

DOI: 10.26693/jmbs07.03.192

УДК 616.12-005.4:616.155.194]036-08:546.172.6

Ханюков О. О.¹, Заяць І. О.²

ВПЛИВ ДОНАТОРІВ ОКСИДУ АЗОТУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ З СУПУТНЬОЮ АНЕМІЄЮ

¹Дніпровський державний медичний університет,
Дніпро, Україна

²Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини,
Дніпро, Україна

Метою роботи було оцінити вплив L-аргініну на загальний стан пацієнтів з ішемічною хворобою серця та анемією, на динаміку лабораторних показників обміну заліза, глюкози, вч-СРБ, ліпідного обміну та функціонального стану нирок у цієї категорії хворих.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні брали участь 53 хворих на ішемічну хворобу серця і анемію, віком від 56 до 85 років. Хворих було рандомізовано на дві групи. До контрольної групи увійшло 24 пацієнти, які отримували стандартну терапію ішемічної хвороби серця і анемії. До основної групи було включено 29 пацієнтів, які окрім стандартної терапії, отримували L-аргінін внутрішньовенно та перорально за схемою.

Результати дослідження. За результатами лікування показники червоної крові та обміну заліза нормалізувалися в основній та контрольній групах. Порівняльний аналіз показників обміну заліза на тлі лікування показав, що у пацієнтів, які отримували L-аргінін, відбувся більш активний обмін та накопичення заліза в організмі. Відновлення рівня гемоглобіну у пацієнтів, які страждали на ішемічну хворобу серця і анемію, сприяло поліпшенню загального стану та самопочуття в обох групах. Але загальна слабкість ($p < 0,001$) і серцебиття ($p < 0,05$) після лікування були менш виражені в основній групі. Спостереження показали динаміку вч-СРБ, показників ліпідного обміну та функціонального стану нирок в основній та контрольній групах. Відзначено вірогідне зменшення показників ліпідограми після лікування як у хворих контрольної, так і основної групи; але, завдяки додаванню L-аргініну зміни показників загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності та індексу атерогенності в основній групі порівняно з контрольною групою були більш вираженими (від $p < 0,01$ до $p < 0,001$). Включення до стандартної терапії статинів, сприяло вірогідному зменшенню рівнів вч-СРБ у хворих в основній групі - 17,8% ($p < 0,001$) і 11,4% ($p < 0,05$) у контрольній.

Висновки. За результатами проведеного дослідження з'ясовано, що донатори оксиду азоту сприятливо діють на обмін заліза, ліпідний профіль, рівень вч-СРБ, функціональний стан нирок та, ймовірно, на ступінь серцевої недостатності.

Встановлено, що на тлі лікування L-аргініном підвищується біодоступність заліза, що надходить перорально; суттєво збільшується запас заліза в організмі; відзначено тенденцію до нормалізації показників ліпідного профілю та функціонального стану нирок з достовірними змінами рівнів креатиніну і ШКФ; зменшення ознак серцевої недостатності (загальна слабкість, серцебиття).

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, анемія, коморбідні стани, кардіоваскулярний ризик, донатори оксиду азоту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини З Дніпровського державного медичного університету «Клініко-функціональні та морфологічні зміни серцево-судинної системи у хворих на гостру та хронічну ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність у поєднанні із супутньою патологією», № державної реєстрації 0120U102731.

Вступ. По статистиці Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають перше місце серед причин смертності, забираючи приблизно 17,9 мільйонів життів щорічно, і є причиною приблизно 32% летальних випадків у світі. 85% всіх смертей від ССЗ припадає на ускладнення ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульти [1-3].

Водночас проблема коморбідності є не менш актуальною. Адже чим старший вік, тим коморбідні пацієнти зустрічаються все частіше. Ризик госпіталізацій та кардіоваскулярних подій також може збільшуватися зі зростанням кількості хронічних патологічних станів у пацієнта [4-15].

В кардіології найпоширенішими коморбідними станами у пацієнтів з ІХС є артеріальна гіпертензія (АГ), фібриляція передсердь (ФП), цукровий діабет (ЦД), хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), хронічні хвороби нирок (ХХН), анемія [16-25].

Частота зустрічальності анемії у коморбідних пацієнтів (включаючи хворих з ССЗ, ЦД, ХХН) за різними джерелами літератури становить 15- 60% [26-29].

За даними ВООЗ до факторів, що впливають на загальну смертність, належать: рівень артеріального тиску, надмірна вага і ожиріння, фізична активність, рівень глюкози у крові, дисліпідемія, паління, вживання алкоголю, передчасна менопауза, екологічні та соціальні фактори [30].

Водночас більшість з них є саме факторами ризику ССЗ та ускладнень. Останнім часом до додаткових факторів ризику стали відносити ЦД, ХХН, хронічні запальні захворювання, анемію, підвищений рівень високочутливого С-реактивного білку (вч-СРБ) тощо [31-36].

