

І.П. Катеренчук

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

ШЛЯХИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ NO-ЗАЛЕЖНОЇ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО Й ПОХИЛОГО ВІКУ

Резюме

В оглядовій статті проаналізовано впливи оксиду азоту на розвиток кардіоваскулярної патології. Визначено особливості несприятливого впливу ендотеліальної дисфункції в осіб літнього й похилого віку. Аргументована доцільність призначення кардіоаргініну для профілактики й терапії кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів літнього й похилого віку.

Ключові слова

Оксид азоту, кардіоваскулярна патологія, профілактика, терапія, кардіоаргінін.

Сучасні уявлення про регуляцію клітинних процесів дозволяють визначити низку хімічних сполук, які володіють поліфункціональною фізіологічною дією. До числа сполук із такою дією можна віднести оксид азоту (NO) — радикал, який здатен здійснювати як активуючу, так і інгібуючу дію на різні метаболічні процеси, що відбуваються в організмі людини.

Із відкриттям фізіологічної ролі оксиду азоту та визначенням ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку кардіоваскулярної патології в Україні були проведені експериментальні й клінічні дослідження, які переконливо довели роль дисфункції ендотелію в розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця [2, 9, 11-13].

З'ясувалось те, що NO, який розглядали переважно як забруднювач повітря, є однією з важливих сигнальних молекул в організмі людини. Він володіє потужною дією, впливаючи на функціонування різноманітних органів і систем. Однак найзначніший вплив оксид азоту здійснює на діяльність серцево-судинної системи. За його недостатнього утворення зростає імовірність розвитку та прогресування серцево-судинної патології, насамперед ішемічної хвороби серця й гіпертонічної хвороби, які визначають ризики розвитку кардіоваскулярних подій, якість і тривалість життя. Найнебезпечнішим періодом життя людини, який пов'язаний з імовірністю розвитку ендотеліальної дисфункції, є літній і похилий вік. Тому саме в цьо-

му періоді важливими є профілактика й терапія ендотеліальної дисфункції, корекція метаболізму синтезу оксиду азоту, призначення засобів, що здатні підвищити продукцію оксиду азоту й усунути захворювання.

1. Синтез оксиду азоту в людському організмі. В організмі людини оксид азоту утворюється головним чином внаслідок окислення гуанідинової групи амінокислоти L-аргініну з одночасним синтезом іншої амінокислоти — цитруліну — під впливом ферменту NO-синтази. Фермент був названий синтазою, а не синтетазою, оскільки для його роботи не потрібна енергія АТФ (рис. 1) [18].

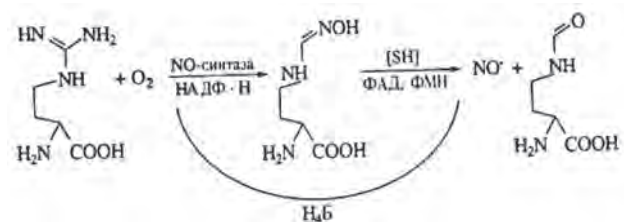


Рис. 1. Схема синтезу оксиду азоту з L-аргініну

В організмі людини оксид азоту взаємодіє з низкою чинників, які визначають розвиток кардіоваскулярних ризиків, зокрема артеріальної гіпертензії й атеросклерозу, значущість яких із віком збільшується (рис. 2).

Синтезувати й виділяти NO здатні більшість клітин організму людини, однак найбільше вивчені три клітинні популяції: ендотелій кровоносних судин, клітини нервової тканини (нейрони) і ма-

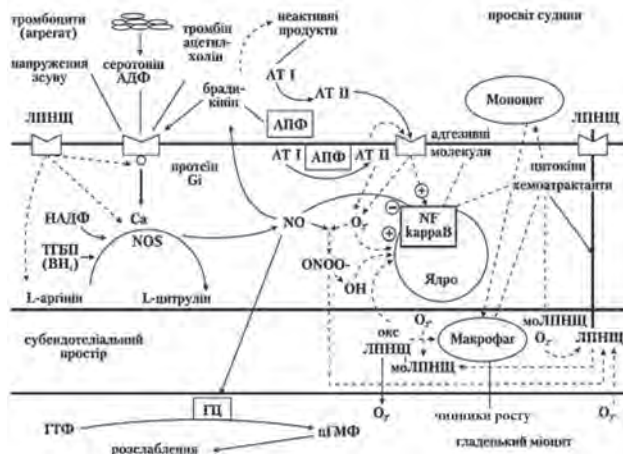


Рис. 2. Взаємодія між оксидом азоту, радикальними формами кисню, ЛПНЩ та ангіотензином II

Примітки: ТГБП (BR₁) — тетрагідробіоптерин; НАДФ — нікотинамідаденіндинуклеофосфат; NOS — нейрональна синтаза оксиду азоту; ГЦ — гуанілатциклаза; ГТФ — гуанозинтрифосфат; цГМФ — циклічний гуанозинмонофосфат; АПФ — ангіотензинперетворювальний фермент; ЛПНЩ — ліпопротеїди низької щільності; ОксЛПНЩ — окислені ліпопротеїди низької щільності; AT I, AT II — ангіотензин I і II; ONOO — пероксинітрит; O₂ — аніон супероксид; моЛПНЩ — мінімально окислені ЛПНЩ.

