

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ ТЕРАПІЇ АРИТМІЧНИХ ТА ВЕГЕТАТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ

©Т. О. Кулинич, О. О. Лісова, О. В. Шершньова, А. В. Грицай, І. О. Стецюк

Запорізький державний медичний університет

РЕЗЮМЕ. Перенесена негоспітальна пневмонія (НП) призводить до дисфункції нейрорегуляторних систем, розвитку аритмічних порушень, що впливає на перебіг хронічного коронарного синдрому (ХКС).

Мета – оцінити ефективність та безпечність корекції аритмічних та вегетативних порушень у хворих на ХКС після перенесеної НП за допомогою включення до базисної терапії препарату екзогенного L-аргініну.

Матеріал і методи. У дослідження увійшли 60 хворих на ХКС: стабільну стенокардію напруження II–III функціонального класу, які перенесли НП III клінічної групи (вік 70,5 (65,76; 72,24) років, чоловіків – 55,67 %, жінок – 44,33 %. Залежно від призначеного лікування пацієнти були поділені на 2 підгрупи: підгрупа 1 – 30 осіб, які отримували лише базисну терапію ХКС та НП; підгрупа 2 – 30 хворих, яким до базисної терапії додавали препарат екзогенного L-аргініну за схемою. Хворим проводили комплексне клінічне дослідження згідно із Національними рекомендаціями, добове моніторування ЕКГ за Холтером здійснювали з використанням приладу «Кардіосенс К» (ХАІ МЕДИКА, Україна) за загальноприйнятою методикою.

Результати. Під впливом базисної терапії з додаванням L-аргініну у хворих на ХКС після перенесеної НП спостерігалось зменшення загальної тривалості тахікардії протягом доби на 33,13 %, кількості шлуночкових екstrasistol – на 63,2 %, тривалості депресії сегмента ST – на 74,36 %. Пароксизми фібриляції передсердь після проведеного лікування не зафіксовані в жодного з пацієнтів підгрупи 2, тоді як у підгрупі 1 спостерігались у 3 (10 %) хворих. Додаткове призначення L-аргініну на тлі базисного лікування сприяло збільшенню загальної варіабельності серцевого ритму (за показниками rMSSD та TP) і відновленню симпто-парасимпатичного балансу (за співвідношенням LF/HF) за рахунок зростання парасимпатичної складової, що виявилось більш значущим в активному періоді.

Висновок. Додавання екзогенного L-аргініну до базисного лікування хворих на ХКС після перенесеної НП сприяє зменшенню аритмічних, ішемічних порушень на тлі відновлення загальної варіабельності серцевого ритму та нормалізації симпто-парасимпатичний дисбалансу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічна коронарна хвороба; негоспітальна пневмонія; аритмії; вегетативна дисфункція; L-аргінін.

Вступ. Останнім часом на тлі глобальної пандемії COVID-19 спостерігається зростання захворюваності на пневмонії різної етіології серед дорослого населення [1–3]. Існує вірогідний зв'язок між перенесеними гострими інфекціями і частотою кардіоваскулярних подій, ризик яких є найвищим протягом перших днів від початку захворювання і зберігається підвищеним протягом декількох тижнів [4]. У хворих на хронічний коронарний синдром (ХКС) пневмонія є серйозною проблемою через значну поширеність, складність діагностики і лікування, високу летальність [3–7]. Основними серцево-судинними ускладненнями, які призводять до погіршення стану таких хворих, є розвиток гострого коронарного синдрому, порушення ритму або поява чи прогресування серцевої недостатності [3, 4].

Перенесена НП несприятливо впливає на стан серцево-судинної системи за рахунок таких механізмів: розвитку і прогресування систолічної і діастолічної дисфункції міокарда; зростання активності коагуляційних факторів, збільшення агрегаційних властивостей тромбоцитів та пригнічення фібринолізу; ендотеліальної дисфункції через по-

рушення синтезу оксиду азоту, що пов'язано з гострим запальним процесом; дисбалансу вегетативної регуляції серцевої діяльності, що асоціюється з погіршенням короткочасного прогнозу [3, 4]. Перенесена НП також призводить до дисфункції нейрорегуляторних систем, розвитку аритмічних порушень, що впливає на перебіг ХКС. Порушення ритму, зокрема фібриляція передсердь, досить часто спостерігаються серед хворих на негоспітальну пневмонію [8]. Можливими механізмами розвитку аритмічних ускладнень можуть бути збільшення частоти серцевих скорочень за рахунок гіперкатехоламінемії, ішемічні зміни в міокарді або системне запалення та ендотеліальна дисфункція. Тому на сьогодні актуальним є патогенетичне лікування хворих на ХКС після перенесеної НП. Використання препаратів, що впливають на аритмічні та вегетативні порушення, доцільне не лише в гострий період захворювання, а й у віддаленій перспективі [10].