Багато досліджень присвячено застосуванню донаторів оксиду азоту (NO) у складі комплексної терапії кардіологічних хворих для профілактики розвитку серцево-судинних хвороб та їх ускладнень [37-44]. Зокрема, амінокислота L-аргінін, перетворюючись на NO, бере участь у регуляції тону судин, активності тромбоцитів, синтезу та секреції гормонів, має ангіопротекторні, фібринолітичні, протизапальні і антиоксидантні властивості [45].

Мета дослідження. Оцінити вплив L-аргініну на загальний стан пацієнтів з ІХС та анемією, на динаміку лабораторних показників обміну заліза, глюкози, вч-СРБ, ліпідного обміну та функціонального стану нирок у цієї категорії хворих.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні брали участь 53 хворих на ІХС і анемію, віком від 56 до 85 років (середній вік – 73,1±1,2 років), які перебували на стаціонарному лікуванні в відділеннях кардіологічного і терапевтичного профілю в м. Дніпро. Серед них було 18 (34,0%) пацієнтів чоловічої статі і 35 (66,0%) – жіночої статі. У кожного хворого була підписана інформаційна згода, зібрано анамнез, а також проведено клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому; вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Пацієнтів було рандомізовано на дві групи. До першої групи (контрольна) увійшло 24 хворих, які отримували стандартну терапію (аспірин, інгібітори АПФ або сартани, бета-адреноблокатори, статини; за потребою блокатори кальцієвих каналів, діуретики, антиаритміки; препарати заліза перорально для корекції анемії). До другої групи (основна) було включено 29 пацієнтів, які окрім стандартної терапії, отримували L-аргінін внутрішньовенно 7-10 діб (100 мл/добу), з наступним пероральним прийомом за схемою 5 мл 3 рази на день, 3 курси по 30 днів. Обидві групи були статистично зіставними ($p > 0,05$) за основними демографічними і клініко-лабораторними показниками (**табл. 1**). Період спостереження склав 6 місяців.

У всіх пацієнтів збирали анамнез, оцінювали клінічну картину захворювання, вимірювали артеріальний тиск, досліджували показники клінічного і біохімічного аналізів крові, обчислювали ШКФ, ІМТ.

Ефект від лікування препаратами заліза оцінювали за динамікою параметрів обміну заліза (еритроцити, гемоглобін, сироваткове залізо, залізов'язувальна здатність крові (ЗЗЗЗ), еритроцитарні індекси – середній об'єм еритроцитів

Таблиця 1 - Загальна характеристика обстежених пацієнтів на початку дослідження

Показник		Контрольна група (n=24)	Основна група (n=29)	Різниця між групами (p)
Стать, абс. /%	чоловіча	9/ 37,5	9/ 31,0	0,62*
	жіноча	15/ 62,5	20/ 69,0	
Вік, роки, M±m		74,0±1,6	72,4±1,7	0,53
СН, стадія, абс. /%	1	13/ 54,2	11/ 37,9	0,50*
	2А	8/ 33,3	13/ 44,8	
	2Б	3/ 12,5	5/ 17,3	
ФК, клас, абс. /%	II	13/ 54,2	11/ 37,9	0,24*
	III	11/ 45,8	18/ 62,1	
Гострий інфаркт в анамнезі, абс./ %		15/ 62,5	17/ 58,6	0,77*
Порушення ритму, абс./ %		13/ 54,2	14/ 48,3	0,67*
Цукровий діабет, абс./ %		3/ 12,5	4/ 13,8	0,89*
ІМТ, кг/м ² , M±m		28,7±0,6	28,3±0,6	0,64
Еритроцити, x10 ¹² /л, M±m		3,75±0,05	3,76±0,05	0,91
Гемоглобін, г/л, M±m		114,8±1,4	112,3±2,1	0,33

Примітка: p – рівень значущості відмінностей між групами за критерієм χ^2 (*) або t-критерієм Стьюдента для незв'язаних вибірок.

(MCV), середній вміст гемоглобіну в еритроцитах (MCH) і середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC), трансферин, коефіцієнт насичення трансферину, феритин).

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакеті програм STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний № AGAR909E415822FA). Для опису і порівняння кількісних даних в різних клінічних групах використовували середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ), критерії Стьюдента для незв'язаних (t) і зв'язаних (T) вибірок; для відносних величин – абсолютне і % значення показника, критерій Пірсона χ^2 без поправки Йетса. Відмінності між групами вважали статистично значимими при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами лікування показники червоної крові та обміну заліза нормалізувалися в основній та контрольній групах (табл. 2). В обох групах у всіх пацієнтів на тлі лікування відновлено рівень гемоглобіну, еритроцитів та їх співвідношень (MCH, MCHC). Середній показник ЗЗЗЗ (достовірно ($p < 0,001$) зменшився на 39,9% і не виходив за межі норми у всіх (100%) пацієнтів основної групи, в той час як в групі контролю підвищений рівень ЗЗЗЗ залишився у 3 (12,5%) пацієнтів ($p=0,05$ за χ^2).

