

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Н.С. Михайловська, І.О. Стецюк

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, постменопаузальний остеопороз, мінеральна щільність кісткової тканини, лікування.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 4 (96). С. 65-74.

DOI: 10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.104

E-mail: iryna.zsmu@gmail.com

Мета роботи – оцінити клінічну ефективність комбінованої фармакоterapiї препаратами натрію алендронату та екзогенного L-аргініну на тлі базисного лікування хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), асоційовану з постменопаузальним остеопорозом (ПМОП).

Матеріал і методи. До подвійного відкритого, проспективного, моноцентрового клінічного дослідження в паралельних групах залучено 58 жінок у постменопаузальному періоді з діагнозом ІХС: стабільна стенокардія напруження II-III ФК, які мали ПМОП (вік 71 (65; 77) рік). Методом блокової рандомізації хворі були розподілені на дві групи: 1-ша група – 27 жінок, які отримували стандартну базисну терапію; 2-га група – 31 жінка, якій було призначено комбінацію натрію алендронату та L-аргініну гідрохлориду за схемою на тлі базисного лікування. Хворим на момент включення у дослідження та через три місяці терапії визначались показники добового моніторингу ЕКГ за Холтером, структурно-функціонального стану серця та судин, рівні біомаркерів (остеопротегерину, остеокальцину, гомоцистеїну, ВЕФР-А).

Результати. За результатами добового моніторингу ЕКГ у динаміці лікування у хворих обох груп спостерігалось достовірне зменшення кількості епізодів надшлуночкової екстрасистолії за добу (на 11,54% та на 34,52% відповідно; $p < 0,05$) та співвідношення LF/HF в активному та пасивному періоді. У пацієнтів 2-ї групи на відміну від 1-ї групи спостерігалось також достовірне зменшення кількості епізодів тахікардії за добу (в 1,8 рази; $p < 0,05$), збільшення RMSSD (на 74,36%; $p < 0,05$), зниження LF (на 54,69%; $p < 0,05$) та збільшення HF (на 73,71%; $p < 0,05$) як в активному, так і пасивному періоді. Через три місяці лікування у хворих 2-ї групи виявлено достовірне зменшення товщини КІМ правої ЗСА на 7,95%, розмірів ЛП на 16,83% порівняно з початковим рівнем ($p < 0,05$), тоді як 1-ї групі суттєвих змін цих показників не спостерігалось. Під впливом лікування у пацієнтів 2-ї групи виявлено достовірне зниження рівня ВЕФР-А (на 25,41%; $p < 0,05$), гомоцистеїну (на 10,72%; $p < 0,05$), остеопротегерину (у 2 рази; $p < 0,05$), тоді як у пацієнтів 1-ї групи спостерігалось достовірне зниження лише рівня ВЕФР-А (на 20,09%; $p < 0,05$). У пацієнтів 2-ї групи порівняно з пацієнтами 1-ї групи, через три місяці лікування відзначали достовірне менше епізодів шлуночкової та надшлуночкової екстрасистолії, менше значення LF, КІМ, розміру ЛП та більше значення HF, вірогідно нижчими були рівні остеокальцину, ВЕФР-А та остеопротегерину.

Висновки. Застосування комбінованої терапії у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з постменопаузальним остеопорозом, сприяє позитивним змінам показників вегетативної регуляції серцевої діяльності, структурної перебудови серця та стану судинного ендотелію, нормалізації балансу біомаркерів остеорепарації та кісткової резорбції.

Оригінальні дослідження

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ
ФАРМАКОТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА,
АССОЦИИРОВАННОЙ С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ***Н.С. Михайловская, И.О. Стецюк*

Ключевые слова:
ишемическая
болезнь сердца,
постменопаузальный
остеопороз,
минеральная
плотность костной
ткани, лечение.

Буковинский медицин-
ский вестник. Т.24, № 4
(96). С.65-74.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность комбинированной фармакоterapiи препаратами натрия алендроната и экзогенного L-аргинина на фоне базисного лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированной с постменопаузальным остеопорозом (ПМОП).

Материал и методы. В двойное открытое, проспективное, моноцентровое клиническое исследование в параллельных группах было включено 58 женщин в постменопаузе с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, которые имели ПМОП (возраст 71 (65; 77) год). Методом блоковой рандомизации больные были разделены на две группы: 1-ая группа – 27 женщин, получавших стандартную базисную терапию; 2-ая группа – 31 женщина, которой было назначена комбинация натрия алендроната и L-аргинина гидрохлорида по схеме на фоне базисного лечения. Больным момент включения в исследование и через три месяца терапии определялись показатели суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, структурно-функционального состояния сердца и сосудов, уровни биомаркеров (остеопротегерина, остеокальцина, гомоцистеина, ВЕФР-А).

Результаты. По результатам суточного мониторирования ЭКГ в динамике лечения у больных обеих групп наблюдалось достоверное уменьшение количества эпизодов желудочковой экстрасистолии в сутки (на 11,54% и на 34,52% соответственно; $p < 0,05$) и соотношение LF / HF в активном и пассивном периоде. У пациентов 2-ой группы в отличие от 1-ой группы наблюдалось также достоверное уменьшение количества эпизодов тахикардии в сутки (в 1,8 раза; $p < 0,05$), увеличение RMSSD (на 74,36%; $p < 0,05$), снижение LF (на 54,69%; $p < 0,05$) и увеличение HF (на 73,71%; $p < 0,05$) как в активном, так и пассивном периоде. Через три месяца лечения у больных второй группы выявлено достоверное уменьшение толщины КИМ правой ОСА на 7,95%, размеров ЛП на 16,83% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$), тогда как в первой группе существенных изменений этих показателей не наблюдалось. Под влиянием лечения у больных второй группы выявлено достоверное снижение уровня ВЕФР-А (на 25,41%; $p < 0,05$), гомоцистеина (на 10,72%; $p < 0,05$), остеопротегерина (в 2 раза $p < 0,05$), тогда как у пациентов первой группы наблюдалось достоверное снижение только уровня ВЕФР-А (на 20,09%; $p < 0,05$). У больных второй группы по сравнению с больными первой группы, через три месяца лечения отмечали достоверно меньше эпизодов желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, меньшее значение LF, КИМ, размера ЛП и большее значение HF, достоверно ниже были уровни остеокальцина, ВЕФР-А и остеопротегерина.