До таких лікарських засобів належить L-аргінін, який пригнічує синтез ендотеліну-1, асиметричного диметиларгініну, утворення протеїнів адгезії VCAM-1 та MCP-1, продукцію й концентрацію віль-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

них радикалів у плазмі і тканинах тощо [10]. L-аргінін є субстратом для синтезу NO, сприяє вазодилатації та покращенню ендотеліальної функції, має антиоксидантну, антиагрегантну і профібринолітичну дію. Позитивний вплив препарату на стан кардіогемодинаміки і симпато-вагальний баланс підтверджений у клінічних дослідженнях [11–13].

На сьогодні наукові дані, що стосуються ефективності та безпечності застосування L-аргінину у хворих на ХКС на тлі НП з метою корекції аритмічних та вегетативних порушень, нечисленні. Перспективним є вивчення клінічної ефективності L-аргінину у хворих на ХКС, що перенесли НП, на підставі проведення комплексних наукових досліджень.

Мета – оцінити ефективність та безпечність корекції аритмічних та вегетативних порушень у хворих на ХКС після перенесеної НП за допомогою включення до базисної терапії препарату екзогенного L-аргінину.

Матеріал і методи дослідження. У дослідження увійшли 60 хворих на ХКС: стабільну стенокардію напруження II–III функціонального класу, які перенесли НП III клінічної групи (вік 70,5 (65,76; 72,24) років, чоловіків – 55,67 %, жінок – 44,33 %).

Критерії включення у дослідження: наявність ХКС: стабільної стенокардії напруження II–III ФК та ознак НП за даними клініко-рентгенологічного обстеження, письмова інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: наявність гострого запального процесу іншої локалізації; перенесений інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія протягом 28 діб до госпіталізації; серцева недостатність II Б – III стадії; набуті й вроджені вади серця; перенесений геморагічний інсульт; бронхіальна астма або ХОЗЛ; виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення; онкологічні, психічні та системні захворювання; захворювання крові; ниркова та печінкова недостатність; зловживання алкоголем та наркотична залежність.

Діагноз ХКС і функціонального класу стабільної стенокардії був верифікований згідно з Національними та Європейськими рекомендаціями. Діагноз НП встановлювали згідно з наказом МОЗ України № 128 (2007 р.).

Залежно від призначеного лікування пацієнти були поділені на 2 підгрупи. Підгрупу 1 склали 30 осіб, які отримували лише базисну терапію ХКС, згідно з наказом МОЗ України № 436 (2006 р.) та НП – у відповідності до наказу МОЗ України № 128 (2007 р.). До підгрупи 2 увійшли 30 хворих, яким до базисної терапії додавали препарат екзогенного L-аргінину (Тівортін 4,2 % – 100 мл; ТМ «Юрія-фарм») за наступною схемою: внутрішньовенна крапельна інфузія протягом 5 діб із наступним переходом

на пероральне застосування Тівортину аспартату по 5 мл три рази на добу впродовж 4 тижнів. Базисна терапія ХКС включала антиагрегант, статин, β -адреноблокатор, інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину II, короткодійні нітрати за необхідністю. Лікування НП здійснювалось відповідно до чинного наказу МОЗ України.

На 1–3 добу перебування у стаціонарі проводили комплексне клінічне обстеження згідно із Національними рекомендаціями. Добове моніторування ЕКГ за Холтером здійснювали з використанням приладу «Кардіосенс К» (ХАІ МЕДИКА, Україна). Для аналізу ознак електричної нестабільності серця досліджували кількість порушень серцевого ритму за добу. Вивчали показники ВСР за добу, в денний та нічний періоди за часовими та спектральними характеристиками у відповідності до рекомендацій Робочої групи Європейського товариства кардіологів з вивчення варіабельності серцевого ритму. Оцінку ефективності та безпечності лікування проводили через 4 тижні після виписки зі стаціонару.

У роботі дотримано принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (ETS-164, зі змінами від 1998 року, 2002 року, 2005 року), GCP (1996 р.), Гельсінської декларації (Генеральна асамблея ВМА, 1964 р. з доповненнями 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 рр.), Міжнародного кодексу медичної етики (Генеральна асамблея ВМА, 1949 р., зі змінами від 1968 та 1983 рр.), Женевської декларації лікарів (Генеральна асамблея ВМА, 1948 р., зі змінами від 1968, 1983 та 1994 рр.), законодавства України.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Statistica 13.0 (StatSoftInc, США, № JPZ8041382130ARCN10-J) за загальноприйнятою методикою. Аналіз нормальності розподілу оцінювався за критеріями Shapiro – Wilk (W). Оскільки розподіл даних відрізнявся від нормального, усі дані наведені у вигляді медіани і міжквартильного розмаху, $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Для порівняння показників у двох залежних вибірках використовували критерій Wilcoxon. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати й обговорення. За результатами добового моніторування ЕКГ у пацієнтів обох підгруп під впливом лікування спостерігалось зменшення ЧСС в активному та пасивному періодах, а також середньодобової ЧСС (табл. 1), що можна пояснити зменшенням проявів запального процесу в ході одужання від НП.