крофаги — клітини сполучної тканини, що мають високу фагоцитарну активність. У зв'язку з цим традиційно виділяють три основні ізоформи NO-синтази (NOS): нейрональну, макрофагальну й ендотеліальну (позначаються відповідно як NO-синтаза I, II і III). Нейрональна та ендотеліальна ізоформи ферменту постійно присутні в клітинах і називаються конститутивними, а інша ізоформа (макрофагальна) є індукцибельною — фермент синтезується у відповідь на певний зовнішній вплив на клітини.

2. NO й судинні ефекти. Значення NO для кровопостачання багатогранне. Насамперед NO — потужний судинорозширювальний агент. Ендотелій постійно продукує невеликі кількості NO (так званий базовий фон), а при різних впливах — механічних (наприклад, при посиленні кровоплину або пульсації крові), хімічних бактеріальних і вірусних впливах — синтез NO в ендотеліальних клітинах значно підвищується [18].

Розширення судин пов'язано з дифузією NO з ендотелію до сусідніх гладком'язових клітин стінки судини, активацією в них гуанілатциклази та утворенням циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) [10].

Підвищення рівня цГМФ призводить до зниження рівня іонів кальцію в цитоплазмі клітин й ослаблення зв'язку між міозином та актином, що й дозволяє клітинам розслабитися, тобто прийняти початкову форму та розміри. Слід пам'ятати, що розслаблення м'язових клітин обумовлене не внутрішньоклітинними процесами, а пов'язане із зовнішніми (відносно клітин) механічними чинниками, зокрема для гладких м'язів судин — це

пружність еластичних волокон, що оточують й обплітають клітини гладеньких м'язів [18].

NO, що утворюється в ендотелії, впливає й на взаємодію клітин крові з ендотелієм. NO перешкоджає прилипанню лейкоцитів і кров'яних пластинок до ендотелію й також знижує агрегацію останніх [3]. Така дія NO може мати велике значення на ранніх стадіях розвитку тромбів і в генезі атеросклеротичних пошкоджень стінки судин. Участь NO в розвитку атеросклерозу може полягати й в іншій особливості його дії. NO може виступати в ролі антиростового чинника, що перешкоджає проліферації гладком'язових клітин стінки судин, важливої ланки в патогенезі ішемічної хвороби серця [18].

3. Патогенетична роль дефіциту оксиду азоту. Порушення синтезу або функціонування NO в судинній системі — важливий патогенетичний чинник таких захворювань, як артеріальна гіпертензія (АГ), атеросклероз і діабетична ангіопатія. Ускладненнями, пов'язаними з дефіцитом цієї сполуки, також є гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, атеротромбоз, тромботична мікроангіопатія, тромбоемболічні цереброваскулярні захворювання, прееклампсія [4].

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) розглядається сьогодні як основний механізм формування артеріальної гіпертензії (АГ). У хворих з АГ порушення NO-залежного розслаблення артерій може бути обумовлено кількома механізмами: зниженням продукції NO, прискороною його деградацією або зміною цитоархітекτονіки судин. Найбільшого значення в зниженні ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) надають внутрішньоклітинному оксидативному стресу — вільнорадикальне окислення різко знижує продукцію NO ендотеліоцитами. Високий ризик виникнення церебральних ускладнень у хворих з АГ пов'язують саме з формуванням ЕД, що перешкоджає адекватній регуляції мозкового кровотоку. Порушення ауторегуляції церебральної перфузії є предиктором розвитку енцефалопатії і транзиторних ішемічних атак [2].

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) однією з головних причин зменшення ЕЗВД є гіперхолестеринемія, оскільки вона прискорює апоптоз ендотеліоцитів і знижує синтез NO в ендотелії.

4. Старіння та продукція NO. Старіння й гіпертензія є доведеними чинниками серцево-судинного ризику [34, 36]. Більшість вікових функціональних і структурних судинних змін, які призводять до серцево-судинних ускладнень, аналогічні таким, що існують при артеріальній гіпертензії [5, 50]. Крім того, ці судинні зміни, що пов'язані з артеріальною гіпертензією, як правило, вважаються прискороною формою вікових змін [56]. У молодому віці продукція ендотелієм

NO з L-аргініну є ефективною й достатньою, однак із віком ця здатність втрачається. Більшість дослідників, які вивчали активність NO в клітинах і тканинах, вважають, що біологічна доступність або генерація NO-синтезаю NO зменшується з віком. Висловлено припущення про те, що супероксид може продукувати NO з утворенням пероксинітриду і, таким чином, знижувати його ефективну концентрацію в клітинах [61]. Крім того, було повідомлено, що зниження експресії NOS прогресує зі старінням [48, 66].