Выводы. Применение комбинированной терапии у больных ИБС, коморбидной с ПМОП, способствует позитивным изменениям показателей вегетативной регуляции сердечной деятельности, структурной перестройки сердца и состояния сосудистого эндотелия, нормализации баланса биомаркеров остеорепарации и костной резорбции.

CLINICAL EFFICIENCY OF COMBINED PHARMACOTHERAPY OF CORONARY ARTERY DISEASE ASSOCIATED WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

N.S. Mykhailovska, I.O. Stetsiuk

Key words: coronary artery disease, postmenopausal osteoporosis, bone mineral density, treatment.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 4 (96). P. 65-74.

The aim of the study. To evaluate the clinical efficacy of combined pharmacotherapy with alendronate sodium and exogenous L-arginine on the background of basic treatment of patients with coronary artery disease (CAD) associated with postmenopausal osteoporosis (PMOP).

Material and methods. A double open, prospective, monocentric clinical study in parallel groups involved 58 women in the postmenopausal period with a diagnosis of coronary artery disease: stable angina pectoris II-III FC, who had PMOP (age 71 (65; 77) years). By the method of block randomization, patients were divided into two groups: 1 group – 27 women who received standard basic therapy; 2 group – 31 women who were prescribed a combination of alendronate sodium and L-arginine hydrochloride according to the scheme on the background of basic treatment. The indices of daily ECG monitoring by Holter, structural and functional state of the heart and blood vessels assessment, levels of biomarkers (osteoprotegerin, osteocalcin, homocysteine, VEGF-A) assessment in patients were obtained at study entry and after 3 months of therapy.

Results. According to the results of daily ECG monitoring in the dynamics of treatment in patients of both groups there was a significant decrease in the number of episodes of supraventricular arrhythmia per day (by 11.54% and 34.52%, respectively; $p < 0.05$) and the ratio of LF / HF in active and passive period. In patients of group 2 in contrast to group 1, there was also a significant decrease in the number of episodes of tachycardia per day (1.8 times; $p < 0.05$), an increase in RMSSD (by 74.36%; $p < 0.05$), a decrease in LF (by 54.69%; $p < 0.05$) and an increase in HF (by 73.71%; $p < 0.05$) in both active and passive periods. After 3 months of treatment in patients of the 2nd group showed a significant decrease in the IMC thickness of the right CA by 7.95%, the size of the LP by 16.83% compared to baseline ($p < 0.05$), while the 1st group no significant changes in these indicators were observed. Under the influence of treatment in patients of the 2nd group revealed a significant decrease in the level of VEGF-A (by 25.41%; $p < 0.05$), homocysteine (by 10.72%; $p < 0.05$), osteoprotegerin (2 times; $p < 0.05$), while in patients of the 1st group there was a significant decrease only in the level of VEGF-A (by 20.09%; $p < 0.05$). In patients of group 2 compared with patients of group 1, after 3 months of treatment there were significantly fewer episodes of ventricular and supraventricular arrhythmias, smaller LF meaning, IMC, LA size and greater HF meaning, probably lower levels of osteocalcin, VEGF-A and osteoprotegerin.

Conclusions. The use of combined therapy in patients with coronary artery disease, comorbid with PMOP, contributes to positive changes in the autonomic regulation of cardiac activity, structural adjustment of the heart and vascular endothelium, normalization of the balance of biomarkers of osteoreparation and bone resorption.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) і остеопороз є найпоширенішою патологією, що виникає у процесі старіння людини. Традиційно ці захворювання розглядаються окремо один від одного. Останнім часом з'явилися численні дослідження, що вказують на існування тісного зв'язку між судинним захворюваннями та патологією кісткової системи [1, 2, 3]. Хоча паралелізм даних станів нерідко пояснюють процесом старіння, подібна залежність

залишається статистично значущою при скорегованому за віком аналізі даних, особливо у жінок [1].

У жінок із постменопаузальним остеопорозом (ПМОП) відзначається високий ризик патології серцево-судинної системи та ризик смерті від серцево-судинних подій порівняно з особами з нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) [4]. Крім того, в осіб з низькою МЩКТ спостерігається більш виражена дисліпідемія та

Оригінальні дослідження

тяжчий перебіг атеросклерозу [4]. Останні дослідження продемонстрували існування зв'язку між багатосудинним атеросклеротичним ураженням судин, низькою мінеральною щільністю кісткової тканини та ризиком переломів кісток, особливо в жінок у постменопаузі [4]. Зв'язок між ІХС і остеопорозом простежується і на патогенетичному рівні, оскільки чинниками цих захворювань є спільні фактори, такі, як гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, оксидативний стрес, запалення, гіпергомоцистеїнемія тощо [5]. Наявність загальних патогенетичних механізмів прогресування стимулює пошук препаратів, що одночасно впливають на стан МЩКТ та уповільнюють прогресування ІХС.

Лікування ІХС здійснюється відповідно до існуючих європейських та українських стандартів, повинно бути комплексним і включати антиагреганти, нітрати, β -адреноблокатори, інгібітори АПФ / блокатори АТ1, ліпідознижуючі препарати [6]. Лікування остеопорозу базується на наказі Міністерства охорони здоров'я України № 432 від 03.07.2006 р., згідно з яким пацієнти, хворі на остеопороз, отримують препарати кальцію, вітаміни групи D (D2, D3) та базисні антиостеопоротичні засоби [7].

Відповідно до рекомендацій FDA (США), амінобісфосфонати відносяться до препаратів першої лінії терапії для більшості пацієнтів з остеопорозом, що продемонстрували високу ефективність у зниженні ризику розвитку переломів кісток хребта, стегна, передпліччя [8]. Вони володіють високою антирезорбтивною активністю, при тривалому прийомі (до 10 років) не виявляють значних побічних ефектів [8]. Водночас доведено, що азотовмісні бісфосфонати (золендронат, ризендронат, ібандронат, алендронат) блокують фермент фанезилпірофосфатсинтетаза (FPPS) мевалонного шляху утворення холестеролу, а отже, мають і гіполіпідемічну дію, що робить доцільним їх застосування у пацієнтів з поєднанням ІХС та ПМОП [8].