Загальна тривалість тахікардії протягом доби зменшилась на 33,13 % ($p < 0,05$) і була вірогідно меншою на 49,77 % у пацієнтів підгрупи 2 у зіставленні з хворими, що отримували лише базисну терапію, у яких спостерігалась тенденція до збіль-

Таблиця 1. Динаміка електричної активності міокарда в процесі лікування у хворих на ХКС, які перенесли НП, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа 1 базисна терапія (n=30)		Підгрупа 2 базисна терапія + L-аргінін (n=30)	
	на початку дослідження	через 3 місяці	на початку дослідження	через 3 місяці
Середньодобова ЧСС, за 1 хв	76,00 (69,00; 72,00)	72,00 (71,00; 78,00)	73,00 (66,50; 80,00)	69,00 (65,50; 75,00)
Середня ЧСС в денному періоді, за 1 хв	82,00 (71,00; 85,00)	81,00 (75,00; 84,00)	78,50 (72,50; 89,00)	76,00 (68,50; 80,50)
Середня ЧСС в нічному періоді, за 1 хв	69,00 (62,00; 76,00)	64,00 (63,00; 69,00)	66,00 (57,50; 70,00)	64,50 (57,00; 67,50)
Загальна тривалість тахікардії за добу, хв	165,00 (57,50; 245,00)	217,00 (163,00; 321,00)	163,00 (42,00; 354,00)	109,00*# (32,00; 208,00)
Шлуночкова екстрасистолія, всього за добу	58,00 (21,00; 202,00)	26,50 (3,50; 309,00)	62,50 (2,00; 142,00)	23,00*# (2,00; 76,00)
Тривалість депресії сегмента ST за добу, хв	19,00 (1,50; 26,00)	11,50 (6,00; 46,00)	19,50 (3,00; 25,00)	5,00*# (4,00; 6,00)
Глибина депресії сегмента ST, мкВ	148,00 (109,00; 199,00)	156,00 (110,00; 195,00)	146,50 (107,00; 201,00)	128,00 (113,00; 134,00)

Примітка: * – вірогідність різниці показників у динаміці лікування порівняно з початковим вимірюванням ($p < 0,05$); # – вірогідність різниці показників через 3 місяці лікування порівняно з хворими, які не отримували L-аргінін ($p < 0,05$).

шення цього показника. Кількість шлуночкових екстрасистол зменшувалась в обох підгрупах (на 54,31 % в підгрупі 1 та на 63,2 % в підгрупі 2), проте тільки в групі аргініну ці зміни досягли рівня статистичної значущості ($p < 0,05$). Пароксизми фібриляції передсердь після проведеного лікування не зафіксовані в жодного з пацієнтів підгрупи 2, тоді як в підгрупі 1 спостерігалось у 3 (10 %) хворих.

Тривалість депресії сегмента ST у хворих, які отримували базисне лікування з додаванням L-аргініну, вірогідно знизилась на 74,36 % і була меншою на 56,52 % ($p < 0,05$), порівняно з традиційною схемою лікування, в якій зазначені зміни не досягли рівня статистичної значущості.

Зміни характеристик ВСР обох підгруп на тлі лікування наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Динаміка змін часових і спектральних показників ВСР під впливом лікування у хворих на ХКС, які перенесли НП, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа 1 базисна терапія (n=30)		Підгрупа 2 базисна терапія + L-аргінін (n=30)	
	на початку дослідження	через 3 місяці	на початку дослідження	через 3 місяці
1	2	3	4	5
Активний період				
mRR, мс	740,50 (678,00; 876,00)	769,00 (705,00; 789,00)	770,50 (675,00; 831,00)	798,50# (748,00; 877,50)
SDNNi, мс	48,45 (38,25; 62,70)	46,20 (41,60 50,20)	41,35 (28,70; 52,70)	50,75 (42,20; 60,25)
rMSSD, мс	21,50 (12,50; 37,50)	30,00 (17,00; 45,00)	23,50 (11,00; 45,00)	32,00 (20,50; 50,00)
pNN50, %	3,55 (0,70; 9,00)	5,40 (1,10; 21,20)	4,40 (0,30; 17,00)	4,70 (0,35; 8,90)