Найбільші зміни в обох групах відзначено за показниками сироваткового заліза (приріст середнього показника на 139,3% і 191,1%, відповідно

в контрольній і основній групах), феритину (приріст на 158,8% і 287,1%) та коефіцієнту насичення трансферином (на 203,2% і 375,6%).

У пацієнтів, які отримували додатково L-аргінін, відновлення рівня Трансферину до нормальних показників спостерігалось у 96,6% випадків порівняно з контрольною групою – 58,3% ($p < 0,001$). А рівень коефіцієнта насичення трансферину в основній групі відновився у 100% випадків, на відміну від контрольної групи – 87,5% ($p=0,05$).

Порівняльний аналіз показників обміну заліза на тлі лікування показав, що у пацієнтів, які отримували L-аргінін, відбувся більш активний обмін та накопичення заліза в організмі (рис. 1).

Відновлення рівня гемоглобіну у пацієнтів, які страждали на ішемічну хворобу серця і анемію, сприяло поліпшенню загального стану (відзначалися нормалізація АТ, ЧСС, ЧД, зменшилися або були усунені набряки) та самопочуття (зменшилися частота та інтенсивність скарг на загальну слабкість, серцебиття, задишку) (табл. 3). Проте, збереження скарг на задишку, біль у ділянці серця, загальну слабкість у хворих на ІХС з анемією обох груп, незважаючи на стандартну терапію, можна пояснити наявністю інших коморбідних захворювань (ЦД, ХОЗЛ, ХНН) та тяжкістю стану, включаючи недостатність кровообігу (СНІ, СНІА, СНІБ стадії). Як відомо, серцева недостатність (СН), ХХН та анемія можуть супроводжуватися набряковим синдромом. А поєднання цих патологічних станів можуть посилювати його вираженість.

Таблиця 2 – Динаміка показників обміну заліза у групах дослідження

Показник	Контрольна група (n=24)		Основна група (n=29)	
	M±m	Δ, %*	M±m	Δ, %*
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	3,75±0,05 / 4,08±0,04	+8,8%	3,76±0,05 / 4,43±0,05	+17,8%
Гемоглобін, г/л	114,8±1,4 / 131,9±1,1	+14,9%	112,3±2,1 / 140,0±1,3	+24,7%
MCV, фл	76,3±0,7 / 84,2±0,4	+10,4%	77,1±0,4 / 88,3±0,6	+14,5%
MCH, пг	23,9±0,4 / 26,7±0,1	+11,7%	23,8±0,3 / 27,7±0,2	+16,4%
MCHC, г/л	293,2±2,4 / 319,5±1,3	+9,0%	300,0±2,4 / 329,6±1,4	+9,9%
RDW, %	17,35±0,13 / 14,89±0,07	-14,2%	17,09±0,15 / 14,17±0,12	-17,1%
Сироваткове залізо, мкмоль/л	7,78±0,61 / 18,62±0,64	+139,3%	7,65±0,65 / 22,27±0,55	+191,1%
ЗЗЗЗ, мкмоль/л	85,5±2,4 / 67,4±1,5	-21,2%	87,0±2,4 / 52,3±1,0	-39,9%
Феритин, нг/мл	10,4±0,52 / 26,92±1,20	+158,8%	10,9±0,37 / 42,19±1,43	+287,1%
Трансферин, мкмоль/л	57,7±1,1 / 46,8±1,1	-18,9%	57,4±1,1 / 37,2±0,7	-35,2%
Коефіцієнт насичення трансферину, %	9,3±0,8 / 28,2±1,4	+203,2%	9,0±0,8 / 42,8±1,2	+375,6%

Примітки: / – в чисельнику наведені вихідні дані, в знаменнику – дані після лікування; Δ – зміни (приріст) середнього значення показника після лікування у %; * – в усіх випадках різниця між середніми значеннями показника до і після лікування достовірна з $p < 0,001$ за T-критерієм Стьюдента.