Васкулярну протекцію, направлену на відновлення функції ендотелію, розглядають як результативний метод підвищення ефективності лікування пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями. На сьогодні до перспективних методів лікування відносять введення екзогенного L-аргініну. У багатьох дослідженнях даний препарат продемонстрував не лише вазопротекторну, гіпохолестеринемічну і антигіпертензивну активність, але і клінічно значущі біологічні ефекти, такі, як стимуляція репаративних процесів, антиагрегантний та імуномодулюючий потенціал, а також протизапальну, антиоксидантну та антипроліферативну дії [9]. Також пероральне введення L-аргініну у фармакологічних дозах викликає вивільнення гормону росту та інсуліноподібного фактору росту-1, які є важливими медіаторами метаболізму кісткової тканини і формування остеобластів, а також стимулює синтез оксиду азоту - потужного інгібітору резорбції кісткової тканини. Таким чином, L-аргінін може потенційно стимулювати утворення кісткової тканини в протизапальній резорбції, тим самим збільшуючи кісткову масу. Пероральне застосування L-аргініну може бути новою стратегією в профілактиці і лікуванні остеопорозу [10].

Проте на сьогодні існують лише поодинокі дані лі-

тератури щодо комбінованого застосування L-аргініну та бісфосфонатів у жінок, у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з постменопаузальним остеопорозом [11]. Тому, з метою розробки нових підходів до лікування цієї коморбідної патології, актуальним є оцінка клінічної ефективності запропонованої схеми терапії.

Мета дослідження. Оцінити клінічну ефективність комбінованої фармакотерапії препаратами екзогенного L-аргініну та натрію алендронату на тлі базисного лікування хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з постменопаузальним остеопорозом.

Матеріал і методи. До подвійного відкритого, поперечного проспективного, моноцентрового клінічного дослідження в паралельних групах залучено 58 жінок у постменопаузальному періоді з діагнозом ІХС: стабільна стенокардія напруження II-III ФК, які мали ПМОП (вік 71 (65; 77) рік). Методом блокової рандомізації хворі були розподілені на дві групи: 1-ша група – 27 жінок, які отримували стандартну базисну терапію ІХС (згідно з наказом МОЗ України №436 от 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим з ішемічною хворобою серця: стабільною стенокардією напруження») та ПМОП (згідно з наказом МОЗ України № 432 від 03.07.2006 р.); 2-га група – 31 жінка, якій додатково до базисної терапії було призначено комбінацію натрію алендронату та L-аргініну гідрохлориду за схемою (натрію алендронату по 70 мг 1 раз на тиждень не менше ніж три місяці, та 4,2 % розчин L-аргініну гідрохлориду внутрішньовенно крапельно по 100 мл 1 раз на добу протягом 7-10 днів стаціонарного лікування з подальшим переходом на пероральне застосування по 5 мл (1 г) три рази на добу протягом трьох місяців).

Критерії включення в дослідження: наявність верифікованої стабільної стенокардії напруження II-III ФК; тривалість постменопаузального періоду у жінок більше п'яти років, інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: захворювання, що індукують розвиток вторинного остеопорозу; артеріальна гіпертензія тяжкого ступеня, хронічна соматична патологія в стадії декомпенсації; онкологічні, психічні та системні захворювання; зловживання алкоголем, наркотична залежність.

Діагноз ІХС і функціонального класу стабільної стенокардії ґрунтувався на комплексному аналізі скарг, даних фізикального обстеження, результатах лабораторних та інструментальних досліджень згідно з Національними стандартами (Накази МОЗ України від 03.07.2006 № 436, від 02.03.2016 № 152 зі змінами від 23.09.2016 №994). Наявність постменопаузального періоду була констатована у випадку природної менопаузи, визначеної як постійне припинення менструального циклу, встановлене ретроспективно після того, як жінка мала аменорею протягом 12 місяців без будь-якої іншої очевидної патологічної чи фізіологічної причини.

Стан мінеральної щільності кісткової тканини оцінювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1994). Ступінь порушення МЩКТ оцінювалась за Т-критерієм (величина стандартних відхилень – SD від середніх значень «пікової кісткової маси») за допомогою методу ультразвукової остеоденситометрії на апараті «Omnisense 7000» з ви-

користанням датчиків для фаланги пальця, променевої і великогомілкової кістки. Для оцінки 10-річного ризику розвитку остеопорозних переломів використовували алгоритм FRAX.

У разі виявлення остеопорозу за результатами УЗД-денситометрії, пацієнтів з метою підтвердження діагнозу додатково скерували на подвійну енергетичну рентгєнівську абсорбціометрію (DXA), яка є золотим стандартом діагностики остеопорозу. Дослідження проводилось на апараті Medix DR (Франція) з оцінкою МЩКТ проксимального відділу стегна та поперекового відділу хребта.

Для дослідження ВСР використовували прилад «Кардіосенс К» (ХАІ МЕДИКА, Україна). Вивчали показники ВСР за добу, у денний та нічний періоди. Користувалися часовими та спектральними показниками, ухваленими Робочою групою Європейського товариства кардіологів з вивчення варіабельності серцевого ритму.

Двовимірну ехокардіоскопію і імпульсно-хвильову доплєрографію проводили за допомогою ультразвукового сканера «Esaote MyLab 50 Xvision» за загальноприйнятою методикою відповідно до рекомендацій ASE / EAE (2011 р.). Визначали такі параметри (см): поперечний розмір лівого передсердя в діастолу (ЛПД) та аорти (Ао), розмір правого передсердя в діастолу (ППД) та правого шлуночка (ПШД), кінцево-діастолічний (КДР, см) та кінцево-систолічний розмір (КСР, см) лівого шлуночка (ЛШ), товщину задньої стінки в діастолу (ЗСЛШД, см), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШПД). Кінцево-систолічний об'єм (КСО, мл) та кінцево-діастолічний об'єм (КДО, мл) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), обчислювали фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ, %), масу міокарда (ММЛШ, г) та індекс маси міокарда (ІММ ЛШ, г/м²) ЛШ. Індекс жорсткості міокарда ЛШ (ІЖМ, мм рт. ст. / мл), (%) визначали за Є. І. Чазовим (1992). Для вивчення трансмітрального діастолічного кровотоку визначали максимальну швидкість раннього (V_e , см/с) і пізнього (V_a , см/с) наповнення ЛШ, їх співвідношення (V_e/V_a , од.), час ізовольомічної релаксації ЛШ (IVRT, мс) та час уповільнення раннього діастолічного наповнення (DT, мс). Оцінку типів ремоделювання ЛШ проводили за класифікацією А. Ganau et al. (1992). Кількісна та якісна характеристика стану комплексу інтима-медіа (КІМ) загальних сонних артерій (ЗСА) оцінювалась за допомогою ультразвукової візуалізації у В-режимі. Збільшення товщини КІМ понад 0,9 мм розглядалося як маркер атеросклеротичного ураження судин.

