

# Кардиоаргинин-Здоровье в терапии артериальной гипертензии у пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани

Н.Я. Доценко, В.О. Дедова, С.С. Боев, И.А. Шехунова

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Изучена эффективность добавления препарата Кардиоаргинин-Здоровье к комплексной терапии больных артериальной гипертензией. Результаты исследования подтверждают: применение этого препарата в комбинации с традиционной антигипертензивной терапией позволяет достичь более быстрого улучшения общего самочувствия пациентов и равномерного снижения артериального давления.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, функциональное состояние эндотелия, аспарагиновая кислота, магний, янтарная кислота.

## Введение

Долгосрочный контроль артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) является наиболее эффективным способом профилактики инфаркта миокарда, инсульта, хронической болезни почек и смертности. Целью терапии в таком случае является снижение АД до целевого значения и длительное удержание его на этом уровне. Правомерность этого подхода доказана как результатами проспективных клинических исследований, так и фактом увеличения продолжительности жизни населения по мере улучшения популяционного контроля АД.

К сожалению, эффективный контроль АД остается проблемой, несмотря на все большее число антигипертензивных препаратов (Mancia G. et al., 2004; Rosen-dorff C. et al., 2007). В настоящее время внимание медицинской общественности акцентируется на препаратах, влияющих на ассоциированные факторы риска, к которым традиционно относят липидоснижающие, антитромботические средства (Сиренко Ю.Н., 2011).

Препарат Кардиоаргинин-Здоровье (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) применяется в том числе и в составе комплексной терапии у пациентов с АГ. Он способствует восстановлению функционального состояния эндотелия, обладает антигипоксическими, мемброностабилизирующими, антиоксидантными свойствами (Грабарь Н., 2011). Положительные эффекты его показаны у пациентов с ишемической болезнью сердца и АГ (Грабарь Н., 2011; Дзяк Г.В., 2011).

Препарат имеет комплексный состав: 1 мл раствора для инъекций содержит аргинина аспарагинат — 170 мг, диаргинина сукцинат — 140 мг, магния аспарагинат — 40 мг, калия аспарагинат — 45 мг. Все эти компоненты оказывают благоприятное влияние на эндотелий сосудов. L-аргинин существенно повышает уровень фактора

роста эндотелия — ключевого медиатораangiогенеза (Lekakis J.P. et al., 2002; Venho B. et al., 2002; Piatti P. et al., 2003; Бабушкина А.В., 2010; Tsutsui M. et al., 2010; Qidwai T., Jamal F., 2010). Янтарная кислота снижает концентрацию метаболитов, накапливающихся на ранних стадиях гипоксии (Ивницкий Ю.Ю. и соавт., 1998), улучшает микроциркуляцию (Назипова Д.А. и соавт., 2004). Магний в лечебных дозах контролирует функционирование кардиомиоцитов, проявляет антигипертензивный эффект, понижает секрецию альдостерона, увеличивает содержание липопротеидов высокой плотности и аполипопротеина AI (Chakraborti S. et al., 2002; Dickinson H.O. et al., 2006; Гр瘤ова О.А., Гоголева И.В., 2010). Аспарагиновая кислота является переносчиком ионов калия и магния, способствуя их проникновению внутрь клетки (Петров В.И. и соавт., 2006; Спасов А.А. и соавт., 2010).

С учетом того факта, что дисплазия соединительной ткани (ДСТ) достаточно широко распространена в популяции и имеет множественные мультисимптомные проявления, в том числе и в отношении сердечно-сосудистой системы, актуальным является изучение терапии АГ у лиц с ДСТ (Верещагина Г.Н. и соавт., 2008; Нечаева Г.И. и соавт., 2008).

В лечении взрослых пациентов с признаками ДСТ основное внимание уделяется устранению негативного воздействия ДСТ на органы и ткани — коррекции феноменов митохондриальной недостаточности, генерализованной цитопатии (Нечаева Г.И. и соавт., 2008; Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., 2009). Препараты аргинина на применяются в составе комплексной терапии при лечении пациентов с ДСТ, поскольку эта аминокислота необходима больным с патологией соединительной ткани. Янтарная кислота традиционно применяется при ДСТ с целью коррекции митохондриальной недостаточности (Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., 2009). Препараты магния также рекомендованы па-

циентам с признаками ДСТ с учетом патогенетического значения гипомагниемии в ее развитии (Домницкая Т.М. и соавт., 2005; Острополец С.С., 2007; Нечаева Г.И. и соавт., 2008; Всероссийское научное общество кардиологов, 2009; Чурилина А.В. и соавт., 2009).