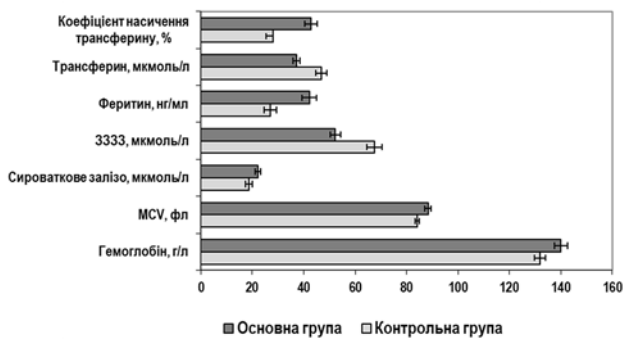


Рис. 1 – Порівняння середніх показників (М, 95% ДІ) обміну заліза у контрольній і основній групах після лікування: при усіх порівняннях показників між групами $p < 0,001$ (за t-критерієм Стьюдента)

На тлі лікування L-аргініном пацієнти також достовірно менше скаржилися на серцебиття – 10,3% пацієнтів в основній груп проти 33,3% у контрольній ($p < 0,05$) та загальну слабкість – 55,2% проти 95,8% відповідно ($p < 0,001$) порівняно з хворими, які отримували базову терапію для лікування ІХС та анемії.

Спостереження показали динаміку вч-СРБ, показників ліпідного обміну та функціонального стану нирок в основній та контрольній групах (табл. 4). Відзначено вірогідне зменшення показників ліпідного обміну після лікування як у хворих контрольної, так і основної групи; але, завдяки додаванню аргініну зміни показників загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та індексу атерогенності в основній групі порівняно з контрольною групою були більш вираженими (від $p < 0,01$ до $p < 0,001$).

Включення до стандартної терапії статинів, які мають протизапальний ефект, сприяло вірогідному зменшенню рівнів вч-СРБ у хворих обох груп. Водночас, на тлі аргініну зміни показників були більш вираженими – зниження рівня вч-СРБ в основній групі склало 17,8% ($p < 0,001$), в контрольній – 11,4% ($p < 0,05$), без достовірних розбіжностей між групами дослідження ($p > 0,05$).

Тенденція до нормалізації функціонального стану нирок також відзначалася в основній групі на відміну від контрольної (табл. 4). Це свідчить про

Таблиця 3 - Динаміка частоти основних скарг хворих на ІХС та анемію у групах дослідження на тлі лікування, абс. / %

Скарги	До лікування		Після лікування		
	контрольна група (n=24)	основна група (n=29)	контрольна група (n=24)	основна група (n=29)	різниця між групами (p)
Загальна слабкість, втома	24/ 100	29/ 100	23/ 95,8	16/ 55,2 ###	<0,001
Задишка	23/ 95,8	24/ 82,8	19/79,2	16/55,2#	0,07
Набряки	9/ 37,5	14/ 48,3	6/ 25,0	5/ 17,2 #	0,49
Серцебиття	10/ 41,7	13/ 44,8	8/33,3	3/ 10,3 ##	0,04
Біль у ділянці серця	19/ 79,2	21/ 72,4	16/ 66,7	13/ 44,8 #	0,11
Запаморочення	6/ 25,0	10/ 34,5	3/ 12,5	2/ 6,9 ##	0,49

Примітки: Достовірні розбіжності порівняно з показником до лікування у групі: # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$; 2. p – рівень значущості відмінностей між групами (критерій χ^2).

Таблиця 4 – Динаміка лабораторних показників ліпідного та вуглеводного обміну, вч-СРБ та функціонального стану нирок у пацієнтів груп дослідження на тлі лікування, $M \pm m$

Показник	До лікування		Після лікування		різниця між групами (p)
	контрольна група (n=24)	основна група (n=29)	контрольна група (n=24)	основна група (n=29)	
Загальний холестерин, ммоль/л	5,84±0,18	5,78±0,15	4,93±0,14 ##	4,30±0,10 ##	0,001
ЛПНЩ, ммоль/л	4,41±0,16	4,38±0,17	2,61±0,10 ##	2,47±0,08 ##	0,26
ЛПВЩ, ммоль/л	0,84±0,02	0,87±0,04	1,03±0,05 ##	1,38±0,10 ##	0,004
ТГ, ммоль/л	2,54±0,10	2,49±0,09	2,26±0,12 #	2,08±0,06 ##	0,16
Індекс атерогенності, ум. од.	6,05±0,28	5,90±0,29	4,02±0,27 ##	2,63±0,30 ##	0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,65±0,20	4,58±0,19	4,63±0,15	4,53±0,10	0,58
вч-СРБ, мг/л	5,09±0,15	5,12±0,25	4,51±0,20 #	4,21±0,14 ##	0,20
Креатинін, мкмоль/л	98,4±4,3	96,1±2,5	97,9±4,3	87,3±2,3 ##	0,04
ШКФ, мл/хв./1,73м ²	57,0±2,9	56,7±1,9	57,2±2,8	63,8±1,9 ##	0,06

Примітки: Достовірні розбіжності порівняно з показником до лікування у групі: # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,001$ (T-критерій Стьюдента); p – рівень значущості відмінностей між групами (t-критерій Стьюдента).

сприятливий вплив L-аргініну на функціональний стан нирок, що неодноразово зазначалося в інших дослідженнях та літературі [46-51].