Визначення вмісту біомаркерів у сироватці крові виконувалося на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – д.мед.н., професор А. В. Абрамов) на імуноферментному повноплашковому аналізаторі «SIRIO S» (Італія). Дослідження рівня остеокальцину проводили за допомогою набору реактивів виробництва фірми Immudiagnostic systems limited (Великобританія), остеопрогерину – набору реактивів виробництва фірми Bender MedSystems GmbH (Австрія), ВЕФР-А – набору реактивів виробництва фірми eBioscience, An Affymetrix Company (США), гомоцистеїну – набору реактивів виробництва

фірми Axis-Shield (Великобританія).

Для оцінки ефективності терапії вивчено динаміку клінічного стану, даних інструментальних, лабораторних методів дослідження у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп через три місяці лікування.

У роботі дотримано принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.), GCP (1996р.), Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000.

Статистичну обробку результатів проводили методом варіаційної статистики за допомогою програми «Statistica 13.0» (Stat Soft Inc, США, № JPZ8041382130ARCN10-J) за загальноприйнятою методикою. Характер розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Кількісні ознаки представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього арифметичного) або Me (Q25; Q75) (медіана, 25 і 75 перцентиль) залежно від виду розподілу даних. При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента для незалежних та залежних вибірок. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами добового моніторингу ЕКГ через три місяці спостереження у пацієнтів 1-ї групи спостерігалась тенденція до зменшення тривалості епізодів тахікардії, а також достовірне зменшення кількості епізодів надшлуночкової екстрасистолії за добу (на 11,54%; $p < 0,05$). За кількістю шлуночкових екстрасистол достовірних змін після лікування в цій групі не зафіксовано.

У пацієнтів, які додатково отримували на тлі базисної терапії натрію алєндронат та L-аргїнін, у динаміці лікування спостерігалось достовірне зменшення кількості епізодів тахікардії за добу в 1,8 рази (24 еп./добу проти 43 еп./добу; $p < 0,05$), загальної кількості вентрикулярних екстрасистол за добу у 2 рази (16,5 еп./добу проти 33 еп./добу; $p < 0,05$), та суправентрикулярних на 34,52% порівняно з початковим рівнем (42 еп./добу проти 56,5 еп./добу; $p < 0,05$), а також тенденція до зменшення тривалості епізодів тахікардії.

У пацієнтів 2-ї групи, порівняно з хворими 1-ї групи, після лікування встановлена тенденція до меншого значення максимальної ЧСС та кількості епізодів тахікардії за увесь період спостереження. Також в осіб 2-ї групи відзначали менше епізодів шлуночкової та надшлуночкової екстрасистолії в 1,5 (16,5 еп./добу проти 24,5 еп./добу; $p < 0,05$) та 1,24 рази (42 еп./добу проти 52 еп./добу; $p < 0,05$) відповідно порівняно з хворими 1-ї групи.

Динаміка показників варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС, коморбідну із ПМОП, наведена в таблиці 1.

У хворих, які отримували тільки базисну терапію, спостерігали тенденцію до зростання загальної варіабельності серцевого ритму за показниками SDNNi, RMSSD та HRVT

Оригінальні дослідження

у денному та нічному періоді. При аналізі спектральних показників спостерігалась тенденція до зростання HF та зниження співвідношення LF/HF у активному періоді, а також достовірне зниження співвідношення LF/HF в пасивному періоді (на 50%; $p < 0,05$).

Через три місяці лікування в пацієнтів, які отримували натрію алендронат та L-аргінін, виявлено тенденцію до збільшення показника mRR та достовірне збільшення RMSSD (на 38,72%; $p < 0,05$) у пасивному періоді. При аналізі спектральних показників відзначалось достовірне зниження показника LF (на 54,69%; $p < 0,05$) та достовірне зниження співвідношення LF/HF (на 41,18%; $p < 0,05$) в активному періоді. У пасивному періоді спостерігалось достовірне збільшення показника HF (на 73,71%; $p < 0,05$) та зниження співвідношення LF/HF (на 30,77%; $p < 0,05$) за рахунок вірогідного зменшення вкладу симпатичної складової та підвищення активності парасимпатичної.

У пацієнтів 2-ї групи, порівняно з пацієнтами 1-ї групи, через три місяці лікування за показниками, що характеризують загальну варіабельність серцевого ритму, достовірної різниці не виявлено. Проте при аналізі спектральних компонентів ВСР виявлено достовірне зниження показника LF на 53,97% в активному періоді та на 87,26% у пасивному періоді ($p < 0,05$), а також достовірне більше зростання HF у пасивному періоді (на 19,14%; $p < 0,05$).

За основними структурно-функціональними показниками серця у хворих 1-ї групи через три місяці лікування достовірних змін досліджуваних параметрів не виявлено. Відзначали лише тенденцію до зменшення товщини КІМ правої та лівої ЗСА, розмірів ЛПД, ПШД, ППД та ІММ ЛШ. У динаміці спостереження через три місяці лікування у хворих 2-ї групи виявлено достовірне зменшення товщини КІМ правої ЗСА на 7,95% (0,88 мм проти 0,95 мм; $p < 0,05$), розмірів ЛП на 16,83% (3,86 см проти 4,51 см; $p < 0,05$) та тенденцію до зменшення товщини КІМ лівої ЗСА, ДЖМ ЛШ, розмірів ПШД та ППД порівняно з початковим рівнем. Зміни інших показників структурної перебудови серця у пацієнтів обох груп впродовж лікування не досягли рівня статистичної значущості.