1	2	3	4	5
HRVTI, у. о.	23,30 (18,55; 34,30)	26,40 (24,40; 31,50)	21,80 (15,90; 29,50)	24,00 (20,95; 33,25)
TP, мс ²	1770,00 (1335,00; 3166,00)	2199,00 (1601,00; 2461,00)	1533,00 (805,00; 2651,00)	2401,00 (1483,50; 2874,00)
ULF, мс	643,00 (201,50; 1032,50)	717,00 (431,00; 990,00)	543,00 (374,00; 792,00)	568,50 (367,50; 778,00)
VLF, мс	708,00 (319,00; 1323,00)	993,00 (589,00; 1094,00)	629,50 (397,00; 1195,00)	842,50 (572,00; 1155,25)
LF, мс	219,50 (135,75; 362,50)	307,00 (203,00; 328,00)	173,00 (121,00; 438,00)	340,00* (179,00; 612,75)
LFn, н. о.	75,80 (50,13; 79,53)	74,90 (50,00; 81,20)	71,60 (64,80; 76,50)	72,50# (70,00; 77,03)
HF, мс	111,00 (51,00; 209,00)	113,00 (47,00; 241,00)	115,00 (33,00; 230,00)	133,00 (93,00; 226,50)
HFn, н. о.	25,20 (21,00; 49,96)	25,10 (18,80; 50,00)	28,40 (23,50; 35,10)	27,50# (22,98; 30,00)
LF/HF	3,00 (1,00; 3,75)	3,00 (1,00; 4,30)	3,05 (1,88; 3,73)	2,65# (2,30; 3,33)
Пасивний період				
mRR, мс	894,00 (819,00; 974,50)	925,00 (846,00; 960,00)	913,50 (833,00; 955,00)	930,00 (899,00; 1043,50)
SDNNi, мс	43,35 (30,90; 61,70)	43,00 (36,80; 54,90)	47,25 (28,30; 59,40)	61,80 (36,40; 80,30)
rMSSD, мс	24,50 (17,50; 32,50)	25,00 (18,00; 37,00)	24,50 (17,00; 39,00)	42,50# (19,00; 58,00)
pNN50, %	3,55 (1,20; 6,65)	4,10 (1,60; 8,20)	4,40 (0,48; 14,95)	4,70 (0,35; 8,90)
HRVTI, у. о.	17,45 (15,05; 19,65)	19,80 (17,10; 23,50)	19,05 (14,90; 26,00)	18,05 (15,15; 22,68)
TP, мс ²	1881,50 (1601,50; 3462,00)	1802 (1296,00; 2988,00)	2012,00 (790,00; 2940,00)	3557,50# (1314,00; 6375,00)
ULF, мс	372,50 (188,50; 653,50)	333,00 (244,00; 501,00)	301,50 (182,00; 632,00)	460,50 (296,00; 813,00)
VLF, мс	1012,00 (456,00; 1564,50)	933,00 (655,00; 1248,00)	1053,50 (474,00; 1584,00)	1125,00# (522,00; 1941,00)
LF, мс	360,50 (112,00; 932,50)	368,00 (241,00; 625,00)	374,50 (148,00; 655,00)	492,00 (231,50; 915,25)
LFn, н. о.	71,10 (60,00; 79,65)	58,60 (49,90; 79,70)	71,50 (53,80; 77,80)	58,75 (55,45; 71,55)
HF, мс	132,00 (68,00; 183,50)	175,00 (102,00; 445,00)	130,50 (79,00; 432,5)	314,00 (80,25; 553,25)
HFn, н. о.	28,90 (22,33; 40,00)	41,40 (20,30; 50,10)	28,50 (21,75; 44,63)	41,25 (28,45; 44,55)
LF/HF	2,80 (1,50; 3,50)	1,40 (1,00; 3,90)	2,40 (1,20; 3,50)	1,45 (1,25; 2,50)

Примітки: * – вірогідність різниці показників в динаміці лікування порівняно з початковим вимірюванням ($p < 0,05$); # – вірогідність різниці показників через 3 місяці лікування порівняно з хворими, які не отримували L-аргінін ($p < 0,05$).

У пацієнтів обох підгруп під впливом лікування спостерігалась тенденція до зростання загальної варіабельності серцевого ритму (TP) та зниження співвідношення симпато-вагального балансу (LF/HF) за рахунок підвищення активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (HF). Через 3 місяці пацієнти, які отримували

лікування L-аргініном, у денному періоді мали вірогідно ($p < 0,05$) нижчі показники співвідношення LF/HF за рахунок зменшення внеску симпатичної складової і підвищення активності парасимпатичної складової. В нічному періоді у пацієнтів підгрупи 2 через 3 місяці лікування спостерігалась вірогідно ($p < 0,05$) вищі показники за-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

гальної варіабельності серцевого ритму (rMSSD та TP), порівняно з пацієнтами, які отримували лише базисну терапію. За спектральними характеристиками при повторному обстеженні підгрупи вірогідно не відрізнялись одна від одної.

Слід зазначити, що призначене лікування добре переносилося хворими, не погіршувало загальноклінічні, біохімічні та метаболічні параметри.