Цель исследования — оценка аддитивного эффекта препарата Кардиоаргинин-Здоровье по отношению к базисной антигипертензивной терапии у больных АГ, в том числе у пациентов с признаками ДСТ.

## Объект и методы исследования

В исследовании приняли участие 55 человек с гипертонической болезнью II стадии, 3-й степени, высокого и очень высокого риска (35 женщин, 20 мужчин, средний возраст —  $47,35 \pm 0,7$  года), до включения в исследование не получавших систематической антигипертензивной терапии. Из них у 18 пациентов диагностирована ДСТ по критериям Всероссийского научного общества кардиологов (2009). Критериями исключения были наличие эндокринной патологии, ишемической болезни сердца, хронической болезни почек, ожирения III степени, вторичной АГ.

Пациенты были распределены на три группы, сопоставимые по возрасту, полу, длительности АГ, офисному систолическому АД (САД) и диастолическому АД (ДАД). 20 пациентов 1-й группы получали антигипертензивное лечение согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ (2011). 17 пациентов 2-й и 18 — 3-й группы (с признаками ДСТ) дополнительно применяли препарат Кардиоаргинин-Здоровье производства ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье». АГ наблюдалась у этих пациентов в среднем  $8,94 \pm 0,66$  года (таблица).

Контроль эффективности и переносимости препарата осуществляли через

Таблица

## Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=55)

Показатель	Среднее значение		
	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=17)	3-я группа (n=18)
Возраст, лет	47,35±0,7	46,15±0,6	45,35±0,8
САД, мм рт. ст.	192,33±6,16	190,63±7,86	191,43±6,76
ДАД, мм рт. ст.	109,93±1,14	107,65±1,10	108,07±1,11
Длительность АГ, лет	8,94±0,96	8,68±0,92	9,65±0,94

10 дней и затем через 3 мес после начала лечения. Для достижения целевого уровня АД через 10 дней у некоторых пациентов при необходимости корректировали дозы антигипертензивных препаратов. Кардиоаргинин-Здоровье в течение 10 дней вводили внутривенно капельно в дозе 5,0 мл со скоростью 30 капель/мин 1 раз в сутки, предварительно растворив в 100 мл 5% раствора глюкозы. Затем переходили на пероральный прием препарата в форме сиропа в дозе 7,5 мл/сут в течение 10 дней.

Проводили суточное мониторирование АД (СМАД) при поступлении, на 11-й день и через 3 мес после начала лечения с помощью аппарата ABPM-04 (Meditech, Венгрия). Оценивали средние САД и ДАД за сутки, коэффициент «ночь» (N), «день» (D) и соотношение N/D, которые рассчитывали отдельно для САД и ДАД, дня и ночи по формуле:

$$\frac{(\text{среднее АД до лечения} - \text{среднее АД после лечения})}{\text{среднее АД до лечения}} \times 100\%$$

Соотношение N/D = 1 свидетельствовало о равномерном эффекте антигипертензивной терапии (Дзяк Г.В. и соавт., 2005).

Рассчитывали индекс сглаженности, характеризующий качество контроля АД, путем деления среднего почасового снижения АД на среднее отклонение этого снижения. Величину индекса сглаженности, равную 1, трактовали как свидетельство эффективного и плавного контроля АД в течение суток (Дзяк Г.В. и соавт., 2005).

Исходные показатели САД и ДАД по результатам СМАД в исследуемых группах не различались ( $p<0,05$ ). Препараты и дозы антигипертензивных препаратов во всех группах были сопоставимы. Наиболее часто больные получали ингибиторы аниотензинпревращающего фермента (АПФ), сартаны, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, антагонисты кальция, мочегонные. Монотерапию получали 18,2% пациентов, комбинированную — 81,8%.