При порівнянні показників структурно-функціонального стану у двох групах через три місяці лікування виявлено достовірне менше значення товщини КІМ правої ЗСА на 5,68% (0,88 мм проти 0,93 мм; $p < 0,05$), розмірів ЛП – на 6,22% (3,86 см проти 4,10 см; $p < 0,05$), тенденція до зниження ІЖМ ЛШ, розмірів ПШД та ППД у групі, що отримувала базисну терапію із включенням натрію алендронату та L-аргініну порівняно з хворими, що отримували лише базисну терапію. За іншими показниками статистично достовірної різниці не виявлено.

За показниками трансмітрального кровотоку статистично достовірної різниці під впливом лікування, а також при порівнянні двох груп через три місяці лікування не виявлено.

Динаміка концентрації біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у хворих на ІХС із супутнім ПМОП під впливом комбінованої терапії із додаванням натрію алендронату та L-аргініну наведена в таблиці 2.

У хворих 2-ї групи спостерігалось зниження рівня

ВЕФР-А на 40,33% ($p < 0,05$) та рівня гомоцистеїну на 10,72% ($p < 0,05$) через три місяці терапії. Рівень остеопротегерину достовірно знизився у два рази ($p < 0,05$), а також тенденція до зниження рівня остеокальцину. У пацієнтів з ІХС та ПМОП, які отримували лише базисну терапію, під впливом лікування спостерігалось достовірне зниження рівня ВЕФР-А (на 7,43%; $p < 0,05$), а також тенденція до зниження рівня гомоцистеїну. У пацієнтів 2-ї групи через три місяці терапії, порівняно із пацієнтами 1-ї групи, вірогідно нижчими були рівні остеокальцину та ВЕФР-А на 25,11% та 35,43% відповідно ($p < 0,05$). Також при порівнянні рівня біомаркерів у двох групах через три місяці лікування спостерігалось зниження рівня остеопротегерину в 1,9 раза у хворих, які отримували комбінацію натрію алендронату та L-аргініну додатково до базисної терапії.

Аналіз та узагальнення результатів

У нашому дослідженні у групі хворих на ІХС та постменопаузальний остеопороз, що отримували натрію алендронат та L-аргінін на тлі базисної терапії, через три місяці спостерігались позитивні зміни структурно-функціонального стану серця та судин. Так, виявлено достовірне зменшення товщини КІМ ЗСА, розмірів ЛП. Отримані дані збігаються з роботами Cafarelli С. (2017), яка довела позитивний вплив амінобісфосфонатів на товщину КІМ у жінок із постменопаузальним остеопорозом за рахунок впливу на еластичність судинної стінки та показники ліпідного спектра [12]. Отримані результати можна пояснити також тим, що під дією L-аргініну зменшується адгезія елементів крові до стінки судин, прояви окиснювального стресу, відбувається розслаблення судин та запобігається розвиток атеросклеротичних бляшок [10]. За даними численних вітчизняних та зарубіжних досліджень, L-аргінін впливає на ендотеліальну дисфункцію атеросклеротичного генезу, при гіпертензії (артеріальної, легеневої, ренальної), захворюваннях печінки, цукровому діабеті, ожирінні, імунодефіцитних, геронтологічних станах тощо [13]. У нашому дослідженні також спостерігалась тенденція до зниження ІЖМ ЛШ, зменшення розмірів ПШД та ППД порівняно з хворими, що отримували лише базисну терапію, що збігається з даними Свиридової Н.К. та співавт., яка пояснює це зменшенням окиснювального стресу і підвищенням системи антиоксидантного захисту, а також адитивним ефектом L-аргініну на серцеву функцію [10]. У роботі А. Alyavi та співавт. (2020) продемонстровано вплив внутрішньовенного введення L-аргініну протягом 10 днів на тлі базисної терапії на показники кардіогемодинаміки у хворих на стабільну стенокардію напруження після черезшкірного коронарного втручання, а саме: спостерігалось вірогідне зменшення ЧСС, систолічного і діастолічного артеріального тиску та покращення систолічної функції лівого шлуночка [14].

На сьогодні доведено позитивні ефекти включення L-аргініну до базисної терапії ІХС у хворих із супутньою патологією [15, 16]. Встановлено, що додавання до базисної терапії хворих на ІХС, що перенесли НП, екзогенного L-аргініну покращує показники кардіогемодинаміки, збільшує загальну варіабельність серцевого ритму, відновлює симпато-вагальний баланс, зменшує прозапальну актива-

Таблиця 1

Динаміка варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС із супутнім ПМОП під впливом комбінованої терапії із додаванням натрію алендронату та L-аргініну, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	1-ша підгрупа Базисна терапія (n=27)		2-га підгрупа Базисна терапія із включенням натрію алендронату та L-аргініну (n=31)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
1	2	3	4	5
Активний період				
mRR день	829,00 (741,00; 985,00)	808,00 (790,00; 848,00)	812,00 (765,00; 1016,00)	828,00 (741,00; 915,00)
SDNNi, мс	55,50 (41,70; 69,00)	67,60 (46,60; 31,90)	49,50 (35,50; 90,35)	49,90 (30,90; 61,30)
RMSSD, мс	21,00 (17,00; 74,00)	29,00 (17,00; 83,00)	28,50 (15,00; 42,00)	24,00 (18,00; 53,00)
RMSSD, %	2,40 (1,20; 9,80)	5,40 (1,40; 73,40)	2,20 (0,60; 10,35)	2,00 (1,30; 5,40)
HRVT	26,80 (24,10; 32,10)	32,50 (23,80; 39,50)	20,40 (17,35; 27,45)	25,20 (17,90; 35,50)
VLF, мс ²	1169,00 (728,00; 1947,00)	1459,00 (820,00; 2076,00)	996,00 (705,00; 1273,00)	940,00 (598,00; 1296,00)
LF, мс ²	445,00 (350,00; 1290,00)	485,00 (253,00; 882,00)	488,50 (189,00; 1007,00)	315,80 (241,00; 831,00)* #
HF, мс ²	140,00 (96,00; 490,50)	167,00 (83,00; 250,00)	136,00 (55,50; 377,50)	169,50 (117,00; 881,00)
LF/HF	2,40 (1,80; 4,27)	1,90 (0,60; 2,80)	2,40 (2,10; 3,60)	1,70 (1,20; 3,40)*
Пасивний період				
mRR ніч	981,00 (921,00; 1117,00)	975,00 (912,00; 1010,00)	911,00 (883,50; 1102,50)	1015,00 (921,00; 1037,50)
SDNNi	52,40 (44,90; 89,10)	66,35 (53,30; 47,00)	49,65 (33,40; 77,90)	50,40 (34,50; 59,10)
RMSSD, мс	34,00 (29,00; 47,00)	44,50 (27,00; 116,00)	29,00 (22,50; 37,50)	29,50 (26,50; 42,50)
RMSSD, %	9,50 (4,50; 11,80)	12,00 (4,80; 18,40)	8,65 (2,00; 15,40)	12,00 (6,80; 20,80)*
HRVT	22,90 (19,40; 24,50)	21,60 (17,20; 40,20)	17,90 (14,25; 22,95)	18,20 (13,80; 20,60)
VLF	1274,00 (885,00; 2054,00)	1682,00 (1192,00; 2201,00)	1112,00 (421,50; 1418,00)	1053,00 (664,00; 2044,00)
LF	716,50 (377,00; 2167,00)	1045,00 (523,00; 1467,00)	559,00 (377,00; 1488,00)	558,00 (499,00; 722,00) #
HF	327,00 (232,00; 429,00)	269,00 (185,00; 949,00)	184,50 (86,00; 707,00)	320,50 (178,00; 628,00)* #
LF/HF	1,80 (1,25; 2,55)	1,20 (0,70; 1,90)*	1,70 (0,70; 2,50)	1,30 (0,90; 2,10)*