Berkowitz D.E. et al. [21] спостерігали підвищення експресії аргінази (ферменту, який знижує активність L-аргініну) в кровеносних судинах пацієнтів похилого віку й відповідну модуляцію активності NOS. Taddei S. et al. [59] при визначенні кровоплину в плечовій артерії встановили поступове зниження функції ендотелію внаслідок старіння з втратою понад 50% у найстаршій віковій групі. Egashira K. et al. [27] повідомили про ще більш вражаючі результати, які свідчили про зниження на 75% рівня NO, що виділявся ендотелієм у коронарних судинах пацієнтів віком 70-80 років порівняно з молодими здоровими 20-річними особами. Vita J.A. et al. [62] довели те, що збільшення віку є одним із провісників ненормальної ендотеліозалежної вазодилатації в атеросклеротичних епікардіальних коронарних артеріях людини. Gerhard M. et al. [31] дійшли висновку, що вік був найбільш значущим предиктором ендотеліозалежних реакцій. У сукупності ці важливі результати показують, що ендотеліозалежна вазодилатація в резистивних судинах знижується поступово зі збільшенням віку. Це характерно й для здорових людей, в яких немає інших серцево-судинних чинників ризику, таких як діабет, гіпертензія або гіперхолестеринемія. У більшості досліджень було встановлено, що порушення ендотеліозалежної вазодилатації починається з 40-річного віку. На противагу цьому, ендотелінезалежна вазодилатація не змінюється значно зі старінням. Ці спостереження дозволяють зробити висновок про те, що зниження продукції ендотелієм NO прогресує з віком, і ця ненормальність створює передумови, які сприяють розвитку атеросклерозу та інших судинних захворювань. Імовірно, що старіння перериває сигнальний шлях NO на будь-якому рівні — від продукції до інактивації.

З огляду на те, що NO є необхідною молекулою для підтримки здоров'я та профілактики захворювань, відновлення гомеостазу, корекція синтезу NO можуть забезпечити нову модальність лікування серцево-судинної патології в осіб літнього й похилого віку.

5. Наслідки недостатності NO в пацієнтів похилого віку. Старіння вважається найбільшим значущим чинником ризику, пов'язаним із серцево-судинними захворюваннями та спричиненими

ними смертями. Кардіопротекція зменшується зі збільшенням віку, що пояснюється зниженням рівня NO. Зниження або відсутність продукції NO може призвести до гіпертензії, атеросклерозу, захворювань периферичних артерій, серцевої недостатності й тромбозу, що спричиняє серцевий напад та інсульт і є провідною причиною смерті, особливо в геріатрії. Водночас корекція ендотеліальної дисфункції здійснює позитивний вплив, зменшуючи кардіоваскулярний ризик [43],

5.1. NO й артеріальна гіпертензія. Гіпертензія одночасно зі старінням є доведеним чинником ризику, який обумовлює функціональні та структурні зміни в серці й судинній системі. При артеріальній гіпертензії прискорено відбуваються зміни в судинах, які є характерними для старіння (зокрема, ендотеліальна дисфункція) [59].

З іншого боку, серцево-судинні чинники ризику, включаючи гіпертензію та дисліпідемію, сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції. Ендотеліальна дисфункція призводить до проліферації гладком'язових клітин і зростання рівнів тромбоксану A_2 — потужного стимулу агрегації тромбоцитів (рис. 3).

Результати наукових досліджень вказують на те, що гіпертонічна хвороба характеризується віковою редукцією ендотеліальної функції за допомогою механізмів, аналогічних тим, які спостерігаються в літніх осіб із нормальним артеріальним тиском. Терапія з використанням донаторів NO здатна знизити артеріальний тиск.

Одночасно з іншими ознаками ендотеліальної дисфункції є докази підвищеної проникності ендотелію до ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). І, врешті-решт, вивільняються потужні вазоконстриктори, такі як ендотелін І, які ще більше компрометують нормальну гемодинаміку [50].

5.2. NO й атеросклероз. Атеросклероз є основним джерелом захворюваності та смертності в розвинених країнах світу. Масштаби цієї про-



Рис. 3. Взаємодія гіпертензії та дисліпідемії й центральна роль ендотеліальної дисфункції при серцево-судинних захворюваннях

Примітки: ЦОГ — циклооксигеназа; NO — оксид азоту; ↑ — підвищення; ↓ — зниження.

блеми досить значні, атеросклероз забирає більше життів, ніж усі види раку, та обумовлює значні економічні збитки [58]. Понижений рівень NO є ознакою атеросклерозу. NO, що виділяється ендотелієм, відіграє ключову роль у регуляції широкого спектра функцій серцево-судинної системи, в тому числі вазорелаксації, інгібування лейкоцитарно-ендотеліальної адгезії, міграції судин і проліферації, а також агрегації тромбоцитів [45]. Ендотеліальна дисфункція обумовлена варіаціями кровоплину у хворих з атеросклерозом порівняно зі здоровими людьми. Тоді як у здорових людей активація ендотеліальної NOS викликає розширення кровоносних судин, у пацієнтів з атеросклерозом відзначається вазодилатація периферичних судин з одночасною парадоксальною вазоконстрикцією коронарних артерій, що свідчить про зниження продукції і/або біологічної доступності NO [40, 42]. Слід відзначити, що дисфункція ендотелію може бути продемонстрована в пацієнтів із чинниками ризику розвитку атеросклерозу за відсутності самого атеросклерозу [25, 26]. Ці спостереження підтверджують справедливості твердження про те, що дисфункція ендотелію є невід'ємною частиною розвитку й прогресування захворювання. Порушена функція ендотелію може не виправдано зменшувати судинну перфузію та підвищувати продукцію чинників, які знижують стабільність бляшок, а також посилювати тромботичну відповідь на розрив бляшки [28]. Є цілий ряд досліджень, які засвідчують те, що недостатня продукція ендотелієм NO пов'язана з усіма основними чинниками серцево-судинного ризику, таких як гіперліпідемія, цукровий діабет, гіпертензія, паління й тяжкість атеросклерозу, і, що важливо, також має глибоке прогностичне значення для прогресування атеросклеротичного процесу [24, 32, 39, 53]. Збільшення продукування NO або відновлення функції NOS є логічним кроком для гальмування розвитку атеросклерозу.