## Результаты и их обсуждение

При применении препарата Кардиоаргинин-Здоровье на фоне базисной терапии отмечали более быстрое улучшение общего самочувствия: уже на 3–4-е сутки у пациентов 2-й и 3-й группы уменьшалась выраженность головной боли, головокружения. У пациентов 1-й группы клиническая картина улучшалась к 5–7-му дню лечения.

Через 10 дней терапии по результатам СМАД у пациентов 1-й группы АД по сравнению с исходным снижалось, но его уровень не достиг целевого и составил (САД/ДАД)  $153,5\pm8,9/89,4\pm2,3$  мм рт. ст.

( $p<0,01$ ). Целевого уровня АД в этой группе достигли 50,0% больных.

Во 2-й группе пациентов, дополнительно получавших Кардиоаргинин-Здоровье, уже через 10 дней целевого уровня АД достигли 58,8% пациентов: САД составило  $145,3\pm4,2$  мм рт. ст. ( $p<0,001$ ), а ДАД —  $86,5\pm2,2$  мм рт. ст. ( $p<0,001$ ).

У пациентов с признаками ДСТ (3-я группа), дополнительно получавших Кардиоаргинин-Здоровье, через 10 сут лечения отмечено существенное снижение уровня как САД, так и ДАД ( $144,1\pm4,1$  и  $85,6\pm2,0$  мм рт. ст. соответственно;  $p<0,002$ ). Целевого уровня АД достигли у 66,7% пациентов.

После 3 мес терапии по результатам СМАД у больных 1-й группы уровень ДАД достиг  $84,1\pm1,2$  мм рт. ст. ( $p>0,5$ ), тогда как уровень САД не достиг целевого значения и составил  $141,0\pm5,1$  мм рт. ст. ( $p>0,1$ ). Целевого уровня АД к этому времени достигли 65,0% больных.

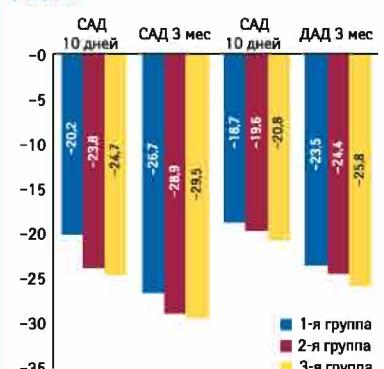
У пациентов 2-й группы произошла достоверная нормализация как САД, так и ДАД: САД в среднем составило  $135,6\pm3,6$  мм рт. ст. ( $p=0,05$ ), ДАД —  $81,4\pm1,3$  мм рт. ст. ( $p=0,05$ ). В целом у больных этой группы целевой уровень АД через 3 мес терапии достигнут в 70,6% случаев.

Эффективность терапии через 3 мес у пациентов 3-й группы была высока: среднее САД снизилось до  $134,9\pm3,0$  мм рт. ст. ( $p=0,1$ ), а ДАД — до  $80,2\pm1,5$  мм рт. ст. ( $p>0,1$ ). Целевой уровень АД достигнут у 77,8% пациентов этой группы.

Различия абсолютных показателей АД обследуемых групп не достигали достоверной величины ( $p>0,05$ ).

Степень снижения АД у больных АГ на фоне лечения через 10 дней и 3 мес терапии представлена на рис. 1.

Рис. 1



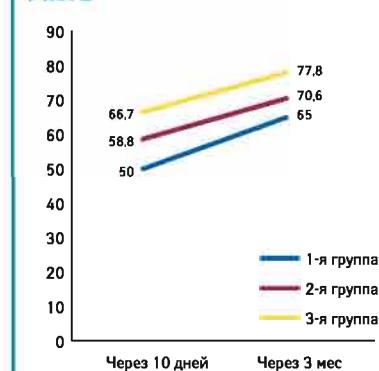
Динамика АД у больных АГ через 10 дней и 3 мес терапии, %

Таким образом, уже через 10 дней лечения с присоединением к базисной терапии АГ препарата Кардиоаргинин-

Здоровье фиксируется дополнительный антигипертензивный эффект (различия показателей АД статистически значимы — для 1-й группы —  $p<0,01$ ; для 2-й группы —  $p<0,001$ ; для 3-й группы —  $p<0,002$ ).