Примітка: * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем (p<0,05);

– вірогідність різниці показників в 1-й та 2-й підгрупах через три місяці лікування (p<0,05).

Оригінальні дослідження

Таблиця 2

Динаміка концентрації біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у хворих на ІХС із супутнім ПМОП під впливом комбінованої терапії із додаванням натрію алендронату та L-аргініну, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	1-ша група Базисна терапія (n=27)		2-га група Базисна терапія із включенням натрію алендронату та L-аргініну (n=31)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
1	2	3	4	5
Остеокальцин, нг/мл	26,40 (14,81; 36,99)	33,13 (26,47; 35,67)	30,23 (22,61; 35,30)	26,48 (22,97; 27,68) #
Остеопротегерин, пг/мл	230,10 (203,04; 342,10)	231,08 (183,79; 400,24)	243,20 (214,50; 466,05)	121,86 (69,23; 273,96) * #
ВЕФР-А, пг/мл	160,02 (82,30; 340,91)	148,95 (98,56; 193,01)*	154,33 (105,86; 229,41)	109,98 (76,92; 137,45) * #
Гомоцистеїн, ммоль/мл	14,26 (13,08; 16,23)	12,46 (11,84; 13,88)	13,63 (12,81; 14,60)	12,31 (11,84; 12,91)*

Примітка: * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем біомаркера ($p < 0,05$);
– вірогідність різниці показників в 1-й та 2-й підгрупах через три місяці лікування ($p < 0,05$).

цію і прояви ендотеліальної дисфункції, що асоціюється з більш сприятливим перебігом захворювання протягом одного року спостереження [16].

У нашому дослідженні також у пацієнтів, які додатково отримували на тлі базисної терапії натрію алендронат та L-аргінін, у динаміці лікування спостерігалось достовірне зменшення кількості епізодів тахікардії за добу, а також тенденція до зменшення тривалості епізодів тахікардії, що супроводжувалось відновленням симпато-парасимпатичного балансу за рахунок зменшення вкладу симпатичної складової та підвищення активності парасимпатичної. Отримані результати також підтверджують дані Kirchmaier U. (2019) про зниження частоти аритмічних порушень та загального серцево-судинного ризику при застосуванні бісфосфонатів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [17].

Під впливом комбінованого лікування у пацієнок з ІХС та ПМОП не лише спостерігалось достовірне зниження рівнів біомаркерів кісткового (остеопротегерин, остеокальцин) та судинного (гомоцистеїн, ВЕФР-А) ремоделювання. Наявність атома азоту в бічному ланцюзі пояснює особливий механізм дії азотовмісних бісфосфонатів, пов'язаний зі здатністю інгібувати процес модифікації білків в остеокластах, що веде до загибелі зрілих клітин і супроводжується появою специфічних змін у клітині й структурі ядра. Крім того, дія азотовмісних бісфосфонатами призводить до втрати клітинами - попередниками остеокластів здатності до диференціювання й дозрівання, що надалі спричиняє зменшення популяції остеокластів. Крім цього, у механізмі дії окремих препаратів відіграє роль зменшення вмісту гераніл-дифосфату, необхідного для синтезу обов'язкових білків остеокластів і регуляції місцевого кровопостачання кістки. Це пояснює інгібуючий вплив даної групи препаратів на рівень біомаркерів кісткового ремоделювання [1, 8]. На сьогодні існують

експериментальні дослідження [18], які підтверджують антирезорптивні ефекти L-аргініну за рахунок зниження рівня біомаркерів кісткового ремоделювання, що підтверджує нашу думку щодо захисного впливу донаторів NO на стан кісткової тканини. Також деякі автори вказують на вплив L-аргініну як донатора оксиду азоту на стан ендотелію та рівень біомаркерів ендотеліальної дисфункції. Так, Klawitter J. та співавт. (2017) у своєму дослідженні доводять, що відносний дефіцит L-аргініну може бути механізмом, що лежить в основі зниження функції ендотелію з настанням менопаузи у жінок [19].

Таким чином, до позитивних ефектів комбінованої терапії з включенням натрію алендронату та L-аргініну у хворих на ІХС та ПМОП можна віднести покращення стану ендотелію (зменшення товщини КІМ, рівня ВЕФР-А, гомоцистеїну), позитивні зміни показників структурної перебудови серця, зниження жорсткості міокарда, зменшення кількості та тривалості епізодів тахікардії протягом доби, шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол, а також збільшення загальної потужності ВНС та нормалізацію симпато-парасимпатичного балансу за рахунок парасимпатичної складової. Також вказана схема лікування нормалізує баланс біомаркерів остеорепації та кісткової резорбції (остеопротегерин, остеокальцин), сприяє зменшенню рівня біомаркерів ендотеліальної дисфункції та судинного ремоделювання (гомоцистеїн, ВЕФР-А), що може сприяти зниженню ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та остеопорозних переломів.