5.3. NO й артеріальний тромбоз. NO пригнічує активацію тромбоцитів, адгезію та агрегацію шляхом впливу на кілька сигнальних шляхів, у тому числі збільшення внутрішньоклітинного цГМФ, інгібування фосфатидилинозитол-3-кінази [49] та інгібування агоністів-залежного збільшення внутрішньоклітинного кальцію [60]. Ці молекулярні механізми призводять до пригнічення активації, адгезії та агрегації тромбоцитів, впливаючи на кілька сигнальних шляхів, у тому числі на активацію розчинної гуанілатциклази, підвищення концентрації внутрішньоклітинного цГМФ тощо. У поєднанні з вазорелаксуючими впливами антитромбоцитарні ефекти NO підтримують плинність крові й тканинну перфузію. У дослідженні Freedman J.E. et al. [29] продемонстровано, що NO, виділений із тромбоцитів, не лише несуттєво змінює активацію тромбоцитів, але, що

надто важливо, суттєво пригнічує їх прилипання до тромбу. NO, виділений як з ендотеліальних клітин, так і з тромбоцитів, змінює активацію, адгезію та агрегацію тромбоцитів, виступаючи значною перешкодою для утворення артеріального тромбу. Дефіцит NO призводить до виникнення тромботичної події шляхом або зменшення продукції, або оксидативної інактивації. Відновлення зниженої продукції NO є сучасним терапевтичним підходом для зниження частоти тромбозозалежного артеріального тромбозу в пацієнтів літнього та похилого віку. Терапевтичні стратегії, спрямовані на поліпшення ендотеліальної функції або надання альтернативного джерела NO, мають бути першочерговими, оскільки вони здатні знизити частоту виникнення атеросклерозу або інших захворювань, які відбуваються з віком.

6. Сучасні дослідження ефективності аргініну як донатора оксиду азоту. L-аргінін з точки зору доказової медицини. Старіння й різні чинники ризику розвитку серцево-судинної патології асоційовані з оксидативним стресом і порушенням ендотеліальної функції. В осіб похилого віку з ССЗ відзначається ослаблення дилатації плечової артерії, зумовленої кровоплином, і зниження біодоступності NO.

Посилення продукції та вивільнення NO, викликане L-аргініном, може впливати як антиоксидант і сприяти поліпшенню ендотеліальної функції в пацієнтів із гіперхолестеринемією. Це доводять результати чисельних досліджень (табл.).

Оптимальним шляхом корекції NO-залежної кардіоваскулярної патології в пацієнтів літнього й похилого віку є призначення їм у комплексній терапії препарату Кардіоаргінін-Здоров'я — кардіо- та ендотелійпротекторного метаболічного засобу з антигіпертензивними та адаптогенними властивостями. Препарат знижує ішемію міокарда, покращує коронарний кровообіг, нормалізує функціональний стан ендотелію коронарних і периферичних судин, володіє антигіпоксичними, мембраностабілізуючими, антиоксидантними та антирадикальними властивостями. При артеріальній гіпертензії препарат сприяє нормалізації артеріального тиску й зменшує загальний периферичний опір судин. Аргініну аспарагінат і сукцинат активують ферментативні процеси циклу Кребса, стимулюють утилізацію жирних кислот і глюкози клітинами при фізичному навантаженні, здійснюють позитивний ефект на процеси енергозабезпечення кардіоміоцитів і зменшують молочнокислий ацидоз.

Кардіопротективні ефекти препарату аргументовані клінічними дослідженнями, проведеними в Україні [6, 7, 14], в тому числі в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, асоційованою з дисплазією сполучної тканини [5], вивчено вплив препарату на судинно-рухливу функцію ендотелію у хворих

Таблиця
Доказова база ефективності L-аргініну в терапії й профілактиці кардіоваскулярної патології