Результати й обговорення. За результатами нашого дослідження, додаткове призначення L-аргініну на тлі базисного лікування сприяло зменшенню аритмічних порушень, збільшенню загальної варіабельності серцевого ритму і відновленню симпато-парасимпатичного балансу за рахунок зростання парасимпатичної складової, що виявилось більш значущим в активному періоді. Отримані нами результати підтверджуються іншими науковими дослідженнями. Так, за даними вітчизняних та іноземних дослідників [10, 11], призначення L-аргініну хворим на ХКС сприяло зниженню активності симпатичного компонента ВСР та відновленню симпато-вагального балансу за рахунок активації парасимпатичної складової. Призначення L-аргініну на тлі базисної терапії ХКС, асоційованої з метаболічним синдромом, сприяло зменшенню аритмічних порушень та ішемічних змін міокарда, що призводило до поліпшення якості життя хворих [14]. Дані, отримані в іншому дослідженні [15], свідчать про перевагу базисної терапії із включенням L-аргініну у хворих на ХКС, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки, що підтверджувалось покращенням показників ліпідного спектра, функціонального стану печінки, параметрів кардіогемодинаміки, ВСР на тлі зменшення інсулінорезистентності, адипокінового дисбалансу та ендотеліальної дисфункції.

Отримані результати можна пояснити впливом L-аргініну на синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладеньком'язових клітин судинної стінки. Крім того, показано, що препарат пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – стимулятора оксидативного стресу, та знижує продукцію й концентрацію вільних радикалів у плазмі і тканинах [10, 11, 13, 16, 17], а це, у свою чергу, сприяє поліпшенню функції ендотелію, збільшенню толерантності до фізичного навантаження, зменшенню кількості аритмічних порушень, потреби у нітратах короткої дії, поліпшенню якості життя пацієнтів [12].

Аналогічні дані були отримані у дослідженнях вітчизняних вчених [17–19], які відмічали зменшення тривалості депресії сегмента ST у хворих похилого віку зі стабільною стенокардією напруження на тлі базисного лікування з додаванням L-аргініну, що пояснювалось зменшенням ступеня ендотеліальної дисфункції, помірним вазодилатційним ефектом препарату і позитивним впливом на коронарний кровотік [20].

В експериментальних та клінічних дослідженнях продемонстровано, що призначення L-аргініну в якості субстрату утворення NO приводить до поліпшення ендотеліозалежної вазодилатації, зниження артеріального тиску і загального периферійного опору судин у пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи, зниження інтенсивності окиснення холестерину ліпопротеїдів низької щільності при стенокардії напруження, зменшення ступеня ішемічно-реперфузійного пошкодження міокарда у людей *in vivo* [21].

Висновки. 1. Під впливом базисного лікування з додаванням екзогенного L-аргініну у хворих на ХКС після перенесеної НП спостерігається зменшення кількості аритмічних ускладнень та ішемічних порушень, що може суттєво впливати на прогноз таких хворих.

2. Додавання екзогенного L-аргініну до базисного лікування у хворих на ХКС після перенесеної НП сприяє підвищенню загальної варіабельності серцевого ритму (за показниками rMSSD та TP) та нормалізації симпато-парасимпатичного балансу вегетативної серцевої регуляції за рахунок підвищення активності парасимпатичної складової.

3. Враховуючи ефективність та безпечність екзогенного L-аргініну доцільним є включення його до базисного лікування хворих на ХКС щонайменше протягом 4 тижнів після перенесеної НП.

Перспективним є вивчення впливу екзогенного L-аргініну на віддалений прогноз, активність маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на ХКС після перенесеної НП.

Фінансування. Робота була виконана в межах НДР кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медичного університету на тему: «Клініко-патогенетичні, прогностичні та лікувально-діагностичні аспекти кардіоваскулярної патології з різними коморбідними станами» (№ державної реєстрації 0118U007138).

Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дзюблик Я. О. Негоспітальна пневмонія і COVID-19: дискусійні питання / Я. О. Дзюблик // Український пульмонологічний журнал. – 2020. – № 4. – С. 12–14.
2. Зайков С. В. COVID-19 і супутні хронічні захворювання / С. В. Зайков // INFUSION & CHEMOTHERAPY. – 2020. – № 3. – С. 5–10. DOI: 10.32902/2663-0338-2020-3-5-10.
3. Ticona J. H. Community-acquired pneumonia: a focused review / J. H. Ticona, V. M. Zaccone, I. M. McFarlane // Am. J. Med. Case Rep. – 2021. – No. 9 (1). – P. 45–52. DOI: <https://doi.org/10.12691/ajmcr-9-1-12>.
4. Коваленко В. М. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування / В. М. Коваленко, О. П. Борткевич // Ukr. Rheumatol. J. – 2019. – № 3 (77). – С. 33–44.
5. Wunderink R. G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults / R. G. Wunderink, G. Waterer // BMJ. – 2017. – Vol. 358. – P. j2471. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.j2471>.
6. Yeh J. J. Relationship between pneumonia and cardiovascular diseases: a retrospective cohort study of the general population / J. J. Yeh, C. L. Lin, C. H. Kao // Eur. J. Intern. Med. – 2019. – Vol. 59. – P. 39–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.08.003>.
7. Mykhailovska N. The influence of community-acquired pneumonia on the clinical course of coronary heart disease: the results of retrospective analysis / N. Mykhailovska, T. Kulynych // ScienceRise. Medical Science. – 2017. – № 11 (19). – С. 52–55.
8. Порушення серцевого ритму і вегетативної регуляції у хворих на хронічний коронарний синдром на тлі негоспітальної пневмонії / Т. О. Кулинич, О. О. Лісова, О. В. Шершньова, Г. В. Грицай // Запорозький медичинський журнал. – 2021. – Т. 23, № 6 (129). – С. 766–771. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.235435>.
9. Role of endothelial dysfunction in heart failure / C. Zuchi, I. Tritto, E. Carluccio [et al.] // Heart Fail. Rev. – 2020. – Vol. 25 (1). – P. 21–30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09881-3>.
10. L-arginine-nitric oxide-asymmetric dimethylarginine pathway and the coronary circulation: translation of basic science results to clinical practice / A. Cziráki, Z. Lenkey, E. Sulyok [et al.] // Front. Pharmacol. – 2020. – Vol. 11. – 569914. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.569914>.
11. L-arginine ameliorates high-fat diet-induced atherosclerosis by downregulating miR-221 / H. Zhang, L. Wang, F. Peng [et al.] // BioMed Res. Int. – 2020. – Vol. 2020. – 4291327. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/4291327>.
12. Intraplatelet L-arginine-nitric oxide metabolic pathway: from discovery to clinical implications in prevention and treatment of cardiovascular disorders / J. Gawrys, D. Gajeci, E. Szahidewicz-Krupska [et al.] // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1015908. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/1015908>.
13. L-arginine supplementation improves vascular endothelial dysfunction induced by high-fat diet in rats exposed to hypoxia / Y. X. Zhao, L. Tong, G. M. Zhang [et al.] // Wilderness Environ. Med. – 2020. – Vol. 31 (4). – P. 400–406. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wem.2020.06.010>.
14. Клінічна ефективність застосування L-аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця та метаболічний синдром / Н. С. Михайловська, І. О. Стецюк, Т. О. Кулинич, О. О. Лісова // Семейная медицина. – 2019. – № 2. – С. 59–65.
15. Ефективність застосування урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну на тлі базисної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки / Н. С. Михайловська, Л. Є. Міняйленко, О. І. Різник [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Т. 21, № 2 (82), ч. 1. – С. 31–35. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.8>.
16. Михайловська Н. С. Клінічна ефективність комбінованої фармакотерапії ішемічної хвороби серця, асоційованої з постменопаузальним остеопорозом / Н. С. Михайловська, І. О. Стецюк // Буковинський медичний вісник. – 2020. – Т. 24, № 4 (96). – С. 65–74.
17. Метаболічні порушення у хворих на гіпертонічну хворобу III стадії у поєднанні з ішемічною хворобою серця та їх корекція кверцетином і аргініном гідрохлоридом / С. В. Білецький, В. В. Бойко, Т. В. Казанцева [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2019. – Т. 23, № 1 (89). – С. 10–17.
18. Yakovleva O. O. A comparative analysis of the therapeutical efficacy of L-arginine L-glutamate and thiotriazolol in the complex pharmacotherapy of stable ischemic heart disease / O. O. Yakovleva, S. A. Semenchuk // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – № 2 (149). – С. 211–214.
19. Курята О. В. Тактика ведення кардіологічного пацієнта з коморбідністю: перспективні можливості корекції дисфункції ендотелію / О. В. Курята, М. М. Гречаник // Infusion & Chemotherapy. – 2020. – № 3 (2). – С. 159–161.
20. Визначення ефективності терапії ішемічної хвороби серця / В. М. Ждан, Г. С. Хайменова, М. Ю. Бабаніна [та ін.] // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2019. – Т. 19, Вип. 3 (67) 27. – С. 27–30.
21. Журавльова Л. В. Біомаркери серцевої недостатності: нові можливості діагностики / Л. В. Журавльова, М. В. Кулікова // Ліки України. – 2019. – № 3 (229). – С. 10–13.

REFERENCES

1. Dziublyk, Ya.O. (2020). Nehospitalna pnevmoniiia i COVID-19: dyskusiiini pytannia [Nosocomial pneumonia and COVID-19: debatable issues]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal – Ukrainian Pulmonology Journal*, 4, 12-14. DOI: [10.31215/2306-4927-2020-110-4-12-14](https://doi.org/10.31215/2306-4927-2020-110-4-12-14) [in Ukrainian].
2. Zaikov, S.V. (2020). COVID-19 i soputstvuyushchiye khronicheskkiye zabolevaniya [COVID 19 and associated chronic diseases]. *INFUSION & CHEMOTHERAPY*, 3, 5-10. DOI: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-3-5-10> [in Ukrainian].