Висновки

1. Включення до базисної терапії натрію алендронату та екзогенного L-аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця, що проходить на тлі постменопаузального остеопорозу, сприяє достовірному зменшенню товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, розміру лівого передсердя та більш значному зменшенню індексу

жорсткості міокарда порівняно з традиційною схемою лікування.

2. Під впливом базисного лікування з додаванням натрію алендронату та екзогенного L-аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з постменопаузальним остеопорозом, спостерігається достовірне зменшення кількості та тривалості епізодів тахікардії протягом доби, шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол, збільшення загальної потужності ВНС та нормалізація симпато-парасимпатичного балансу за рахунок парасимпатичної складової.

3. У хворих на ішемічну хворобу серця та постменопаузальний остеопороз, що отримували комбіновану терапію, спостерігалось достовірне зниження рівнів біомаркерів остеорепації та кісткової резорбції (остеопротегерин, остеокальцин), а також біомаркерів ендотеліальної дисфункції та судинного ремоделювання (гомоцистеїн, ВЕФР-А).

Перспективи подальших досліджень. Визначення впливу запропонованої схеми лікування у жінок з ІХС та ПОМП на віддалений прогноз є перспективою подальших досліджень.

Список літератури

1. Golovach IYu, Zazirnyi IM, Turovskaya TV, Semeniv IP, Yevseenko VG, Chipko TM, et al. How to assess comorbidity of patients suffering from hip fracture associated with osteoporosis and subsequent hip replacement. *Osteoporosis International*. 2018;29:199-99.
2. Mykhailovska NS, Stetsiuk IO. The indicators of the bone tissue mineralization abnormalities in women with coronary artery disease in the post-menopausal period. *Патологія*. 2018;2:136-41.
3. Mykhailovska NS, Stetsiuk IO, Kulynych TO, Gorbachova SV, Zhulkevych IV. The interrelationship of the bone and cardiovascular remodeling biomarkers and clinical peculiarities of coronary artery disease in postmenopausal women. *Reumatologia*. 2020;58(3):142-49.
4. Мітченко ОІ, Люшина ГЯ. Рання менопауза як специфічний фактор серцево-судинного ризику в жінок. *Український кардіологічний журнал*. 2016;3:85-90.
5. Головач ІЮ. Современная стратегия диагностики и длительного лечения постменопаузального остеопороза. *Український ревматологічний журнал*. 2018;2:9-16.
6. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»: Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_436.html.
7. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з остеопорозом. Рациональна Фармакотерапія. 2007;4:5.
8. Поворозник ВВ. Остеопороз: від ранньої діагностики до ефективного лікування. *Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія*. 2019;6:25.
9. Березин АЕ. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку кардіоваскулярних захворювань: перспективи фармакологічної корекції донаторами оксида азота. *Український медичний часопис*. 2015;5:1-5.
10. Свиридова НК, Жгільова НО. Використання L-аргініну при лікуванні коморбідної патології у неврологічних хворих. *Східно-Європейський неврологічний журнал*. 2017;1:4-8.
11. Михайловська НС, Стецюк ІО, Кулинич ТО, Лісова ОО. Клінічна ефективність застосування L-аргініну у хворих з ішемічною хворобою серця та метаболічним синдромом. *Сімейна медицина*. 2019;2:59-65.
12. Caffarelli C, Montagnani A, Nuti R, Gonnelli S. Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: update and systematic review of clinical studies. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1819-28. DOI: 10.2147/CIA.S138002.
13. Волошина ЛЮ. Оцінка ефективності застосування L-аргініну аспартату в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз з високим

рівнем коморбідності та кардіоваскулярного ризику. *Український терапевтичний журнал*. 2016;4:63-70.

14. Uzokov J, Alyavi A, Alyavi B, Azizov S. Influence of Combined Therapy on Inflammatory State and Pro-inflammatory Cytokines in Patients with Coronary Artery Disease and Metabolic Syndrome. *Eur Cardiol*. 2020;15:e27. DOI: 10.15420/eur.2020.15.1.P04.

15. Михайловська НС, Олійник ТВ. Особливості ремоделювання міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від функціонального стану щитовидної залози. *Патологія*. 2015;2:17-21.

16. Михайловська НС, Кулинич ТО. Вплив екзогенного L-аргініну на стан кардіогемодинаміки та варіабельність серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної госпітальної пневмонії. *ScienceRise: Medical Science*. 2017;3:27-34.

17. Kirchmayer U, Sorge C, Sultana J, Lapi F, Onder G, Agabiti N, et al. Bisphosphonates and cardiovascular risk in elderly patients with previous cardiovascular disease: a population-based nested case-control study in Italy. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10: 2042098619838138. DOI: 10.1177/2042098619838138.

18. Abdelkarem HM, Fadda LH, El-Sayed EM, Radwan OK. Potential Role of L-Arginine and Vitamin E Against Bone Loss Induced by Nano-Zinc Oxide in Rats. *J Diet Suppl*. 2018;15(3):300-10. DOI: 10.1080/19390211.2017.1343889.

19. Klavitter J, Hildreth KL, Christians U, Kohrt WM, Moreau KL. A relative L-arginine deficiency contributes to endothelial dysfunction across the stages of the menopausal transition. *Physiol Rep*. 2017;5(17):e13409. DOI: 10.14814/phy2.13409.