Maxwell A.J. et al. [44]	У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 43 пацієнтів віком 57±10 років із гіперхолестеринемією й порушенням дилатації артерій, обумовленої кровоплинном (flow-mediated dilation — FMD), встановлено позитивні зміни ЕЗВД при пероральному прийманні 6-21 г/добу L-аргініну. Вазодилаторна функція ендотелію покращилася з 6,5±3 до 10±5%.
Kawano H. et al. [35]	У 17 чоловіків (середній вік — 41,7 року) з гіперхолестеринемією після інфузії протягом 1 години 30 г L-аргініну виявлено збільшення дилатації артерій, обумовленої кровоплинном (із 3,92±0,58 до 7,27±0,53%; p<0,01), і зниження концентрації маркерів ліпідної пероксидації — речовин, що реагують із тиобарбітуровою кислотою (thiobarbituric acid reactive substances — TBARS) (із 7,74±0,46 до 5,71±0,35 нмоль/мл; p<0,01).
West S.G. et al. [64]	У рандомізованому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні за участю 16 пацієнтів середнього віку з гіперхолестеринемією встановлено, що пероральне приймання 12 г/добу L-аргініну протягом 3 тижнів сприяло зниженню діастолічного АТ на 1,9 мм рт. ст., рівня гомоцистеїну в плазмі крові на 2 мкмоль/л і збільшенню періоду напруження шлуночків на 3,4 мс.
Schulze F.D. et al. [55]	Застосування 1,5 г L-аргініну з симвастатином у дозі 20 мг/добу в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 33 пацієнтів із гіперхолестеринемією зумовило значне зниження рівня тригліцеридів порівняно з групою, що приймали лише симвастатин (на 140,5±149,2 і на 56,1±85 мг/дл відповідно; p=0,048).
Yin W.H. et al. [65]	Поліпшення ендотеліальної функції й зниження окислення ЛПНЩ у 31 пацієнта зі стабільною ІХС на тлі перорального приймання 10 г/добу L-аргініну протягом 4 тижнів встановлено в рандомізованому перехресному дослідженні.
Lauer T. et al. [37]	У рандомізованому перехресному дослідженні за участю 42 пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги І-II функціонального класу виявлено збільшення мінімального діаметра просвіту судини в стенозованому сегменті з 0,98±0,06 до 1,14±0,07 мм (p<0,05) без впливу на інші сегменти при застосуванні інфузії 150 мкмоль/хв L-аргініну. Кровоплин у постстенотичному сегменті збільшився на 24±3%.
Созыкин А.В. и др. [17]	Встановлено істотне поліпшення ендотеліальної функції (з 5,0±2,9 до 7,8±4,1%), переносимості фізичного навантаження й зниження агрегації тромбоцитів (у 17 пацієнтів із 20) у групі, що отримувала 15 г/добу L-аргініну протягом 10 днів.
Palloshi A. et al. [47]	У результаті обстеження 13 пацієнтів із мікросудинною стенокардією, які приймали 2 г L-аргініну 3 рази на добу протягом 4 тижнів, відзначили зниження функціонального класу (ФК) стенокардії, систолічного артеріального тиску в спокої, поліпшення якості життя, підвищення концентрації L-аргініну, цГМФ.
Jablęcka A. et al. [33]	Провісни обстеження 32 пацієнтів з атеросклеротичним ураженням периферичних артерій II і III стадії за Fontaine, встановили істотне підвищення рівня NO і загального антиоксидантного статусу (total antioxidant status — TAS) у зв'язку з прийманням протягом 28 днів L-аргініну в дозі 2 або 4 г 3 рази на добу.
Oka R.K. et al. [46]	У рандомізованому дослідженні за участю 80 пацієнтів з ураженням периферичних артерій і переміжною кульгавістю, які приймали L-аргінін у дозі 3, 6 або 9 г/добу в 3 прийоми протягом 12 тижнів, виявлена тенденція до збільшення швидкості ходьби. Більше збільшення дистанції ходьби відзначено в групі, що отримувала L-аргінін у дозі 3 г/добу. Препарат добре переносився, значних несприятливих ефектів не відзначалося.
Bode-Böger S.M. et al. [23]	У проспективному подвійному сліпому рандомізованому перехресному дослідженні за участю 12 здорових волонтерів віком 73,8±2,7 року встановлено, що при пероральному прийманні протягом 14 днів L-аргініну в дозі 8 г 2 рази на добу значно збільшується (на 5,7±1,2%) дилатація артерій, обумовлена кровоплинном, і нормалізується співвідношення L-аргінін/асиметричний диметиларгінін (p<0,05).
Schlaich M.P. et al. [54]	У результаті обстеження 23 чоловіків молодого віку (середній вік — 30±5 років) групи високого ризику щодо розвитку серцево-судинної патології (порушення ліпідного обміну і підвищений артеріальний тиск) встановлено збільшення ниркового плазматому (на 123±64,4 мл/хв порівняно з 75,6±60,2 мл/хв у контрольній групі) після інфузії 100 мг/кг L-аргініну.
Siasos G. et al. [56]	У рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому перехресному дослідженні за участю 12 здорових курців встановлено, що приймання 7 г L-аргініну 3 рази на добу запобігає індукованому палінням збільшенню швидкості поширення пульсової хвилі між передпліччям і правою щиколоткою та індексом аргументації, а також знижує рівень sICAM-1 (розчинні форми молекули міжклітинної адгезії 1) у сироватці крові.