Отмеченная тенденция сохраняется и через 3 мес лечения: зафиксирована нормализация среднегрупповых величин САД и ДАД у пациентов, дополнительно получавших Кардиоаргинин-Здоровье, в отличие от тех, которые этого препарата не получали (относительно исходного АД различия показателей для 1-й группы —  $p>0,05$ ; для 2-й группы —  $p=0,05$ , для 3-й группы —  $p>0,1$ ). Интересно, что целевых значений АД в большей степени достигли пациенты с признаками ДСТ (рис. 2).

Рис. 2



Индекс сглаженности через 3 мес терапии по результатам СМАД у больных 3-й группы составил  $1,02\pm0,04$  для САД и  $1,04\pm0,05$  — для ДАД. Такие величины следует трактовать как свидетельство эффективного и плавного контроля АД в течение суток. У больных 1-й и 2-й групп по сравнению с 3-й группой подобного эффекта не достигнуто: в 1-й для САД индекс сглаженности составил  $1,33\pm0,10$  ( $p=0,05$ ), для ДАД —  $1,33\pm0,14$  ( $p<0,05$ ), во 2-й для САД —  $1,14\pm0,15$ , для ДАД —  $1,23\pm0,15$  ( $p>0,05$  и  $p>0,1$  соответственно; результаты не достигли уровня статистической значимости). При сравнении результатов между 1-й и 2-й группами различия показателей достоверны для САД и ДАД ( $p<0,05$ ).

Соотношение N/D через 3 мес терапии у пациентов 3-й группы составило: для САД —  $1,01\pm0,10$ , для ДАД —  $1,05\pm0,12$ . Такие результаты свидетельствуют о равномерном эффекте антигипертензивной терапии. У лиц 1-й и 2-й групп результаты были менее показательны и составили соответственно для САД —  $1,50\pm0,20$  ( $p>0,05$ ) и  $1,30\pm0,12$  ( $p<0,05$ ); для ДАД —  $1,30\pm0,21$  ( $p>0,05$ ) и  $1,23\pm0,14$  ( $p<0,05$ ). При сравнении результатов 1-й и 2-й групп различия между показателями достоверны для САД и ДАД ( $p<0,05$ ).

Таким образом, добавление препарата Кардиоаргинин-Здоровье к базисной терапии позволяет более эффективно и плавно контролировать АД в течение суток.

Кроме того, следует отметить, что до настоящего времени в отношении АГ не рассматривалась возможность применения препаратов метаболического дей-

ствия, которая бы позволила достичь дополнительного равномерного антигипертензивного эффекта, а также плавного контроля АД в течение суток. Такие результаты исследования, скорее всего, достигнуты в связи с тем, что препарат обладает особыми метаболическими эффектами, обусловленными его составом.

Позитивные эффекты метаболической терапии у пациентов с признаками ДСТ неоднократно доказаны (Нечаева Г.И. и соавт., 2008; Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., 2009). Именно этим можно объяснить более благоприятный эффект Кардиоаргинина-Здоровье у больных АГ с признаками ДСТ в сравнении с пациентами без признаков ДСТ.

### Выводы

1. Применение препарата Кардиоаргинин-Здоровье в комбинации с традиционной антигипертензивной терапией позволяет достичь более быстрого улучшения общего самочувствия пациентов и снижения АД.

2. Целевые уровни АД через 3 мес лечения достигнуты у 65,0% пациентов при проведении базисной антигипертензивной терапии, при добавлении препарата Кардиоаргинин-Здоровье — 70,6%, а в отношении больных с признаками ДСТ — 77,8%.

3. Применение препарата Кардиоаргинин-Здоровье в качестве дополнения к базисной терапии АГ позволяет более эффективно и плавно контролировать АД в течение суток.

4. У больных АГ с признаками ДСТ позитивное влияние препарата Кардиоаргинин-Здоровье более выражено по сравнению с пациентами с АГ без признаков ДСТ.

### Список использованной литературы

**Бабушкина А.В.** (2010) Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией. Укр. мед. часопис, 1(75): 24–30.

**Верещагина Г.Н.** (2008) Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению: методическое пособие для врачей. Новосибирск, НГМУ, 37 с.

**Всероссийское научное общество кардиологов** (2009) Наследственные нарушения соединительной ткани. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 8(6 прил. 5), 24c.

