозне лікування СН та її декомпенсації повинно бути спрямоване на повернення нормального нейрогуморального фону та інших патогенетичних реакцій, зниження серцевого викиду, а головне, на покращення скоротливої функції міокарда.

Планується розробити та впровадити в клінічну практику нову методику та підходи до лікування хворих із декомпенсованою СН у постінфарктному періоді з використанням янтарної кислоти та препаратів аргініну шляхом індивідуалізації терапії використовуючи аналіз ST2, NT-pro-BNP.

Література

1. Європейське товариство кардіологів / Діагностика серцевої недостатності (рекомендації з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів). Мистецтво лікування. – 2017. – №8(54). – С. 19-28.
2. Журавльова Л.В. Біомаркери серцевої недостатності: нові можливості діагностики / Л.В. Журавльова, М.В. Кулікова // Ліки України. – №3 (229). – 2019. – С. 10-12.
3. Івчина Н.А. Серцева недостатність: місце біомаркерів NT-proBNP та sST2 / Н.А. Івчина// World Science. – №8(48), Vol.2, 2019. – Р. 40-44.
4. Лазоришинець В.В. Кардіотрансплантація та сучасні методи лікування тяжкої хронічної серцевої недостатності // В.В. Лазоришинець, К.В. Руденко, Б.Б. Кравчук // Серцева недостатність. – 2016. – №1. – 5-14.
5. Пархоменко О.М. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування гострої серцевої недостатності / О.М. Пархоменко // Укр.кардіол.журн. – 2009. – С.4-36.
6. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, О.Й. Жарінов [та ін.] // Серцева недостатність та коморбідні стани. – №1. – 2017. – С. 6-67.
7. Ташук В.К. Ефективність L- аргініну й L-карнітину в лікуванні серцево-судинної та коморбідної патології. / В.К. Ташук // Тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія». – №3(70). – 2020.
8. Almakaeva LG, Litvinova EV (2011) Arginine and its application in medicine and pharmacy. Drugs of Ukraine, 1(5): [https:// researchchgate.net/publication/333022625](https://researchgate.net/publication/333022625)
9. Balling L. Plasma copeptin levels and prediction of outcome in heart failure outpatients: relation to hyponatremia and loop diuretic doses / L. Balling, C. Kistorp, M. Schou [et al.] // J. Card. Fail. – 2012. – No. 18. – P. 351-358.
10. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Gomezde Diego JJ, Oliva MJ, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, Magne J, Martinez C, dela Morena G, Popescu BA, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, Salustri A, Van De Veire N, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Voigt J-U, Zamorano JL, Bernard A, Donal E, Lang RM, Badano LP, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORREStudy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16:1031-1041.
11. Direct comparison of B-type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal pro BNP in a Large Population of Patients with Chronic and Symptomatic Heart Failure: The Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data / S Masson, R Latini, IS Anand (et al) // Clin.Chem. – 2006. – №52. – P. 1528-1538.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA CHF Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American Col-

-
- lege of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013; 128:e240-e327.
13. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, De Maria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, Mc Donagh T, Mc Donald K, Mebazza A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:824-839.
14. Mc Murray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al, for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA). ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. 2012. *Eur Heart J*. 2012; 33:1787-1847.

Стаття надійшла до редакційної колегії 05.05.2022 р.

**EFFICACY OF CARDIOPROTECTOR TREATMENT
OF DECOMPENSATED HEART FAILURE IN PATIENTS
WHO HAVE TRANSFERRED ACUTE MYOCARDIAL
INFARCTION IN FOCUS**

**K. V. Levandowska, T. V. Naluzhna, T. V. Merhel,
U. V. Yusypchuk, T. I. Gridzhuk**

*Ivano-Frankivsk National Medical University;
Galytska str., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine;
ph. (0342)533295, e-mail: levandowska87@ukr.net*

In Ukraine, as well as in Europe and America, chronic heart failure (CHF) remains one of the most pressing problems of cardiology. This disease remains a leading factor in development adverse cardiovascular events and reduces the quality of life those patients who had myocardial infarction. Endothelial dysfunction is a one of the main links in the formation of decompensated heart failure (HF) during the postinfarction period. An alternative direction in its treatment is cytoprotection that is characterized by the use of hemodynamically neutral drugs. Such drugs are energy substrate and have the properties of formation and storage of macroergic compounds in cardiomyocytes [2].

Key words: *decompensated heart failure, acute myocardial infarction, succinic acid, arginine preparations, NT-proBNP, copeptin, ST2.*