Слободський В.А. [16]	У Національному науковому центрі «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України проведено дослідження ефектів розчину L-аргініну аспартату для перорального застосування в 38 амбулаторних пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією напруги II-III ФК. Препарат застосовували по 15 мл (1,71 г) 2 рази на добу протягом 2 місяців як додаток до традиційної терапії. Результати дослідження засвідчили поліпшення функції ендотелію, толерантності до фізичного навантаження та якості життя пацієнтів. Застосування препарату вірогідно покращило ЕЗВД (із 3,35±0,48 до 6,24±0,41; p<0,01); збільшився час до початку розвитку електрокардіографічних ознак ішемії і/або початку виникнення болю при проведенні проб із дозованим фізичним навантаженням (із 7,18±0,64 до 9,62±0,61 хв; p<0,05); відзначено збільшення на 34% сумарної виконуваної роботи (p<0,05). Застосування нітрогліцерину зменшилось із 3,61±0,5 до 1,1±0,24 таблетки на добу (p<0,01).
Watanabe G. et al. [63]	Вплив на ниркову гемодинаміку перорального приймання 15 г/добу L-аргініну протягом 5 днів оцінено в рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні за участю 17 пацієнтів віком 56±12 років із хронічною застійною серцевою недостатністю (СН) II-III ФК за NYHA (New York Heart Association — Нью-Йоркська кардіологічна асоціація). Встановлено підвищення добової екскреції цГМФ (із 0,8±0,5 до 1,4±1,1 мкмоль/добу; p<0,01) і добового кліренсу креатиніну (з 125±42 до 150±43 мл/хв; p<0,05), а також зниження рівня ендотеліну в плазмі крові (з 3,1±0,8 до 2,5±0,6 пг/мл; p<0,05). Крім того, відзначалося відносне підвищення сечової екскреції натрію і швидкості клубочкової фільтрації у відповідь на навантаження розчином NaCl порівняно з групою плацебо (47±12% порівняно з 34±9% і 44±31% порівняно з 22±29% відповідно; p<0,05).
Vocchi E.A. et al. [22]	У дослідженні за участю 7 пацієнтів (вік — 39±8 років) із важкою формою застійної СН внутрішньовенне введення L-аргініну (в середній дозі 30,4±1,9 г) зумовило зниження частоти серцевих скорочень (із 88±15 до 80±16 уд./хв; p<0,005), середнього системного АТ (із 84±17 до 70±18 мм рт. ст.; p<0,007) і системного судинного опору (з 24±8 до 15±6 од. Вуда; p<0,003); збільшення хвилини серцевого викиду (з 3,4±0,7 до 4,1±0,8 л/хв; p<0,009) і систолічного об'єму крові (з 40±9 до 54±14 мл; p<0,008).
Bednarz V.J. et al. [19]	Встановлено підвищення здатності переносити фізичне навантаження (99±103 порівняно з 70±99 с у групі плацебо) в пацієнтів (21 учасник) із хронічною застійною СН II-III ФК за NYHA після перорального приймання 9 г/добу L-аргініну протягом 7 днів.
Lekakis J.P. et al. [38]	Поліпшення викликаної потоком крові ЕЗВД під час приймання 6 г L-аргініну встановлено в проспективному рандомізованому подвійному сліпому випробуванні за участю 35 пацієнтів з АГ. Приймання L-аргініну значно поліпшило дилатацію плечової артерії, обумовлену кровоплинном (5,9±5,4% порівняно з 1,7±3,4%; p=0,008).
Bednarz V. et al. [20]	У мультицентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 792 пацієнтів (середній вік — 64 роки, 551 учасник чоловічої статі), які почали через 24 годин після виникнення ІМ з елевацією сегмента ST пероральне приймання L-аргініну в дозі 3 г 3 рази на добу курсом 30 днів, виявлено позитивну тенденцію щодо виникнення значних клінічних подій (у 24% пацієнтів порівняно з 27% групи плацебо). Терапія L-аргініном добре переносилася.
George J. et al. [30]	У пацієнтів із нестабільною стенокардією, яким проведено перкутанне коронарне втручання (ПКВ) зі стентуванням, виявили зниження системного зростання активації периферичних Т-лімфоцитів і маркерів оксидативного стресу, викликаних пошкодженням судинної стінки при проведенні ПКВ, через 1 міс. терапії L-аргініном у дозі 6 г/добу, розпочатій відразу ж після встановлення стента.
Lucotti P. et al. [41]	У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 64 пацієнтів із ССЗ без ЦД 2-го типу, яким було проведено аортокоронарне шунтування (АКШ), встановили зниження рівня асиметричного диметиларгініну (p<0,01), показників ЕД одночасно з підвищенням рівня цГМФ (p<0,01), відношення L-аргінін/асиметричний диметиларгінін (p<0,0001) при пероральному прийманні протягом 6 міс. L-аргініну в дозі 6,4 г/добу. Також відзначено підвищення індексу чутливості до інсуліну (p<0,05) і рівня адипонектину (p<0,01), зниження рівнів ІЛ-6 і макрофагального чинника росту 1.
Ruel M. et al. [52]	Встановлено поліпшення перфузії й скоротливості передньої стінки міокарда одночасно з тенденцією до зменшення виникнення перфузійних дефектів після курсу 10 ін'єкцій судинного ендотеліального чинника росту в поєднанні з пероральним прийманням протягом 3 місяців L-аргініну в дозі 6 г/добу.