За результатами нашого дослідження не було зазначено достовірних відмінностей у динаміці рівня глюкози між основною та контрольною групами ($p > 0,05$).

Переносимість лікування була відмінна у 29 хворих (100%) в основній групі і у 23 (95,8%) в контрольній групі. У 1 хворого (4,2%) в контрольній групі спостерігався набряк кісточок (на фоні прийому антагоністів кальцію), що вимагало заміни препарату.

Висновки. Додавання донаторів оксиду азоту до базисної терапії пацієнтів з ішемічною хворобою серця та анемією сприяло:

- підвищенню біодоступності заліза (що застосовувалося перорально). Про це свідчить зменшення синтезу трансферину у крові пацієнтів основної групи в 1,3 рази з відповідним збільшенням в 1,5 рази коефіцієнта насичення трансферину порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Адаже синтез трансферину в печінці підвищується при зниженні концентрації заліза в сироватці, і навпаки, зниження синтезу та рів-

ня трансферину в крові на тлі терапії говорить про ефективність лікування;

- суттєвому збільшенню запасу заліза в організмі, адже рівень феритину у крові на тлі застосування L-аргініну був у 1,6 разу вищим за показник контрольної групи ($p < 0,001$);
- більш суттєвому покращенню показників ліпідного профілю (загальний холестерин, ЛПВЩ), що призвело до зменшення індексу атерогенності до норми у 82,8% пацієнтів порівняно з 50,0% пацієнтів у контрольній групі ($p < 0,05$);
- нормалізації показників функціонального стану нирок з достовірними змінами рівнів креатиніну (зменшення середнього показника на 9,2%) і ШКФ (збільшення на 12,5%) порівняно з початковими значеннями ($p < 0,001$);
- більш вираженому зменшенню симптомів СН (загальна слабкість, серцебиття, запаморочення) в основній групі в порівнянні з контрольною.

Перспективи подальших досліджень присвячені продовженню аналізу впливу донаторів оксиду азоту на клінічний перебіг ІХС з супутньою анемією та на динаміку результатів інструментальних методів дослідження (ехокардіографія, добовий моніторинг ЕКГ) у цієї категорії хворих.

References

1. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. Available from: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
2. WHO. World health statistics 2021: a visual summary. Available from: <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>
3. WHO/Health topics/Cardiovascular diseases. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
4. Tanaka N, Inoue K, Okada M, Sakata Y, Akao M, Yamashita T, et al; J-ELD AF investigators. Impact of anemia on the clinical outcomes in elderly patients with atrial fibrillation receiving apixaban: J-ELD AF registry subanalysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022 Mar 21;40:100994. PMID: 35342786. PMCID: PMC8943397. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.100994
5. Spazzafumo L, Olivieri F, Sabbatinelli J, Galeazzi R, Recchioni R, Marcheselli F, et al. Prognostic relevance of normocytic anemia in elderly patients affected by cardiovascular disease. *J Geriatr Cardiol.* 2021 Aug 28;18(8):654-662. PMID: 34527031. PMCID: PMC8390933. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.08.008
6. Ambrosy AP, Gurwitz JH, Tabada GH, Artz A, Schrier S, Rao SV, et al; RBC HEART Investigators. Incident anaemia in older adults with heart failure: rate, aetiology, and association with outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019 Oct 1;5(4):361-369. PMID: 30847487. PMCID: PMC6775859. doi: 10.1093/ehjqcco/qcz010
7. Stahl-Gugger A, de Godoi Rezende Costa Molino C, Wiecek M, Chocano-Bedoya PO, Abderhalden LA, et al; DO-HEALTH Research Group. Prevalence and incidence of iron deficiency in European community-dwelling older adults: an observational analysis of the DO-HEALTH trial. *Aging Clin Exp Res.* 2022 Mar 18. PMID: 35304704. doi: 10.1007/s40520-022-02093-0
8. Matsue Y, Kamiya K, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, et al. Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2020 Nov;22(11):2112-2119. PMID: 32500539. doi: 10.1002/ejhf.1926
9. Krittayaphong R, Pumprueg S, Thongsri T, Wiwatworapan W, Choochunklin T, Kaewkumdee P, et al; COOL-AF Investigators. Impact of anemia on clinical outcomes of patients with atrial fibrillation: The COOL-AF registry. *Clin Cardiol.* 2021 Mar;44(3):415-423. PMID: 33538035. PMCID: PMC7943899. doi: 10.1002/clc.23559
10. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019;6(2):19. PMID: 31035613. PMCID: PMC6616540. doi: 10.3390/jcdd6020019