**Грабарь Н.** (2011) Кардиоаргинин-Здоровье — новая оригинальная разработка ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье». Мистецтво лікування, 4 (80): 62–66.

**Громова О.А., Гоголева И.В.** (2010) Применение магния в зеркале доказательной медицины и фундаментальных исследований в терапии. Медична газета «Здоров'я України ХХI століття», 1(230): 36.

**Дзяк Г.В.** (2011) Досвід застосування метаболічної терапії при ІХС. Медична газета «Здоров'я України ХХI століття», 3(18): 57.

**Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Погорецкий Ю.Н.** (2005) Суточное мониторирование артериального давления. Днепропетровск, 200 с.

**Домниченко Т.М., Дьяченко А.В., Куприянова О.О., Домниченко М.В.** (2005) Клиническое значение применения магния оротата у подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Кардиология, 3(45): 76–81.

**Ивицкий Ю.Ю., Головко А.И., Софронов Г.А.** (1998) Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функци-

нального состояния и резистентности организма. Лань, Санкт-Петербург, 82 с.

**Кадурина Т.И., Горбунова В.Н.** (2009) Дисплазия соединительной ткани. Элби, Санкт-Петербург, 714 с.

**Назипова Д.А., Ибрагимова О.Б., Богоявленский В.Ф. и др.** (2004) Влияние янтарнокислого калия на сосудисто-тромбоцитарный гомеостаз у больных атеросклерозом. Казанский мед. журн., 1(85): 24–29.

**Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и др.** (2008) Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение, 2: 22–28.

**Острополец С.С.** (2007) К проблеме дисплазии соединительной ткани в патологии сердечно-сосудистой системы у детей. Здоровье ребенка, 4: 15–20.

**Петров В.И., Бакумов П.А., Глинская А.В., Воронин С.П.** (2006) Динамика состояния больных острым инфарктом миокарда при лечении аспаркамом-Л, панангином и калия, магния аспарагинатом. Вестн. Волгоградского гос. мед. унив., 4: 28–31.

**Сиренко Ю.Н.** (2011) Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии. Донецк, 288 с.

**Спасов А.А., Петров В.И., Иежица И.Н. и др.** (2010) Сравнительная фармакологическая активность органических и неорганических солей магния в условиях системной алиментарной гипомагнезии. Вестн. РАМН, 2: 29–37.

**Чурилина А.В., Москалук О.Н., Чалая Л.Ф. и др.** (2009) К вопросу о роли магния в формировании дисплазии соединительной ткани. Соврем. педиатрия, 4(26): 44–48.

**Chakraborti S., Chakraborti T., Mandal M. et al.** (2002) Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review. Mol. Cell. Biochem., 238(1–2): 163–179.

**Dickinson H.O., Nicolson D.J., Campbell F. et al.** (2006) Magnesium supplementation

for the management of essential hypertension in adults. Cochrane Database Syst. Rev., 3: CD004640.

**Lekakis J.P., Papathanassiou S., Papaioannou T.G. et al.** (2002) Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. Int. J. Cardiol., 86(2–3): 317–323.

**Mancia G., Volpe R., Boros S. et al.** (2004) Cardiovascular risk profile and blood pressure control in Italian hypertensive patients under specialist care. J. Hypertens., 22(1): 51–57.

**Platti P., Fragasso G., Monti L.D. et al.** (2003) Acute intravenous L-arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: correlation with asymmetric dimethylarginine levels. Circulation, 107(3): 429–436.

**Qidwai T., Jamal F.** (2010) Inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene polymorphism and disease prevalence. Scand. J. Immunol., 72(5): 375–387.

**Rosendorff C., Black H.R., Cannon C.P. et al.** (2007) Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation, 115(21): 2761–2788.

**Tsutsui M., Shimokawa H., Otsuji Y., Yanagihara N.** (2010) Pathophysiological relevance of NO signaling in the cardiovascular system: novel insight from mice lacking all NO synthases. Pharmacol. Ther., 128(3): 499–508.

**Veho B., Voutilainen S., Valkonen V.P. et al.** (2002) Arginine intake, blood pressure, and the incidence of acute coronary events in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. Am. J. Clin. Nutr., 76(2): 359–364.