на гіпертонічну хворобу, старших за 50 років [8], у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, поєднаною з цукровим діабетом 2-го типу [1] і з хронічним обструктивним захворюванням легень [15].

Висновки

Літній і похилий вік характеризуються зниженням продукції оксиду азоту, розвитком ендотеліальної дисфункції, що, у свою чер-

гу, призводить до розвитку й прогресування кардіоваскулярної патології. Призначення L-аргініну в комплексній терапії серцево-судинної патології сприяє нормалізації обміну оксиду азоту, усуненню ендотеліальної дисфункції та гальмуванню розвитку кардіоваскулярної патології. Вітчизняний фармакологічний препарат Кардіоаргінін-Здоров'я є надійним засобом кардіопротекції.

Список використаної літератури

1. Барна О.М., Катеренчук І.П., Погребняк О.О. Багатогранні ефекти L-аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу // Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини. — Харків, 2015. — С. 19-20.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Роль ендотеліальної дисфункції в формуванні і прогресуванні артеріальної гіпертензії. Прогностическое значение и перспективы лечения // Укр. мед. часопис. — 2000. — № 4. — С. 23-33.
3. Габбасов З.А., Попов Е.Г. Изучение агрегационной активности тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями методами лазерной агрегатометрии // Новости А/О ЮНИМЕД. — 2001. — Т. 8. — С. 4.
4. Гуревич М.А., Стуров Н.В. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции // Трудный пациент. — 2006. — № 3. — С. 23-29.
5. Доценко М.Я., Дедова В.О., Боев С.С., Шехунова И.А. Кардиоаргінін Здоров'я в терапії артеріальної гіпертензії у пацієнтів з признаками дисплазії соединительной ткани // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 4. — С. 35-41.
6. Ждан В.М., Катеренчук І.П. Оптимізація корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з метаболічним синдромом у практиці сімейного лікаря // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2014. — № 1. — С. 39-43.
7. Катеренчук І.П., М'якіньова Л.О., Катеренчук О.І. Ефективність кардіоаргініну при асоційованих кардіологічних станах // Український кардіологічний журнал. — 2012. — Дод. 1. — С. 22-23.
8. Коркушко О.В., Дужак Г.В., Шатило В.В. и др. Изучение влияния препарата Кардиоаргінін Здоров'я на сосудодвигательную функцию эндотелия у больных гипертонической болезнью старше 50 лет // Ліки України. — 2014. — № 1. — С. 44-49.
9. Коркушко О.В., Лишнева В.Ю., Дужак Г.В. и др. Дисфункция эндотелия — фактор риска развития артериальной гипертензии у пожилых людей // Проблемы старения и долголетия. — 2002. — Т. 11. — № 3. — С. 310-311.
10. Малкоч А.В., Майданюк В.Г., Курбанова Э.Г. Физиологическая роль оксида азота в организме (часть 1) // Нефрология и диализ. — 2000. — Т. 2, № 1-2. — С. 69-75.
11. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Ткаченко М.М. та ін. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань // Фізіол. журн. — 2004. — Т. 50. — № 1. — С. 11-30.
12. Коваленко В.М. (ред.). Настанова з кардіології. — К.: Моріон, 2009. — 1368 с.
13. Кульчицкий О.К. Эндотелиальная функция и процесс старения // Диагностика і лікування. — 2002. — № 4. — С. 6-9.
14. Погребняк О.О., Загородна П.С., Громоу А.В., Одинець М.О. Кардіопротекція завдяки біологічним ефектам L-аргініну — місце комбінованих препаратів // Ліки України. — 2015. — № 7. — С. 36-40.
15. Потяженко М.М., Катеренчук І.П., Настрога Т.В., Настрога В.С. Рациональна цитопротекторна терапія ішемічної хвороби серця з хронічним обструктивним захворюванням легень // Світ медицини і біології. — 2016. — № 1. — С. 72-75.
16. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Укр. мед. часопис. — 2009. — № 5. — С. 40-43.
17. Созыкин А.В., Ноева Е.А., Балахонова Т.В. и др. Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения // Тер. архив. — 2000. — Т. 72. — С. 24-27.
18. Сосунув А.А. Оксид азота как межклеточный посредник // Соревский образовательный журнал. — 2000. — Т. 6. — С. 27-34.
19. Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Gebalska J. et al. L-arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure // Kardiol. Pol. — 2004. — Vol. 60. — P. 348-353.
20. Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Maciejewski P. et al. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial // Kardiol. Pol. — 2005. — Vol. 62. — P. 421-427.
21. Berkowitz D.E., White R., Li D. et al. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 2000-2006.
22. Bocchi E.A., Vilella de Moraes A.V., Esteves-Filho A. et al. L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure // Clin. Cardiol. — 2000. — Vol. 23. — P. 205-210.
23. Bode-Böger S.M., Muke J., Surdacki A. et al. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years // Vasc. Med. — 2003. — Vol. 8. — P. 77-81.
24. Bugiardini R., Manfrini O., Pizzi C. et al. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 2518-2523.
25. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults // Circulation. — 1993. — Vol. 88. — P. 2149-2155.
26. Creager M.A., Cooke J.P., Mendelsohn M.E. et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans // J. Clin. Invest. — 1990. — Vol. 86. — P. 228-234.
27. Egashira K., Inoue T., Hirooka Y. et al. Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans // Circulation. — 1993. — Vol. 88. — P. 77-81.
28. Faxon D.P., Fuster V., Libby P. et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 2617-2625.
29. Freedman J.E., Loscalzo J., Barnard M.R. et al. Nitric oxide released from activated platelets inhibits platelet recruitment // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 100. — P. 350-356.
30. George J., Shmuel S.B., Roth A. et al. L-arginine attenuates lymphocyte activation and anti-oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty // Atherosclerosis. — 2004. — Vol. 174. — P. 323-327.
31. Gerhard M., Roddy M.A., Creager S.J. et al. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans // Hypertension. — 1996. — Vol. 27. — P. 849-853.
32. Halcox J.P., Schenke W.H., Zalos G. et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 653-658.
33. Jabłocka A., Cechiński P., Krauss H. et al. The influence of two different doses of L-arginine oral supplementation on nitric oxide (NO) concentration and total antioxidant status (TAS) in atherosclerotic patients // Med. Sci. Monit. — 2004. — Vol. 10. — P. 29-32.