References

1. Golovach IYu, Zazirnyi IM, Turovskaya TV, Semeniv IP, Yevseenko VG, Chipko TM, et al. How to assess comorbidity of patients suffering from hip fracture associated with osteoporosis and subsequent hip replacement. *Osteoporosis International*. 2018;29:199-199.
2. Mykhailovska NS, Stetsiuk IO. The indicators of the bone tissue mineralization abnormalities in women with coronary artery disease in the post-menopausal period. *Patolohiia*. 2018;2:136-41.
3. Mykhailovska NS, Stetsiuk IO, Kulynych TO, Gorbachova SV, Zhulkevych IV. The interrelationship of the bone and cardiovascular remodeling biomarkers and clinical peculiarities of coronary artery disease in postmenopausal women. *Reumatologia*. 2020;58(3):142-49.
4. Mitchenko OI, Iliushyna HA. Rannia menopause yak spetsyfychnyi faktor sertsevo-sudynnoho ryzyku v zhynok [Early menopause as a specific cardiovascular risk factor in women]. *Ukrains'kyi kardiologichnyi zhurnal*. 2016;3:85-90. (in Ukrainian).
5. Golovach IYu. Sovremennaya strategiya diagnostiki i dolgovremennogo lecheniya postmenopauzal'nogo osteoporozha [Modern strategy for diagnosis and long-term treatment of postmenopausal osteoporosis]. *Ukrains'kyi revmatologichnyi zhurnal*. 2018;2:9-16. (in Russian).
6. Pro zatverdzhennia protokoliv nadannia medychnoi dopomohy za spetsial'nistiu «Kardiologhiia»: Nakaz MOZ Ukrainy № 436 vid 03.07.2006 r. [On approval of protocols for the provision of medical care in the specialty "Cardiology": Order of the Ministry of Health of Ukraine № 436 from 03.07.2006]. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_436.html. (in Ukrainian).
7. Klinichnyi protokol nadannia medychnoi dopomohy khvorym z osteoporozom [Clinical protocol of medical care for patients with osteoporosis]. *Ratsional'na Farmakoterapiia*. 2007;4:5. (in Ukrainian).
8. Povorozniuk VV. Osteoporoz: vid rann'oi diahnostyky do efektyvnoho likuvannia [Osteoporosis: from early diagnosis to effective treatment]. *Kardiologhiia, Revmatologhiia, Kardiokhirurhiia*. 2019;6:25. (in Ukrainian).
9. Berезin AE. Rol' endotelial'noy disfunktsii v razvitii kardiovaskulyarnykh zabolevaniy: perspektivy farmakologicheskoy korrektsii donatorami oksida azota [The role of endothelial dysfunction in the development of cardiovascular diseases: prospects for pharmacological correction by nitric oxide donors]. *Ukrains'kyi medychnyi chasopys*. 2015;5:1-5. (in Russian).
10. Svyrydova NK, Zhil'ova NO. Vykorystannia L-arhininu pry

Оригінальні дослідження

likuvanni komorbidnoi patolohii u nevrolohichnykh khvorykh [The use of L-arginine in the treatment of comorbid pathology in neurological patients]. *Skhidno-Ievropeis'kyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2017;1:4-8. (in Ukrainian).

11. Mykhailovs'ka NS, Stetsiuk IO, Kulynych TO, Lisova OO. Klinichna efektyvnist' zastosuvannya L-argininu u khvorykh z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia ta metabolichnym syndromom [Clinical efficacy of L-arginine in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome]. *Simeina medytsyna*. 2019;2:59-65. (in Ukrainian).

12. Caffarelli C, Montagnani A, Nuti R, Gonnelli S. Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: update and systematic review of clinical studies. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1819-28. DOI: 10.2147/CIA.S138002.

13. Voloshyna LO. Otsinka efektyvnosti zastosuvannya L-argininu aspartatu v kompleksnomu likuvanni khvorykh na osteoartroz z vysokym rivnem komorbidnosti ta kardiovaskuliarnoho ryzyku [Evaluation of the effectiveness of L-arginine aspartate in the complex treatment of patients with osteoarthritis with a high level of comorbidity and cardiovascular risk]. *Ukrains'kyi terapevtychnyi zhurnal*. 2016;4:63-70. (in Ukrainian).

14. Uzokov J, Alyavi A, Alyavi B, Azizov S. Influence of Combined Therapy on Inflammatory State and Pro-inflammatory Cytokines in Patients with Coronary Artery Disease and Metabolic Syndrome. *Eur Cardiol*. 2020;15:e27. DOI: 10.15420/ecr.2020.15.1.P04.

15. Mykhailovs'ka NS, Oliinyk TV. Osoblyvosti remodeliuvannya miokarda u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia zalezyno vid

funktional'noho stanu schytovydnoi zalozy [Features of myocardial remodeling in patients with coronary heart disease depending on the functional state of the thyroid gland]. *Patolohiia*. 2015;2:17-21. (in Ukrainian).

16. Mykhailovs'ka NS, Kulynych TO. Vplyv ekzogenoho L-argininu na stan kardiohemodynamiky ta variabel'nist' sertsevoho rytmu u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia pislia pereneseni nehospital'noi pnevmonii [The effect of exogenous L-arginine on the state of cardiohemodynamics and heart rate variability in patients with coronary heart disease after community-acquired pneumonia]. *ScienceRise: Medical Science*. 2017;3:27-34. (in Ukrainian).

17. Kirchmayer U, Sorge C, Sultana J, Lapi F, Onder G, Agabiti N, et al. Bisphosphonates and cardiovascular risk in elderly patients with previous cardiovascular disease: a population-based nested case-control study in Italy. *The Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098619838138. DOI: 10.1177/2042098619838138.

18. Abdelkarem HM, Fadda LH, El-Sayed EM, Radwan OK. Potential Role of L-Arginine and Vitamin E Against Bone Loss Induced by Nano-Zinc Oxide in Rats. *J Diet Suppl*. 2018;15(3):300-10. DOI: 10.1080/19390211.2017.1343889.

19. Klawitter J, Hildreth KL, Christians U, Kohrt WM, Moreau KL. A relative L-arginine deficiency contributes to endothelial dysfunction across the stages of the menopausal transition. *Physiol Rep*. 2017;5(17):e13409. DOI: 10.14814/phy2.13409.

Відомості про авторів

Михайловська Н. С. – д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна. ID ORCID 0000-0001-6781-9406

Стецюк І. О. – аспірант кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна. ID ORCID : 0000-0002-3698-0181

Сведения об авторах

Михайловская Н. С. – д-р мед. наук, профессор, зав. каф. общей практики – семейной медицины и внутренних болезней, Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина. ID ORCID 0000-0001-6781-9406

Стецюк И. О. – аспирант кафедры общей практики – семейной медицины и внутренних болезней, Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина. ID ORCID : 0000-0002-3698-0181

Information about the authors

Mykhailovska N. S. – MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia Ukraine. ID ORCID 0000-0001-6781-9406

Stetsiuk I. O. – PhD student at the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine. ID ORCID : 0000-0002-3698-0181

Надійшла до редакції 07.10.2020

Рецензент — проф. Плащук Т.О.

© Н.С. Михайловська, І.О. Стецюк, 2020