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

3. Ticona, J.H., Zaccone, V.M., & McFarlane, I.M. (2021). Community-acquired pneumonia: a focused review. *Am. J. Med. Case Rep.*, 9(1), 45-52. DOI: <https://doi.org/10.12691/ajmcr-9-1-12>.
4. Kovalenko, V.M., & Bortkevych, O.P. (2019). Komorbidnist: vyznachennia, mozhyvi napriamki diagnostyky ta likuvannia [Comorbidity: definitions, possible directions of diagnosis and treatment]. *Ukrainian Rheumatology Journal*, 3(77), 33-44. DOI: <http://lib.inmeds.com.ua:8080/jspui/handle/lib/10242> [in Ukrainian].
5. Wunderink, R.G., & Waterer, G. (2017). Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults. *BMJ*, 358, j2471. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.j2471>.
6. Yeh, J.J., Lin, C.L., & Kao, C.H. (2019). Relationship between pneumonia and cardiovascular diseases: A retrospective cohort study of the general population. *Eur. J. Int. Med.*, 59, 39-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.08.003>.
7. Mykhailovska, N., & Kulynych, T. (2017). The influence of community-acquired pneumonia on the clinical course of coronary heart disease: the results of retrospective analysis. *ScienceRise. Medical Science*, 11(19), 52-55. DOI: [10.15587/2519-4798.2017.116826](https://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.116826) [in Ukrainian].
8. Kulynych, T.O., Lisova, O.O., Shershynova, O.V., & Hrytsai, N.V. (2021). Porushennia sertsevoho rytmu y vehetatyvnoi rehuliatyvy u khvorykh na khronycheskyi koronarnyi syndrom na tli nehospytalnoi pnevmonyy [Heart rhythm and autonomic regulation disorders in chronic coronary syndrome patients with community-acquired pneumonia]. *Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal – Zaporizhzhya Medical Journal*, 23(6(129)), 766-771. DOI: [10.14739/2310-1210.2021.6.235435](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.235435) [in Ukrainian].
9. Zuchi, C., Tritto, I., Carluccio, E., Mattei, C., Cattadori, G., & Ambrosio, G. (2020). Role of endothelial dysfunction in heart failure. *Heart Fail. Rev.*, 25(1), 21-30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09881-3>.
10. Cziráki, A., Lenkey, Z., Sulyok, E., Szokodi, I., & Koller, A. (2020). L-arginine-nitric oxide-asymmetric dimethylarginine pathway and the coronary circulation: translation of basic science results to clinical practice. *Front. Pharmacol.*, 11, 569914. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.569914>.
11. Zhang, H., Wang, L., Peng, F., Wang, X., & Gong, H. (2020). L-arginine ameliorates high-fat diet-induced atherosclerosis by downregulating miR-221. *BioMed Res. Int.*, 2020, 4291327. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/4291327>.
12. Gawrys, J., Gajecki, D., Szahidewicz-Krupska, E., & Doroszko, A. (2020). Intraplatelet L-arginine-nitric oxide metabolic pathway: from discovery to clinical implications in prevention and treatment of cardiovascular disorders. *Oxid. Med. Cell. Long.*, 2020, 1015908. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/1015908>.
13. Zhao, Y.X., Tong, L., Zhang, G.M., Zhao, X.H., Sa, Y.P., Liu, Y., ..., & Wu, P. (2020). L-arginine supplementation improves vascular endothelial dysfunction induced by High-Fat diet in rats exposed to hypoxia. *Wilderness & Environmental Medicine*, 31(4), 400-406. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2020.06.010>
14. Mykhailovska, N.S., Stetsiuk, I.O., Kulynych, T.O., & Lisova, O.O. (2019). Klinichna efektyvnist zastosuvannia L-argininu u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia ta metabolichniy syndrom [Clinical effectiveness of L-arginin supplementation in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome]. *Semeinaia medytsyna – Family Medicine*, 2, 59-65. DOI: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/12509> [in Ukrainian].
15. Mykhailovska, N.S., Miniailenko, L.I., Riznyk, O.I., Lisova, O.O., & Oliinyk, T.V. (2017). Efektyvnist zastosuvannia ursodezoksykholevoi kysloty ta L-argininu na tli bazysnoi terapii u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia, komorbidnu z nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky [Efficiency of using ursodeoxycholic acid and L-arginine on the background of basic therapy in patients with coronary heart disease, comorbid with nonalcoholic fatty liver disease]. *Bukovynskyy medychnyi visnyk – Bukovynian Medical Herald*, 21, 2 (82), 1, 31-35. DOI: [10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.8](https://doi.org/10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.8) [in Ukrainian].
16. Mykhailovska, N.S., & Stetsiuk, I.O. (2020). Klinichna efektyvnist kombinovanoi farmakoterapii ishemichnoi khvoroby sertsia, asotsiovanoi z postmenopauzalnym osteoporozom [Clinical efficiency of combined pharmacotherapy of coronary artery disease associated with postmenopausal osteoporosis]. *Bukovynskyy medychnyi visnyk – Bukovynian Medical Herald*, 24(4(96)), 65-74 [in Ukrainian].
17. Biletskyi, S.V., Boiko, V.V., Kazantseva, T.V., Petrynych, O.A., & Shkraba, Ya.M. (2019). Metabolichni porushennia u khvorykh na hipertonichnu khvorobu III stadii u poiednanni z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia ta yikh korektsiia kvartsetynom i arhininom hidrokhlorydom [Metabolic disorders in patients suffering from stage III essential hypertension with comorbid ischemic heart disease and their correction by means of quercetin and arginine hydrochloride]. *Bukovynskyy medychnyi visnyk – Bukovynian Medical Herald*, 23(1(89)), 10-17. DOI: [10.24061/2413-0737](https://doi.org/10.24061/2413-0737) [in Ukrainian].
18. Yakovleva, O.O., & Semenchuk, S.A. (2019). A comparative analysis of the therapeutical efficacy of L-arginine L-glutamate and thiotriazolin in the complex pharmacotherapy of stable ischemic heart disease. *Visnyk problem biolohii i medytsyny – Bull. Probl. Biol. Med.*, 2(1(149)), 211-214 [in Ukrainian].
19. Kuriata, O.V., & Hrechanyk, M.M. (2020). Taktyka vedennia kardiologichnoho patsiianta z komorbidnistiu: perspektyvni mozhyvosti korektsii dysfunktsii endoteliiu [Tactics of managing a cardiac patient with comorbidity: promising opportunities for correction of endothelial dysfunction]. *Infusion & Chemotherapy*, 3(2), 159-161. DOI: [10.32902/2663-0338-2020-3-2-159-161](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-3-2-159-161) [in Ukrainian].
20. Zhdan, V.M., Khaimenova, H.S., Babanina, M.Yu., Katerenchuk, O.I., Volchenko, H.V., Zhdan, V.N., ..., & Volchenko, H.V. (2019). Vyznachennia efektyvnosti terapii ishemichnoi khvoroby sertsia [Determining the effectiveness of the treatment of coronary heart disease]. *Visnyk Ukrainiskoi medychnoi stomatologichnoi akademii – Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy*, 19(3(67)) 27, 27-30. DOI: [10.31718/2077-1096.19.3.27](https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.3.27) [in Ukrainian].
21. Zhuravlova, L.V., & Kulikova, M.V. (2019). Biomarkery sertsevoi nedostatnosti: novi mozhyvosti diahnozyky [Biomarkers of heart failure: new diagnostic possibilities]. *Liky Ukrainy – Medicine in Ukraine*, 3(229), 10-13. DOI: [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.3\(229\).185077](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.3(229).185077) [in Ukrainian].

THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THERAPY OF ARRHYTHMIC AND AUTONOMIC DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROME AFTER COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

©T. O. Kulynych, O. O. Lisovaya, O. V. Shershnova, H. V. Grytsay, I. O. Stetsiuk
Zaporizhzhia State Medical University

SUMMARY. Community-acquired pneumonia (CAP) in anamnesis is designed to cause dysfunction of neuroregulatory systems, to cause arrhythmic disorders, which affects the course of chronic coronary syndrome (CCS).

The aim – to assess the effectiveness and safety of corrections of arrhythmic and autonomic disorders in patients with CCS after CAP with the help of inclusion into the basic therapy of L-arginine.

Material and Methods. The study included 60 patients with CCS: stable angina pectoris II–III functional class, who had prior CAP of the III clinical group (age 70.5 (65.76; 72.24) years, men – 55.67 %, women – 44.33 %. Depending on the prescribed treatment, patients were divided into 2 subgroups: subgroup 1 – 30 people who received only basic therapy of CCS and CAP, subgroup of 2 – 30 patients who were added exogenous L-arginine to the basic therapy according to the scheme. A comprehensive clinical study in accordance with the National Recommendations, daily ECG monitoring by Holter using the device "Cardiosens K" (KHAI MEDICA, Ukraine) according to the generally accepted method were performed.

Results. Under the influence of basic therapy with the addition of L-arginine in patients with CCS after CAP, a decrease in the total duration of tachycardia during the day by 33.13 %, the number of ventricular arrhythmias by 63.2 %, the duration of ST segment depression by 74.36 % was observed. Paroxysms of atrial fibrillation after treatment were not recorded in any patients of subgroup 2, while in subgroup 1 were observed in 3 (10 %) patients. Additional administration of L-arginine on the background of basic treatment helped to increase the overall variability of heart rate (rMSSD and TP) and restore sympathetic-parasympathetic balance (LF/ HF ratio) due to the growth of the parasympathetic component, which was more significant in the active period.

Conclusion. The addition of exogenous L-arginine to the basic treatment of patients with CCS after CAP helps to reduce arrhythmic, ischemic disorders on the background of restoring the overall variability of heart rhythm and normalization of sympatho-parasympathetic imbalance.

KEY WORDS: chronic coronary heart disease; community-acquired pneumonia; arrhythmias; autonomic dysfunction; L-arginine.

Отримано 12.10.2021

Електронна адреса для листування: tokulzp@gmail.com