11. Martín-Ontiyuelo C, Rodó-Pin A, Sancho-Muñoz A, Martínez-Llorens JM, Admetlló M, Molina L, et al. Is iron deficiency modulating physical activity in COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Jan 11;14:211-214. PMID: 30666101. PMCID: PMC6333152. doi: 10.2147/COPD.S182700
12. van Haalen H, Jackson J, Spinowitz B, Milligan G, Moon R. Impact of chronic kidney disease and anemia on health-related quality of life and work productivity: analysis of multinational real-world data. *BMC Nephrol*. 2020 Mar 7;21(1):88. PMID: 32143582. PMCID: PMC7060645. doi: 10.1186/s12882-020-01746-4
13. Mathias SD, Blum SI, Sikirica V, Johansen KL, Colwell HH, Okoro T. Symptoms and impacts in anemia of chronic kidney disease. *J Patient Rep Outcomes*. 2020 Jul 29;4(1):64. PMID: 32728779. PMCID: PMC7391458. doi: 10.1186/s41687-020-00215-8
14. Dinatolo E, Dasseni N, Metra M, Lombardi C, von Haehling S. Iron deficiency in heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018 Dec;19(12):706-716. PMID: 30222663. doi: 10.2459/JCM.0000000000000686
15. Salman B, Hussain M, Shafique K, Imtiaz S, Dhrolia MF. Risk factors of hospitalization among chronic kidney disease patients in tertiary care hospitals - A single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018 Sep-Oct;29(5):1150-1158. PMID: 30381512. doi: 10.4103/1319-2442.243973
16. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. PMID: 32860505. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
17. Hanyukov AA, Pesockaya LA, Sapozhnicenko LV, Pampuha AA. Rasprostranennost i patogenez anemii u pacientov s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnostyu [Prevalence and pathogenesis of anemia in patients with chronic heart failure]. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*. 2021;7(2):219-228. [Russian]
18. Paolillo S, Scardovi AB, Campodonico J. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Dec;27(2_suppl):27-34. PMID: 33238738. PMCID: PMC7691628. doi: 10.1177/2047487320960288
19. Tanaka S, Kamiya K, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, et al. Prevalence and prognostic value of the coexistence of anaemia and frailty in older patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021 Feb;8(1):625-633. PMID: 33295134. PMCID: PMC7835564. doi: 10.1002/ehf2.13140
20. Pizzini A, Aichner M, Sonnweber T, Tancevski I, Weiss G, Löffler-Ragg J. The Significance of iron deficiency and anemia in a real-life COPD cohort. *Int J Med Sci*. 2020 Aug 19;17(14):2232-2239. PMID: 32922186. PMCID: PMC7484656. doi: 10.7150/ijms.46163
21. Goh VJ, Tromp J, Teng TK, Tay WT, Van Der Meer P, Ling LH, et al; ASIAN-HF investigators. Prevalence, clinical correlates, and outcomes of anaemia in multi-ethnic Asian patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018 Aug;5(4):570-578. PMID: 29604185. PMCID: PMC6073031. doi: 10.1002/ehf2.12279
22. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018 Jul 3;138(1):80-98. PMID: 29967232. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
23. Kiani FZ, Ahmadi A. Prevalence of different comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease among Shahrekord PERSIAN cohort study in southwest Iran. *Sci Rep*. 2021 Jan 15;11(1):1548. PMID: 33452286; PMCID: PMC7810834. doi: 10.1038/s41598-020-79707-y
24. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Mar;31(3):456-468. PMID: 32041774. PMCID: PMC7062209. doi: 10.1681/ASN.2019020213
25. Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM, Buchan I, Chew-Graham C, Holt T, et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med*. 2019 Jul 25;17(1):145. PMID: 31345214; PMCID: PMC6659216. doi: 10.1186/s12916-019-1373-y
26. Alemu B, Techane T, Dinegde NG, Tsige Y. Prevalence of Anemia and Its Associated Factors Among Chronic Kidney Disease Patients Attending Selected Public Hospitals of Addis Ababa, Ethiopia: Institutional-Based Cross-Sectional Study. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2021 Mar 5;14:67-75. PMID: 33707966. PMCID: PMC7943544. doi: 10.2147/IJNRD.S296995
27. Sathyan S, George S, Vijayan P. Prevalence of anemia and cardiovascular diseases in chronic kidney disease patients: a single tertiary care centre study. *Int J Adv Med*. 2017;4(1):247-251. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20170120
28. Zakharova NO, Bulgakova SV, Treneva EV, Guseva VM. [Specificity of anemic syndrome in geriatric patients with chronic kidney disease.]. *Klin Lab Diagn*. 2020;65(5):275-280. [Russian]. PMID: 32298542. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-275-280
29. Stucchi M, Cantoni S, Piccinelli E, Savonitto S, Morici N. Anemia and acute coronary syndrome: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2018 May 30;14:109-118. PMID: 29881284. PMCID: PMC5985790. doi: 10.2147/VHRM.S140951