34. Kannel W.B., Gordon T., Schwartz M.J. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. *The Framingham study* // *Am. J. Cardiol.* — 1971. — Vol. 27. — P. 335-346.
35. Kawano H., Motoyama T., Hirai N. et al. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: possible role of oxidative stress // *Atherosclerosis.* — 2002. — Vol. 161. — P. 375-380.
36. Lakatta E.G., Yin F.C. Myocardial aging: functional alterations and related cellular mechanisms // *Am. J. Physiol.* — 1982. — Vol. 242. — P. H927-H941.
37. Lauer T., Kleinbongard P., Rath J. et al. L-arginine preferentially dilates stenotic segments of coronary arteries thereby increasing coronary flow // *J. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 264. — P. 237-244.
38. Lekakis J.P., Papatheanasiou S., Papaioannou T.G. et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension // *Int. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 86. — P. 317-323.
39. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function: cardiac events // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P. 363-368.
40. Lieberman E.H., Gerhard M.D., Uehata A. et al. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients < 40 years of age with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 78. — P. 1210-1214.
41. Lucotti P., Monti L., Setola E. et al. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass // *Metabolism.* — 2009. — Vol. 58. — P. 1270-1276.
42. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 315. — P. 1046-1051.
43. Lundberg J.O., Weitzberg E., Gladwin M.T. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2008. — Vol. 7. — P. 156-167.
44. Maxwell A.J., Anderson B., Zapien M.P., Cooke J.P. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is reversed by a nutritional product designed to enhance nitric oxide activity // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 309-316.
45. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* — 1991. — Vol. 43. — P. 109-142.
46. Oka R.K., Szuba A., Giacomini J.C., Cooke J.P. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease // *Vasc. Med.* — 2005. — Vol. 10. — P. 265-274.
47. Pallosi A., Fragasso G., Piatti P. et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 933-935.
48. Pie J.E., Baek S.Y., Kim H.P. et al. Age-related decline of inducible nitric oxide synthase gene expression in primary cultured rat hepatocytes // *Mol. Cells.* — 2002. — Vol. 13. — P. 399-406.
49. Pigazzi A., Heydrick S., Folli F. et al. Nitric oxide inhibits thrombin receptor-activating peptide-induced phosphoinositide 3-kinase activity in human platelets // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 14368-14375.
50. Preston Mason R. A rationale for combination therapy in risk factor management: a mechanistic perspective // *The American Journal of Medicine.* — 2005. — Vol. 118. — P. 54-61.
51. Ross R. (ed.). *Atherosclerosis — an inflammatory disease* // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 115-126.
52. Ruel M., Beanlands R.S., Lortie M. et al. Concomitant treatment with oral L-arginine improves the efficacy of surgical angiogenesis in patients with severe diffuse coronary artery disease: the Endothelial Modulation in Angiogenic Therapy randomized controlled trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2008. — Vol. 135. — P. 762-770.
53. Schächinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. et al. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 1899-1906.
54. Schlaich M.P., Oehmer S., Schneider M.P. et al. Effects of nitric oxide synthase inhibition and L-arginine on renal haemodynamics in young patients at high cardiovascular risk // *Atherosclerosis.* — 2007. — Vol. 192. — P. 155-160.
55. Schulze F., Glos S., Petruschka D. et al. L-Arginine enhances the triglyceride-lowering effect of simvastatin in patients with elevated plasma triglycerides // *Nutr. Res.* — 2009. — Vol. 29. — P. 291-297.
56. Siasos G., Tousoulis D., Vlachopoulos C. et al. The impact of oral L-arginine supplementation on acute smoking-induced endothelial injury and arterial performance // *Am. J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 22. — P. 586-592.
57. Soltis E.E. (ed.). Effect of age on blood pressure and membrane-dependent vascular responses in the rat // *Circ. Res.* — 1987. — Vol. 61. — P. 889-897.
58. Stocker R., Keaney J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis // *Physiol. Rev.* — 2004. — Vol. 84. — P. 1381-1478.
59. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 38. — P. 274-279.
60. Trepakova E.S., Cohen R.A., Bolotina V.M. Nitric oxide inhibits capacitative cation influx in human platelets by promoting sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase-dependent refilling of Ca²⁺ stores // *Circ. Res.* — 1999. — Vol. 84. — P. 201-209.
61. Van der Loo B., Labugger R., Skepper J.N. et al. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging // *J. Exp. Med.* — 2000. — Vol. 192. — P. 1731-1744.
62. Vita J.A., Treasure C.B., Nabel E.G. et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease // *Circulation.* — 1990. — Vol. 81. — P. 491-497.
63. Watanabe G., Tomiyama H., Doba N. Effects of oral administration of L-arginine on renal function in patients with heart failure // *J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 18. — P. 229-234.
64. West S.G., Likos-Krick A., Brown P., Mariotti F. Oral L-arginine improves hemodynamic responses to stress and reduces plasma homocysteine in hypercholesterolemic men // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135. — P. 212-217.
65. Yin W.H., Chen J.W., Tsai C. et al. L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease // *Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 24. — P. 988-997.
66. Zhou X.J., Vaziri N.D., Zhang J. et al. Association of renal injury with nitric oxide deficiency in aged SHR: prevention by hypertension control with AT1 blockade // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 62. — P. 914-921.

Надійшла до редакції 15.07.2016

WAYS OF DRUG CORRECTION OF NO-DEPENDENT CARDIOVASCULAR DISEASE IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

I.P. Katerenchuk

Abstract

This article analyzes the effect of nitric oxide on the development of cardiovascular disease. The peculiarities of adverse effects of endothelial dysfunction in elderly persons were determined. Advisability for usage of cardioarginin for prevention and treatment of cardiovascular complications in elderly patients was proved.

Keywords: nitric oxide, cardiovascular disease, cardioarginin.