

УДК 615.035.1

О.В. КОРКУШКО, академик НАМН Украины, чл.-корр. НАН Украины, чл.-корр. РАМН, д. мед. н., профессор;
Г.В. ДУЖАК, к. мед. н.; В.Б. ШАТИЛО, д. мед. н., профессор; Е.В. БОНДАРЕНКО, к. мед. н.; А.В. НЕДБАЙЛО

/ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев/

Изучение влияния препарата Кардиоаргинин-Здоровье на сосудодвигательную функцию эндотелия у больных гипертонической болезнью старше 60 лет

Резюме

Известно, что при выборе лекарственных средств для лечения больных с кардиоваскулярной патологией следует отдавать предпочтение комплексным препаратам, которые прямо либо опосредованно оказывают положительное влияние на сосудистый эндотелий. В статье приведены результаты исследования курсового применения комплексного препарата Кардиоаргинин-Здоровье, в состав которого входит L-аргинин, соли калия и магния, у больных с гипертонической болезнью пожилого возраста. Результаты исследования показывают, что комплексный препарат Кардиоаргинин обладает широким спектром фармакологических эффектов, обладает выраженными вазодилатирующими свойствами, способствует росту активности NO-синтазы в эндотелиоцитах и уменьшает признаки дисфункции эндотелия, оказывает положительное влияние на различные звенья метаболизма в организме. Выявленное положительное влияние на систему гемостаза определяет терапевтическую эффективность Кардиоаргина при лечении больных старших возрастных групп с гипертонической болезнью.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, лечение больных старших возрастных групп, дисфункция эндотелия, L-аргинин

Увеличение в последние десятилетия удельного веса людей пожилого возраста в общей структуре населения экономически развитых стран неизбежно порождает ряд новых социальных и медицинских проблем. Одной из таких проблем являются заболевания сердечно-сосудистой системы, среди которых – атеросклероз, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, инсульт. Частота этой патологии не только увеличивается с возрастом, но и сочетается с развитием заболеваний других органов и систем, что создает феномен полиморбидности (коморбидности). Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы следует особо выделить гипертоническую болезнь (ГБ). Опасность этого заболевания заключается в развитии коронарной болезни сердца, инфаркта миокарда, транзиторных нарушений мозгового кровообращения, инсульта, сердечной недостаточности, атеросклероза, гипертонической энцефалопатии, нефропатии и других осложнений. Поэтому ГБ является одной из основных причин смертности, особенно у людей старших возрастов.

Кроме того, конец XX столетия в медицине был ознаменован рядом открытий, позволивших по-новому взглянуть на патогенез изученных патологических процессов. Одним из таких открытий было установление роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС), ГБ, тромбозов и др.

Согласно классическому определению сосудистый эндотелий – это слой уплощенных, возникающих из мезенхимы клеток, выстилающих изнутри сердце и сосуды. По мнению многих авторов, эндотелий является высокоактивным клеточным слоем, обладающим многими регуляторными функциями, к которым относятся: поддержание тонуса и структуры сосудистой стенки; регуляция роста гладкомышечных клеток, ремоделирование сосудов; регуляция тромбообразования и фибринолиза, регуляция адгезии лейкоцитов и тромбоцитов на поверхности эндотелия; модуляция окисления липидов; регуляция сосудистой проницаемости [8, 19, 48, 56, 57, 60]. В эндотелии вырабатываются вазоактивные вещества – вазодилататоры (оксид азота, простагландин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор) и вазоконстрикторы (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан A_2 , простагландин A_2) [19, 55, 59].

Установлено, что дисбаланс эндотелиальных вазоконстрикторов и вазодилататоров в пораженных сегментах венечных артерий обуславливает нарушение тонуса сосудов и степень ишемии миокарда [4, 19, 41]. Впервые о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было сообщено еще в 1980 году [40]. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная роль в этом отводилась эндотелиаль-

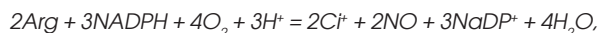
ным клеткам. В дальнейшем было показано, что действие медиаторов и нейrogормонов на сосудистую стенку осуществляется через специфические рецепторы, расположенные на поверхности клеток эндотелия. В норме в ответ на эти стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки, в первую очередь – оксида азота (NO) [56, 59].

Важно отметить, что влияние NO не ограничивается дилатацией локального участка артериального сосуда, но он оказывает также антипролиферативное влияние на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Кроме того, в просвете сосудов оксид азота обеспечивает ряд важных системных эффектов, направленных на защиту сосудистой стенки и предупреждение тромбообразования: блокирование агрегации тромбоцитов, окисления липопротеидов низкой плотности, экспрессии молекул адгезии, продукции эндотелина [34].

В физиологических условиях в эндотелии происходит постоянное базальное образование NO, что поддерживает сосуды в дилатированном состоянии, а также предотвращает адгезию циркулирующих клеток к эндотелию, ингибирует агрегацию тромбоцитов [19, 31, 34, 39].

Особую актуальность приобретает эта проблема для геронтологии, так как известно, что с возрастом происходят существенные нарушения гемо-васкулярного гомеостаза – изменение функционального состояния эндотелия и повышение вязкости крови [5, 10–12, 17].

Установлено, что в организме синтез оксида азота катализируется ферментом NO-синтетазой, субстратом для которого служит L-аргинин. Процесс протекает с участием НАДФН и кислорода:



где Arg – аргинин, Cit⁺ – цитруллин.

Отсюда причиной снижения образования NO с возрастом может быть низкая активность эндотелиальной NO-синтетазы или дефицит субстрата-предшественника NO L-аргинина. Этот вывод вытекает из работ В.В. Безрукова и соавторов (2003, 2005), О.К. Кульчицкого и соавторов (2006).

Поэтому перспективным направлением повышения синтеза оксида азота может явиться введение в организм L-аргинина, способствующего росту активности NO-синтетазы в эндотелиоцитах. Данные литературы свидетельствуют о повышении концентрации оксида азота в сыворотке крови после введения L-аргинина [54]. По результатам экспериментальных исследований экзогенный L-аргинин уменьшает признаки дисфункции эндотелия [1, 52], что обосновывает его использование в комплексном лечении ИБС. В ряде клинических исследований показано, что применение L-аргинина оказывает положительный эффект на функцию сосудистого эндотелия, улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию у больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [35, 38, 44, 49, 53, 54]. В экспериментальных исследованиях установлено, что L-аргинин угнетает процессы гиперлипเปอร์оксидации клеточных мембран, активизирует ферменты системы антиоксидантной защиты и улучшает функциональную активность митохондрий печени у животных при гипоксических состояниях различной этиологии [21, 38].

Таким образом, развитие сердечно-сосудистых заболеваний в старости связано не только с возрастными нарушениями функции сердца, его метаболизма, нарушениями регуляции сосудистого тонуса [32, 35], но также во многом определяется функциональным состоянием эндотелия [5, 10, 12, 17, 33].

Установлено, что эндотелиальная дисфункция уже на ранних стадиях заболеваний играет ведущую роль в патогенезе возрастной патологии сердечно-сосудистой системы, к которой относят атеросклероз, артериальную гипертензию, гиперхолестеринемия, сердечную недостаточность, сахарный диабет [4, 12, 17, 19, 25, 26, 42, 58]. Из всего вышеизложенного следует, что одним из методов фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции является применение предшественника синтеза эндотелиального расслабляющего фактора, в частности оксида азота – L-аргинина [1, 2, 22, 39, 45, 46].

Целью настоящего исследования явилось изучение у больных с ГБ пожилого возраста влияния курсового применения препарата Кардиоаргинин-Здоровье, производства ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье» (Харьков), в состав которого входит L-аргинин, на сосудодвигательную функцию эндотелия.

Материалы и методы исследования

Обследованы 20 больных ГБ в возрасте 60–80 лет, у которых с помощью приема ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора ангиотензиновых рецепторов (БРА) в фиксированных дозах более 1 месяца был достигнут целевой уровень артериального давления (АД) – 140/80 мм рт.ст. Несмотря на нормальный уровень АД, критерием включения пациентов в данное исследование было нарушение сосудодвигательной функции эндотелия. Эндотелиальную дисфункцию оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии по результатам пробы с реактивной постокклюзионной гиперемией после 3-минутного пережатия [24]. Учитывали наличие таких критериев, как объемная скорость кожного кровотока на пике реактивной гиперемии менее 5 мл/мин/100 г ткани; время восстановления кровотока после реактивной гиперемии к исходному уровню менее 100 с.

Препарат Кардиоаргинин-Здоровье вводили внутривенно капельно по 10 мл 1 раз в сутки в течение 10 суток.

Состояние уровня перфузии, капиллярного резерва и сосудодвигательной функции эндотелия оценивали на основании изучения объемной скорости кровотока кожи (ОСКК), которая является интегральным показателем перфузии тканей, в области средней трети внутренней поверхности предплечья в покое и при функциональной пробе с реактивной постишемической гиперемией.

Методом лазерной доплеровской флоуметрии (двухканальный флоуметр BLF-21D компании «Transonic Systems Inc.», США) определяли: ОСКК (мл/минх100 г ткани) в состоянии покоя, максимальную ОСКК в фазу реактивной постишемической гиперемии после 30-секундного пережатия – капиллярный резерв [13], после 3-минутного пережатия – сосудодвигательная функция эндотелия [24], максимальный прирост ОСКК (в %) после прекращения 30-секундного и 3-минутного пережатия, продолжительность периода восстановления ОСКК к исходному уровню после пережатия.

Агрегационную активность тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230LA («Биола», Россия) турбодиметрическим методом. Определяли спонтанную, адреналин- и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Вязкость крови и функциональное состояние эритроцитов определяли с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 (Россия).

Данные обработаны методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы «Excel» (Microsoft Office 2000). Рассчитывались средние величины показателей, их среднеквадратичное отклонение, ошибка средних величин и их достоверность в соответствии с критерием Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что препарат Кардиоаргинин-Здоровье положительно влияет на эндотелиальную функцию микрососудистого русла уже через 2 часа после однократного внутривенного капельного вливания. Об улучшении эндотелиальной функции свидетельствует прирост ОСКК предплечья на пике реактивной гиперемии и увеличение времени восстановления кровотока к исходному уровню после создания реактивной гиперемии. Так, если объемная скорость кровотока кожи на пике постокклюзионной гиперемии до приема препарата в среднем составляла $4,0 \pm 0,23$ мл/мин $\times 100$ г, то через 2 часа после введения Кардиоаргинина отмечено ее повышение до $5,34 \pm 0,29$ мл/мин $\times 100$ г, а время восстановления к исходному уровню увеличилось с $73,2 \pm 6,50$ с, до $95,4 \pm 7,11$ с соответственно. Проведенный десятидневный курс Кардиоаргинина в еще большей степени улучшил эндотелиальную функцию микрососудистого русла (рисунок, табл. 1).

Кроме того, как видно из таблицы 1, у больных ГБ II стадии повышался капиллярный резерв, о чем свидетельствует увеличение пика постокклюзионной реактивной гиперемии после 30-секундного пережатия.

Под влиянием Кардиоаргинина отмечено улучшение реологических свойств крови, что, по мнению авторов, связано с улучшением эндотелиальной функции микрососудистого русла. Было установлено снижение вязкости крови, агрегационной активности эритроцитов и повышение их деформационной способности,

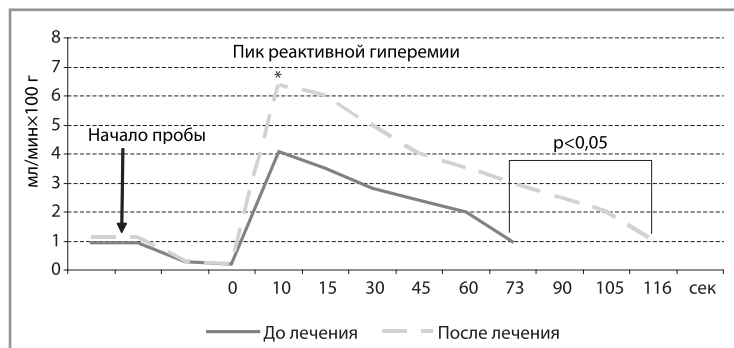


Рисунок. Объемная скорость кровотока кожи у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью II стадии под влиянием лечения Кардиоаргинином

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

о чем свидетельствуют соответствующие изменения индекса агрегации и индекса деформируемости эритроцитов (табл. 2).

Препарат также благоприятно влиял на агрегационную активность тромбоцитов, что, по мнению авторов, также связано с улучшением эндотелиальной функции микрососудистого русла. Так, в группе больных, получавших Кардиоаргинин, отмечено достоверное снижение процента оптической плотности как спонтанной, так и адреналин- и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (табл. 3).

Таблица 1. Изменение показателей ОСКК, капиллярного резерва, сосудодвигательной функции эндотелия, времени восстановления кровотока к исходному уровню у больных гипертонической болезнью II стадии при лечении Кардиоаргинином ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения
Исходная ОСКК, мл/мин $\times 100$ г	$1,0 \pm 0,03$	$1,09 \pm 0,02$
ОСКК на пике постокклюзионной реактивной гиперемии, (30 с), мл/мин $\times 100$ г	$2,7 \pm 0,16$	$3,4 \pm 0,16^*$
Капиллярный резерв, %	$170,6 \pm 11,20$	$211,9 \pm 12,24^*$
ОСКК на пике постокклюзионной реактивной гиперемии, (3 мин), мл/мин $\times 100$ г	$4,0 \pm 0,23$	$6,45 \pm 0,43^*$
Эндотелиальная функция микрососудистого русла, %	$48,1 \pm 5,46$	$89,7 \pm 6,54^*$
Время восстановления ОСКК к исходному уровню, с	$73,2 \pm 6,50$	$116,3 \pm 6,10^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения; ОСКК – объемная скорость кровотока кожи.

Таблица 2. Изменения вязкости крови, индекса агрегации и индекса деформируемости эритроцитов у больных гипертонической болезнью II стадии при лечении Кардиоаргинином ($M \pm m$)

Показатель		До приема препарата	После лечения
Вязкость крови, сПз при скоростях сдвига	200 с ⁻¹	3,8 ± 0,08	3,6 ± 0,05*
	100 с ⁻¹	3,9 ± 0,07	3,8 ± 0,05
	50 с ⁻¹	4,2 ± 0,07	4,0 ± 0,04
	20 с ⁻¹	4,5 ± 0,08	4,3 ± 0,05*
	10 с ⁻¹	4,7 ± 0,08	4,4 ± 0,04*
ИАЭ, у.е.		1,21 ± 0,02	1,14 ± 0,01*
ИДЭ, у.е.		1,02 ± 0,00	1,06 ± 0,02*

Примечание: сПз – единицы вязкости сантипуазы, у.е. – условные единицы, ИАЭ – индекс агрегации эритроцитов, ИДЭ – индекс деформируемости эритроцитов; * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

Таблица 3. Изменение агрегационной активности тромбоцитов у больных гипертонической болезнью II стадии при лечении Кардиоаргинином ($M \pm m$)

Показатели агрегации	До приема препарата	После лечения
Спонтанная, % ОП	$2,3 \pm 0,40$	$1,2 \pm 0,36^*$
Адреналин-индуцированная, % ОП	$51,9 \pm 9,10$	$27,8 \pm 3,62^*$
АДФ-индуцированная, % ОП	$62,8 \pm 12,04$	$31,8 \pm 3,95^*$

Примечание: ОП – оптическая плотность; * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

Следовательно, у пациентов старших возрастных групп с ГБ II курсовой прием Кардиоаргина снижает вязкость крови, улучшает функциональное состояние эритроцитов и снижает агрегационную способность тромбоцитов.

Дополнительного достоверного влияния на уровень АД крови препарат не оказывал.

При выборе лекарственных средств, которые применяются в лечении больных с кардиоваскулярной патологией, следует отдавать предпочтение комплексным препаратам, которые прямо либо опосредованно оказывают положительное влияние на сосудистый эндотелий. Особое внимание в этом плане привлекает предложенный препарат Кардиоаргинин (1 мл раствора содержит аргинина аспарагината 170 мг, диаргинина сукцината 140 мг, магния аспарагината 40 мг, калия аспарагината 45 мг), который обладает выраженным протекторным эффектом в отношении сосудистого эндотелия, что доказано авторами при назначении его больным пожилого возраста с ГБ II стадии, так как одним из основных компонентов препарата является эндогенная аминокислота L-аргинин. Благодаря тому, что аргинин, являясь единственным субстратом для синтеза оксида азота, способствует увеличению образования последнего. Оксид азота, в свою очередь, нормализует физиологическую вазодилатацию за счет релаксации гладких мышц сосудов и их расслабления, а также физиологическую ангиопротекцию путем нормализации реологических свойств крови, что, в свою очередь, способствует восстановлению коронарного кровоснабжения и улучшению трофики миокарда. Также сам аргинин проявляет умеренное гиполлипидемическое действие за счет снижения уровня общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), увеличения показателей липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также выраженное антиоксидантное действие, что способствует нормализации жирового обмена и снижению перекисного окисления липидов.

Кроме того, янтарная кислота издавна используется людьми как мощный энергетический компонент, важнейший субстрат цикла трикарбоновых кислот или цикла Кребса. Добавление сукцината извне активизирует цикл Кребса. Янтарная кислота участвует в процессе клеточного дыхания аэробных организмов, улучшает тканевое дыхание. Антиоксидантное действие янтарной кислоты обусловлено ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, а также увеличением содержания в мозге γ -аминомасляной кислоты за счет шунта Робертса. Янтарная кислота в организме в целом нормализует содержание гистамина и серотонина и повышает микроциркуляцию в органах и тканях, прежде всего – в мозге, не оказывая влияния на АД и показатели работы сердца [3, 51].

Противоишемический эффект янтарной кислоты связан не только с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и с восстановлением активности ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи – цитохромоксидазы. Дополнительный прием янтарной кислоты способствует лучшей адаптации организма в окружающих условиях, а значит – продлению жизни и улучшению ее качества [30].

Как известно, с возрастом происходят изменения в состоянии минерального обмена [14–16]. Так, содержание калия в плазме крови по мере старения организма постепенно снижается.

Наряду с этим отмечается отчетливое снижение содержания калия в эритроцитах. Значительные сдвиги были обнаружены также в содержании магния у людей старших возрастных групп, заключающееся в снижении его содержания как в эритроцитах, так и в плазме крови.

Установлено, что K^+ участвует как в проведении импульсов по нервным волокнам, так и в синаптической передаче, осуществлении мышечных сокращений, поддержании нормальной сердечной деятельности [7]. Нарушение обмена K^+ приводит к изменению возбудимости нервов и мышц. Активный ионный транспорт поддерживает высокий градиент K^+ через плазматическую мембрану. В малых дозах K^+ расширяет коронарные артерии, в больших – вызывает их сужение. Гипокалиемией считают стойкое снижение сывороточной концентрации калия менее 3,5 мэкв/л.

Понижение концентрации калия в крови может быть связано с приемом диуретических препаратов, в результате чего возможно возникновение тахикардий, нарушений ритма (мерцательная аритмия, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия), атриовентрикулярных блокад. Особенно чувствительны к гипокалиемии пациенты, принимающие сердечные гликозиды, у которых в этих условиях возможно развитие аритмий [7, 27, 43].

Оценку изменения содержания калия в крови целесообразно проводить отдельно от показателей магния, так как магний является важным кофактором как усвоения калия, так и обеспечения его оптимального внутриклеточного уровня [28]. Mg^{2+} является кофактором 300 ферментных реакций. Незаменимый элемент в процессах, обеспечивающих поступление и расходование энергии. Участвует в балансе электролитов, транспорте ионов, проницаемости мембран, нервно-мышечной возбудимости. Входит в структуру (пентозофосфатную) ДНК, участвует в синтезе РНК, аппарате наследственности, клеточном росте, в процессе деления клеток [29]. Ограничивает и предупреждает чрезмерное высвобождение катехоламина при стрессе, возможны липолиз и высвобождение свободных жирных кислот. Способствует проникновению K^+ в клетки. Одновременный дефицит калия и магния может приводить к гипокалиемии, резистентной к лечению, если не проводить коррекцию дефицита магния.

Все вышеперечисленное приводит к неоспоримому выводу об участии калия и магния во всех звеньях патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и необходимости коррекции указанных нарушений. Именно комбинация этих двух макроэлементов позволит более эффективно препятствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний и избежать осложнений.

Выводы

Приведенные данные позволяют составить полную картину о механизмах, которые лежат в основе широкого спектра фармакологических эффектов нового препарата Кардиоаргинин-Здоровье, а также о вкладе отдельных составляющих данного комплексного препарата и звеньях метаболизма в организме.

Таким образом, выявленные вазодилатирующие свойства, положительное влияние на систему гемостаза определяют терапевтическую эффективность Кардиоаргина при лечении больных старших возрастных групп с ГБ.

Список использованной литературы

1. Безруков В.В. Вікові особливості впливу L-аргініну на реактивність судинної стінки у щурів лінії Wistar / В.В. Безруков, Н.В. Сикало, О.В. Берук // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – №2. – С. 79–82.
2. Вікові особливості порушень функції ендотелію та їх фармакологічна корекція (експериментальне дослідження) / В.В. Безруков, П.В. Сикало, О.К. Кульчицкий, О.В. Ніжанковська // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11, №1. – С. 128–135.
3. Влияние янт арнохислого калия на сосудисто-тромбоцитарный гомеостаз у больных атеросклерозом / Д.А. Назипова, О.Б. Ибрагимов, В.Ф. Богоявленский [и др.] // Казанский мед. журн. – 2004. – Т. 85, №1. – С. 24–29.
4. Волошин П.В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П.В. Волошин, В.А. Малахов, А.Л. Завгородняя. – Харьков, 2006. – 92 с.
5. Дужак Г.В. Вікові зміни реологічних властивостей крові та ендотеліальної функції мікросудинного русла: автореферат дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.03. «Нормальна фізіологія» / Дужак Георгій Володимирович; ДУ «Інститут геронтології АМН України». – К., 2009. – 20 с.
6. Зобіяка Л.К. Периферичний кровообіг і кисневне забезпечення тканин у хворих похилого віку на гіпертонічну хворобу та її зміни під впливом гіпотензивної терапії: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.11. «Кардіологія» / Зобіяка Людмила Климентівна; Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України. – К., 2002. – 24 с.
7. Иежица И.Н. Калий-магний-гомеостаз: физиология, патофизиология, клинические последствия дефицита и особенности фармакологической коррекции / И.Н. Иежица, А.А. Спасов // Успехи физиологических наук. – 2008. – Т. 39, №1. – С. 23–41.
8. Киричук В.Ф. Функции эндотелия сосудистой стенки (обзор литературы) / В.Ф. Киричук, А.П. Ребров, С.И. Россошанская // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – №2. – С. 23–29.
9. Клинико-экспериментальное обоснование эффективности кораргина при заболеваниях органов кровообращения / О.В. Коркушко, Л.П. Купраш, Н.А. Горчакова [и др.] // Кровообіг та гемостаз. – 2009. – №3–4. – С. 5–21.
10. Коркушко О.В. Деякі механізми розвитку ендотеліальної дисфункції при старінні / О.В. Коркушко, В.Ф. Сагач, В.Ю. Лішневська // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, №2. – С. 43–48.
11. Коркушко О.В. Реологические свойства крови при старении и факторы их определяющие / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – №1. – С. 5–14.
12. Коркушко О.В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – №4. – С. 5–11.
13. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / Крупаткин А.И., Сидоров В.В. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 125 с.
14. Купраш Л.П. К вопросу о возрастных особенностях водно-электролитного обмена (клинико-экспериментальные данные) / Л.П. Купраш, В.Г. Костюченко // Геронтология и гериатрия. Ежегодник 1970–1971. – К., 1971. – С. 393–401.
15. Купраш Л.П. Некоторые особенности ионogramмы плазмы крови и эритроцитов у долгожителей / Л.П. Купраш // Геронтология и гериатрия. Ежегодник 1972. – К., 1973. – С. 232–234.
16. Кушенов Р.К. Возрастные особенности некоторых показателей водно-электролитного обмена: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14754 «Внутренние болезни» / Кушенов Р.К.; Киевский Государственный институт усовершенствования врачей. – К., 1971. – 24 с.
17. Лішневська В.Ю. Роль дестабілізації гемоваскулярного гомеостазу в розвитку ішемії міокарда у пацієнтів старшого віку з ішемічною хворобою серця та можливості медикаментозної корекції виявлених змін: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.11. «Кардіологія» / Лішневська Вікторія Юрівна; Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України. – К., 2004. – 47 с.
18. Лішневська В.Ю. Порушення функції ендотелію як причина недостатньої активності фізіологічного компенсаторного ангіогенезу у осіб похилого віку з гіпертонічною хворобою / В.Ю. Лішневська, О.І. Парасюк // Кровообіг та гемостаз. – 2012. – №1–2. – С. 133–137.
19. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковская. – Харьков: Торсинг, 2000. – 432 с.
20. Микроциркуляция и гемореология при старении человека / К.Г. Саркисов, О.В. Коркушко, А.С. Ступина [и др.] // Проблемы старения и долголетия. – 1998. – Т. 7, №3. – С. 269–278.
21. Носкова Т.А. Лікувально-профілактична активність L-аргініну при гіпоксії різного типу / Т.А. Носкова, О.В. Гриців, У.М. Книш // Укр. медичні вісті. – 2003. – №1. – С. 215.
22. Особенности NO-синтазного и аргиназного путей превращения L-аргинина в сосудистой стенке крыс разного возраста / О.К. Кульчицкий, О.В. Нижанковская, Р.И. Потапенко, С.Н. Новикова // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – №1. – С. 77–80.
23. Парасюк О.І. Вікові зміни проангіогенної активності ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу та їх корекція: автореферат дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.11. «Кардіологія» / Парасюк Олена Ігорівна; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України. – К., 2013. – 20 с.
24. Патент 46415A України, МПК А61В5/00, А61В10/00. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин в осіб похилого віку; Коркушко О.В., Лішневська В.Ю., Дужак Г.В.; Заявл. 11.07.2001; Опублік. 15.05.2002; Бюл. №5.
25. Сагач В.Ф. Порушення ендотеліальних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії / В.Ф. Сагач, О.В. Базилук // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46, №3. – С. 17–21.
26. Сагач В.Ф. Дисфункция эндотелия и сердечно-сосудистые нарушения: материалы II международной конференции «Микроциркуляция та її вікові зміни», Київ, 22–24 травня 2002 / Інститут геронтології АМН України. – К., 2002. – С. 270–273.
27. Синтез и изучение анитаритмической активности новых биологически активных веществ – доноров калия и магния / А.С. Берлянд, А.А. Прокопов, А.Г. Муляр, М.Т. Гасанов // Химико-фармацевт. журн. – 2007. – Т. 41, №12. – С. 12–15.
28. Сравнительная оценка параметров, характеризующих всасывание магния у волонтеров при однократном пероральном приеме оротата магния и комбинации оротата магния и оротата калия / Е.В. Ших, Ж.М. Сизова, А.Н. Лобжанидзе [и др.] // Вопросы биол., мед. и фармацевт. химии. – 2009. – №6. – С. 30–32.
29. Торшин И.Ю. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина / И.Ю. Торшин, О.А. Громова, Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, №11. – С. 107–111.
30. Фармакологическая активность янтарной кислоты и ее лекарственных формы / А.Л. Коваленко, П.А. Белякова, М.Г. Романцов [и др.] // Врач. – 2000. – Т. 26. – С. 127–130.
31. Фролькис В.В. Роль эндотелия в возрастных изменениях реактивности сосудов к действию физиологически активных веществ / В.В. Фролькис, О.В. Базилук, Н.В. Сыкало // Пробл. старения и долголетия. – 1993. – Т. 3, №2. – С. 83–90.
32. Фролькис В.В. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы / В.В. Фролькис, В.В. Безруков, О.К. Кульчицкий. – К.: Наукова думка, 1994. – 248 с.
33. Чижова В.П. Зміни мікроциркуляторної ланки судинного русла та функції ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу похилого та старечого віку під впливом антигіпертензивної терапії (еналаприл, амлодипін, небіволіл – довготривалі спостереження): автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.11. «Кардіологія» / Чижова Валентина Петрівна; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. – К., 2005. – 24 с.
34. Cardilo C. Selective nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium dependent vasodilatation / C. Cardilo, C. Kilcoyne // Circulation. – 1998. – Vol. 97, №9. – P. 851–856.
35. Ceremuzynski L. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patient with stable angina pectoris / L. Ceremuzynski, C. Chamiez // Am. J. Cardiology. – 1997. – Vol. 80. – P. 331–333.
36. Effect of age on rabbit aortic responses to relaxant endothelium-dependent and endothelium-independent agents / A. Chenellato, L. Pandolfo, E. Ragazzi et al. // Blood Vessels. – 1991. – №28. – P. 358–365.
37. Effects of Aging and Hypertension on the Microcirculation / M.A. James, J. Tullett, A.G. Hemsley, A.C. Shore // Hypertension. – 2006. – Vol. 7. – P. 968–974.
38. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine / P.S. Tsao, L.M. McEvoy, H. Drexler et al. // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 2127–2182.
39. Frolkis V.V. The Aging Cardiovascular System. Physiology and Pathology / V.V. Frolkis, V.V. Bezrukov, O.K. Kulchitsky. – NY.: Springer Publishing Company, Inc., 1996. – 238 p.
40. Furchgott R. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R. Furchgott, J. Zawadzki // Nature. – 1980. – Vol. 288. – P. 373–376.
41. Halcox J. Prognostic value of coronary vascular endothelial function / J. Halcox, W. Schenck, G. Zalos // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 653–658.
42. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress / D.G. Harrison // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 20. – P. 11–17.
43. Iezhitsa I.N. Potassium magnesium homeostasis: physiology, pathophysiology, clinical consequences of deficiency and pharmacological correction / I.N. Iezhitsa, A.A. Spasov // Usp. Fiziol. Nauk. – 2008. – Vol. 39, №1. – P. 23–41.
44. L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease / W.H. Yin, J.W. Chen, C. Tsai et al. // Clin Nutr. – 2005. – Vol. 24 (6). – P. 988–997.
45. L-arginine improves endothelial-dependent vasodilation in hypercholesterolemia humans / M.A. Creager, S.J. Gallagher, X.J. Gierd et al. // J. Clin. Invest. – 1992. – Vol. 90. – P. 1248–1253.
46. L-arginine Normalizes Coronary Vasomotion in Long Term Smokers / R. Campisi, J. Czernin, H. Schoder et al. // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 491–497.
47. Luscher T.F. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator / T.F. Luscher, G. Noll // Atherosclerosis. – 1995. – Vol. 118. – P. S81–S90.

48. Lusher T.F. Biology of the endothelium / T.F. Lusher, M. Barton // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 10 (Suppl. 11). – P. II-3-II-10.
49. Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis - a clinical perspective / D. Tousoulis, R.H. Boger, C. Antoniadou et al. // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2007. – Vol. 4 (5). – P. 274–283.
50. Michael T. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential / T. Michael, M. Geivaltig, G. Kojda // Cardiovascular research. – 2002. – Vol. 55. – P. 205–260.
51. Muscari C. Mitochondrial function and superoxide generation from submitochondrial particles of aged rat hearts / C. Muscari, M. Frascaro, C. Guarnieri, C.M. Calderara // Biochim Biophys Acta. – 1990. – Vol. 1015, №2. – P. 200–204.
52. Nemathakhsh M., Haghighiavanmard S., Mahmoodi F., Monaiemi A.R. The prevention of endothelial dysfunction through endothelial cell apoptosis inhibition in a hypercholesterolemic rabbit model: the effect of L-arginine supplementation / M. Nemathakhsh, S. Haghighiavanmard, F. Mahmoodi, A. R. Monaiemi // Lipids in Health and Disease. – 2008. – Vol. 7. – P. 27.
53. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis / B.S. Oemar, M.R. Tschudi, N. Godoy et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 2494–2498
54. Tarry W.C. L-arginine improves endothelium-dependent vasorelaxation and reduces intimal hyperplasia after balloon angioplasty / W.C. Tarry, R.G. Makhoul // Arterioscler. Thromb. – 1994. – Vol. 14. – P. 938–943.
55. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M.A. Garcia, D. Ardissino et al. // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, №11. – P. 1341–1381.
56. Vane J.R. Regulatory functions of the vascular endothelium / J.R. Vane, E.E. Anggard, R.M. Fagan // New Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 323. – P. 27–36.
57. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis / P.M. Vanhoutte // Eur. Heart. J. – 1997. – Vol. 18 (Suppl. E). – P. 19–29.
58. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension / P.M. Vanhoutte // J. Hypertens. – 1996. – Vol. 14 (5). – P. S83–S93.
59. Vanhoutte P.M. Vascular endothelium: vasoactive mediators. Prog. / P.M. Vanhoutte, J.V. Mombouli // Cardiovasc. Dis. – 1996. – Vol. 39. – P. 229–238.
60. Vita J. Endothelial function. A barometer for cardiovascular risk / J. Vita, J.F. Keaney // Circulation. – 2002. – Vol. 6. – P. 640–642.

Резюме

Вивчення впливу препарату Кардіоаргінін-Здоров'я на судиннорухову функцію ендотелію у хворих з гіпертонічною хворобою віком старше 60 років

О.В. Коркушко, Г.В. Дужак, В.Б. Шатило, О.В. Бондаренко, А.В. Недбайло

Загальновідомо, що при виборі лікарських засобів для лікування хворих з кардіоваскулярною патологією слід надавати перевагу комплексним препаратам, що прямо чи опосередковано чинять позитивний вплив на судинний ендотелій. У статті наведено результати дослідження курсового застосування комплексного препарату Кардіоаргінін-Здоров'я, до складу якого входять L-аргінін, калію та магнію аспартат, у хворих з гіпертонічною хворобою похилого віку. Результати дослідження свідчать, що комплексний препарат Кардіоаргінін має широкий спектр фармакологічних ефектів, виражені вазодилатуючі властивості, сприяє росту активності NO-синтетики в ендотеліоцитах і зменшує ознаки дисфункції ендотелію, чинить позитивний вплив на різні ланки метаболізму в організмі. Виявлений позитивний вплив на систему гемостазу визначає терапевтичну ефективність Кардіоаргініну при лікуванні хворих старших вікових груп з гіпертонічною хворобою.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, лікування хворих старших вікових груп, дисфункція ендотелію, L-аргінін

Summary

Study of Cardioarginin – Zdorovia Effect on Motor Function of Vascular Endothelium in Patients with Hypertension over 60

O.V. Korkushko, H.V. Duzhak, V.B. Shatylo, Ye.V. Bondarenko, A.V. Nedbailo

It is well known that when choosing medication for treatment of patients with cardiovascular disorders, complex medications should be selected, which directly or indirectly exert positive effects on vascular endothelium. The article provides results of the study, in which course of Cardioarginin – Zdorovia complex medication was administered in elderly patients with hypertension. The complex medication was composed of L-arginine, potassium and magnesium aspartate. The study results demonstrate that Cardioarginin – Zdorovia complex medication has a wide range of pharmacological effects, expressed vasodilative properties, it promotes the growth of NO-synthase activity in endothelial cells and reduces the signs of endothelial dysfunction, exerts positive influence on different body's metabolism. Observed positive impact on the homeostatic system predetermines therapeutic efficacy of Cardioarginin – Zdorovia for patients of older age groups with hypertension.

Key words: hypertension, treatment of elderly patients, endothelial dysfunction, L-arginine