30. WHO /Home/Newsroom/Fact sheets/Detail/Cardiovascular diseases (CVDs). Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
31. Schrage B, Rübsamen N, Ojeda FM, Thorand B, Peters A, Koenig W, et al. Association of iron deficiency with incident cardiovascular diseases and mortality in the general population. *ESC Heart Fail*. 2021 Dec;8(6):4584-4592. PMID: 34610649. PMCID: PMC8712835. doi: 10.1002/ehf2.13589
32. Lanser L, Fuchs D, Scharnagl H, Grammer T, Kleber ME, März W, et al. Anemia of Chronic Disease in Patients With Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Aug 12;8:666638. PMID: 34458328. PMCID: PMC8387678. doi: 10.3389/fcvm.2021.666638
33. Al-Shamsi S, Al-Bluwai GSM, Al Shamsi M, Al Kaabi N, Al Khemeiri S, Baniyas N. Prognostic impact of anemia on the mortality of United Arab Emirates nationals with cardiovascular disease. *Qatar Med J*. 2022 Mar 12;2022(1):3. PMID: 35321122. PMCID: PMC8928605. doi: 10.5339/qmj.2022.3
34. Kaiafa G, Kanellos I, Savopoulos C, Kakaletsis N, Giannakoulas G, Hatzitolios AI. Is anemia a new cardiovascular risk factor? *Int J Cardiol*. 2015;186:117-24. PMID: 25814357. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.159
35. Ge Z, Baber U, Claessen BE, Farhan S, Chandrasekhar J, Li SX, et al. The prevalence, predictors and outcomes of guideline-directed medical therapy in patients with acute myocardial infarction undergoing PCI, an analysis from the PROMETHEUS registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Feb 15;93(3):E112-E119. PMID: 30351514. doi: 10.1002/ccd.27860
36. Mahendiran T, Nanchen D, Gencer B, Meier D, Klingenberg R, Räber L, et al. Prognosis of Patients with Chronic and Hospital-Acquired Anaemia After Acute Coronary Syndromes. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020 Aug;13(4):618-628. PMID: 31768948. doi: 10.1007/s12265-019-09934-w
37. Li X, Lin Y, Zhang R. Associations between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of 132 case-control studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Jan;26(2):160-170. PMID: 30789045. doi: 10.1177/2047487318780748
38. Ahmad A, Dempsey SK, Daneva Z, Azam M, Li N, Li PL, et al. Role of Nitric Oxide in the Cardiovascular and Renal Systems. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 3;19(9):2605. PMID: 30177600. PMCID: PMC6164974. doi: 10.3390/ijms19092605
39. Farah C, Michel LYM, Balligand JL. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018 May;15(5):292-316. PMID: 29388567. doi: 10.1038/nrcardio.2017.224
40. Tejero J, Shiva S, Gladwin MT. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. *Physiol Rev*. 2019 Jan 1;99(1):311-379. PMID: 30379623. PMCID: PMC6442925. doi: 10.1152/physrev.00036.2017
41. Kuhn V, Diederich L, Keller TCS 4th, Kramer CM, Lückstädt W, Panknin C, et al. Red Blood Cell Function and Dysfunction: Redox Regulation, Nitric Oxide Metabolism, Anemia. *Antioxid Redox Signal*. 2017 May 1;26(13):718-742. PMID: 27889956. PMCID: PMC5421513. doi: 10.1089/ars.2016.6954
42. Münzel T, Daiber A. Inorganic nitrite and nitrate in cardiovascular therapy: A better alternative to organic nitrates as nitric oxide donors? *Vascul Pharmacol*. 2018 Mar;102:1-10. PMID: 29174923. doi: 10.1016/j.vph.2017.11.003
43. Rashid J, Kumar SS, Job KM, Liu X, Fike CD, Sherwin CMT. Therapeutic Potential of Citrulline as an Arginine Supplement: A Clinical Pharmacology Review. *Paediatr Drugs*. 2020 Jun;22(3):279-293. PMID: 32140997. PMCID: PMC7274894. doi: 10.1007/s40272-020-00384-5
44. Radzyshevsky N. Violation of homeostasis and oxidative carbohydrate metabolism and their effects on the heart and blood vessels in patients with comorbid diseases. *Ther Ukrainian J*. 2016;1:30-35.
45. Stepanov YuM, Kononov YN, Zhurbyna AY, Fylyppova AY. Arginin v medytsynskoy praktyke [Arginine in medical practice]. *Zhurn AMN Ukrayiny*. 2004;10(1):340-352. [Russian]
46. Martynyuk LP, Vons LZ, Ruzhytska OO. The effect of L-arginine on oxidative stress and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Int J Med Medical Res*. 2017;3(1):22-25. doi: 10.11603/ijmmr.2413-6077.2017.1.7867
47. Loboda OM, Krasnyuk IV, Alexeeva VV, Korol LV, Driyanska VY, Dudar IO. The relationship of lipid peroxidation and chronic inflammation of atherosclerotic changes in vessels and poeaznykamy endothelial dysfunction in patients with CKD stages II-IV. *Ukr J Nephrolog Dialysis*. 2015;1(45):13-20. doi: 10.31450/ukrjnd.1(45).2015.03
48. Senbel AM, Omar AG, Abdel-Moneim LM, Mohamed HF, Daabees TT. Evaluation of L-arginine on kidney function and vascular reactivity following ischemic injury in rats: protective effects and potential interactions. *Pharmacol Rep*. 2014 Dec;66(6):976-83. PMID: 25443724. doi: 10.1016/j.pharep.2014.06.013
49. Mengal V, Silva PH, Tiradentes RV, Santuzzi CH, de Almeida SA, Sena GC, et al. Aliskiren and L-arginine treatments restore depressed baroreflex sensitivity and decrease oxidative stress in renovascular hypertension rats. *Hypertens Res*. 2016 Nov;39(11):769-776. PMID: 27383506. doi: 10.1038/hr.2016.61
50. Santuzzi CH, Tiradentes RV, Mengal V, Claudio ER, Mauad H, Gouvea SA, et al. Combined aliskiren and L-arginine treatment has antihypertensive effects and prevents vascular endothelial dysfunction in a model of renovascular hypertension. *Braz J Med Biol Res*. 2015 Jan;48(1):65-76. PMID: 25493385. PMCID: PMC4288495. doi: 10.1590/1414-431x20144191

51. Dudar I, Loboda O, Korol L, Aliksieieva V. Progression of chronic kidney disease and the role of oxidative stress in different stages of CKD. *Ukr J Nephrolog Dialysis*. 2012;2(34):18–24.

UDC 616.12-005.4:616.155.194]036-08:546.172.6

Influence of Nitric Oxide Donors on the Clinical Course of Coronary Heart Disease with Concomitant Anemia

Khanyukov O. O., Zayats I. O.

Abstract. *The purpose of the study was to evaluate the effect of L-arginine on the general condition of patients with coronary artery disease and anemia, on the dynamics of laboratory parameters of iron metabolism, glucose, high-sensitivity C-reactive protein, lipid metabolism and the functional state of the kidneys in particular category of patients.*

Materials and methods. *The study involved 53 patients with coronary heart disease and anemia, aged from 56 to 85 years. The patients were randomized into two groups. The control group included 24 patients who received standard therapy for coronary heart disease and anemia. The main group included 29 patients who, in addition to standard therapy, received L-arginine intravenously and orally according to the scheme.*

Results and discussion. *As a result of treatment, red blood counts and iron metabolism in the main and control groups normalized. A comparative analysis of iron metabolism indicators showed that during treatment, patients who received L-arginine had a more active metabolism and accumulation of iron in the body. Restoration of hemoglobin levels in patients with coronary heart disease and anemia contributed to the improvement of the general condition and well-being in both groups. But general weakness ($p < 0.001$) and palpitations ($p < 0.05$) after treatment were less pronounced in the main group. Observations showed the dynamics of high-sensitivity C-reactive protein, indicators of lipid metabolism and the functional state of the kidneys in the main and control groups. A significant decrease in lipidogram parameters after treatment was noted both in patients of the control and the main group; but due to the addition of L-arginine, changes in total cholesterol, high density lipoprotein and atherogenic index in the main group compared with the control group were more pronounced (from $p < 0.01$ to $p < 0.001$). The inclusion of statins in the standard therapy contributed to a significant decrease in the levels of high-sensitivity C-reactive protein in patients in the main group – 17.8% ($p < 0.001$) and 11.4% ($p < 0.05$) in the control group.*

Conclusion. *According to the results of the study, it was found that nitric oxide donors have a beneficial effect on iron metabolism, lipid profile, high-sensitivity C-reactive protein level, the functional state of the kidneys, and, probably, on the degree of heart failure. It has been established that against the background of treatment with L-arginine, the bioavailability of orally incoming iron increases; the supply of iron in the body increases significantly; there was a trend towards normalization of lipid profile and functional state of the kidneys with significant changes in creatinine and glomerular filtration rate levels; decrease in signs of heart failure (general weakness, palpitations).*

Keywords: coronary heart disease, anemia, comorbid conditions, cardiovascular risk, nitric oxide donors.

ORCID and contributionship:

Oleksii O. Khaniukov : 0000-0003-4146-0110 ^{E,F}

Irina O. Zaiats : 0000-0001-8225-5901 ^{A,B,C,D}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Oleksii O. Khaniukov

Dnipro, Dnipro State Medical University

Internal Medicine 3 Department

9, Vernadsky Str., office 51, Dnipro 49044, Ukraine

tel: +380503208261, e-mail: khanyukov.al@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 13.04.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування