

І.П. Катеренчук

ВДНЗУ «Українська медична
стоматологічна академія»,
м. Полтава

КОРЕКЦІЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЯК ВАЖЛИВА СКЛАДОВА ЗМЕНШЕННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ: ПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ АРГІНІНУ

Резюме

У статті наведено результати досліджень, які свідчать про те, що дисфункція ендотелію є однією з найважливіших складових кардіоваскулярного ризику розвитку й прогресування найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи. Проведено аналіз результатів рандомізованих клінічних досліджень із вивчення ефективності L-аргініну при артеріальній гіпертензії та ішемічній хворобі серця. Наведено результати проведених досліджень із вивчення ефективності кардіоаргініну в профілактиці й лікуванні захворювань, зумовлених дисфункцією ендотелію.

Ключові слова

Ендотеліальна дисфункція, кардіоваскулярний ризик, L-аргінін, кардіоаргінін.

Ендотелій судин, згідно із сучасними уявленнями, розглядають як своєрідний ендокринний орган та активну систему, що:

- забезпечує регуляцію тонуусу судин та їх анатомічну цілісність;
- регулює судинний гемостаз і місцеве запалення;
- забезпечує захисну функцію і регулює хемотаксичні і репаративні процеси у відповідь на локальне пошкодження [3].

Для забезпечення вищезазначених функцій ендотеліальні клітини продукують значну кількість вазоактивних речовин (табл. 1).

Завдяки специфічним особливостям розташування та граничному положенню ендотелію, його клітини постійно піддаються несприятливим впливам як гуморальних, так і механічних чинників.

За умови нормального функціонування ендотелію він забезпечує вазодилатуючу, антикоагулянтну та протизапальну дію, а при порушенні функціонування виникає дисбаланс між релаксуючими і констрикторними чинниками, між анти- і прокоагулянтними медіаторами або факторами росту та їх інгібіторами, що значною мірою визначається особливостями синтезу й секреції оксиду азоту (NO) [28].

Існує безліч доказів про ключову роль ендотелію в підтримці судинного тонуусу й структури судинної стінки.

Таблиця 1. Ендотеліальні вазоактивні речовини

Групи вазоактивних речовин	Основні представники
Вазодилататори	Адреномодулін, брадікінін, гістамін, натрійуретичний пептид С-типу, оксид азоту, простагліцин, ендотеліозалежний фактор гіперполяризації
Вазоконстриктори	Ангіотензин II, простагландин H ₂ , супероксиданіон, тромбосан A ₂ , ендоперекиси, ендотелін
Модулятори росту	Ендотеліальний фактор росту, гепариноподібний інгібітор росту, фактор росту фібробластів
Молекули адгезії	Е-селектин (ELAM-1), внутрішньоклітинна молекула адгезії (ICAM-1), судинноклітинна молекула адгезії (VCAM-1)
Регулятори гомеостазу й активатори тромбозу	Фактор Віллебранда, тканинний активатор плазміногену, інгібітор тканинного активатора плазміногену, тромбомодулін

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) виявляється в пацієнтів і без клінічної маніфестації серцево-судинних захворювань, але які мають чинники ризику їх розвитку. Таким чином, ЕД відіграє прогностичну роль [18].

Серцево-судинні захворювання є основною причиною інвалідності та смертності у ХХІ ст. в усьому світі [13].

Результати значної кількості досліджень, проведених останніми роками, переконливо свідчать, що ЕД відіграє провідну роль у розвитку серцево-судинних захворювань і станів, зокрема таких, як артеріальна гіпертензія, атеросклероз,

© І.П. Катеренчук

ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, а також цукровий діабет та хронічна хвороба нирок [25, 38, 42, 43].

Причинами ЕД є всі основні чинники ризику серцево-судинних захворювань, такі як куріння, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет [18]. До чинників ризику розвитку ЕД також належать похилий вік, чоловіча стать, надлишкова маса тіла, підвищений рівень ліпопротеїнів низької щільності й тригліцеридів у крові. Під час обстеження пацієнтів із наявністю цих чинників ризику виявляються порушення потікзалежної дилатації (flow mediated dilatation — FMD). FMD відображає здатність артерії розширюватися у відповідь на індуковану ішемією гіперемію і свідчить про місцеву біодоступність оксиду азоту (NO) в умовах фізіологічної стимуляції [6, 13].

Причинами ендотеліальної дисфункції також можуть бути різноманітні чинники: ішемія і гіпоксія тканин, вікові зміни, вільнорадикальне пошкодження, дисліпопротеїнемія, дія цитокінів, гіпергомоцистемія, ендогенна інтоксикація (ниркова, печінкова недостатність), екзогенна інтоксикація (куріння), гіперкаліємія, артеріальна гіпертензія [24, 37].

Одним із найбільш значущих показників нормального функціонування ендотелію є безперервна базальна продукція оксиду азоту — основного ендотеліального фактора релаксації гладеньких м'язів судин.

Функції оксиду азоту багатогранні — він відіграє важливу роль у регуляції тону судинної стінки та скоротливої активності міокарда, згортанні крові й клітинній проліферації.

Одним з основних вазоактивних донаторів синтезу NO в неушкодженому ендотелії є амінокислота аргінін, оскільки оксид азоту синтезується з L-аргініну за допомогою сімейства ферментів NO-синтаз у низці тканин [17].

Одним із механізмів, що пояснює розвиток ендотеліальної дисфункції, є підвищення в крові рівня асиметричного диметиларгініну — ADMA (asymmetric dimethylarginine), що інгібує синтез NO.

Наявність ADMA як ендогенного інгібітора індуцибельної NO-синтази (eNOS) в плазмі крові і сечі в людей уперше описано в 1992 р. З того часу увага до ролі цієї молекули в регуляції eNOS неухильно зростає. ADMA в концентраціях, що виявляються в пацієнтів із судинними захворюваннями, пригнічує синтез NO в судинному ендотелії. При внутрішньоартеріальному введенні ADMA викликає місцеву вазоконстрикцію, а також підвищує системний судинний опір і порушує функцію нирок. Існуючі експериментальні та клінічні докази вказують, що навіть невелика зміна рівня ADMA істотно впливає на продукцію NO, судинний тонус і системний судинний опір. Підвищений рі-

вень ADMA широко поширений при гіперхолестеринемії, гіпергомоцистемії, цукровому діабеті, облітеруючих захворюваннях периферичних артерій, артеріальній гіпертензії, хронічній серцевій недостатності, ішемічній хворобі серця, гестаційній гіпертензії та прееклампсії, еректильній дисфункції та інших клінічних станах.

І хоча нормальний рівень L-аргініну в крові відзначається при більшості клінічних станів, асоційованих з ендотеліальною дисфункцією, клінічні та експериментальні докази свідчать, що підвищення рівня ADMA може призвести до відносної недостатності L-аргініну навіть у разі нормальної концентрації цієї амінокислоти. Додаткове надходження з їжею L-аргініну може допомогти у відновленні фізіологічного статусу за рахунок нормалізації співвідношення L-аргінін/ADMA (норма — 50-100:1). Співвідношення L-аргінін/ADMA вважається найбільш точним способом визначення доступності субстрату для eNOS. Це співвідношення збільшується під час приймання L-аргініну незалежно від початкової концентрації ADMA. У пацієнтів, які не мають порушеного балансу L-аргінін/ADMA, ефект приймання L-аргініну менш виражений.

Позитивний ефект L-аргініну на судинну функцію в пацієнтів з її порушенням встановлено в різних дослідженнях при незначному ефекті або його відсутності в групі контролю в здорових учасників. Це пояснюється тим, що L-аргінін відновлює ендотеліальний синтез NO до нормального рівня, сприяючи відновленню судинної функції. У разі постачання eNOS її природному субстрату (L-аргініну) не відзначається надлишкового вазодилаторного ефекту за межами фізіологічного діапазону. Таким чином, приймання L-аргініну не повинно викликати розвиток надлишкового гіпотензивного ефекту, ортостатичної дисрегуляції або несприятливих серцевих подій унаслідок рефлекторної тахікардії. На противагу цьому, екзогенні донори NO, такі як органічні нітрати, що вивільняють NO під впливом ферментів, відмінних від eNOS, асоційовані з розвитком звикання і впливом оксидативного стресу на артеріальну стінку. Виходячи з цього, L-аргінін розглядається як безпечний і корисний субстрат.

Корекція ендотеліальної дисфункції є сучасним перспективним напрямком у кардіології. Вплив на різні ланки патогенезу робить можливим суттєве підвищення ефективності лікування пацієнтів кардіологічного профілю.

Немедикаментозні методи лікування і профілактики спрямовані на усунення пошкоджуючого чинника. Зокрема, зниження маси тіла при ожирінні, обмеження вживання кухонної солі, припинення куріння і зловживання алкоголем, усунення різноманітних інтоксикацій, у тому числі інфекційного генезу, збільшення фізичної активності приводять до покращення функціонального стану ендотелію.

Фізичні навантаження покращують стан ендотелію в молодих чоловіків із чинниками ризику атеросклерозу й ендотеліальною дисфункцією [20]. У пацієнтів із цукровим діабетом покращення контролю глікемії само по собі є чинником усунення ендотеліальної дисфункції. Нормалізація ліпідного профілю при гіперхолестеринемії приводить до нормалізації функції ендотелію.

Оскільки патологічні зміни функції ендотелію є незалежним предиктором несприятливого прогнозу більшості серцево-судинних захворювань, ендотелій є ідеальною мішенню для превентивних втручань [13, 18].

Приклад такого терапевтичного втручання — застосування амінокислоти L-аргініну. В організмі людини в циркуляції наявні як L-, так і D-енантіомери аргініну, однак тільки L-аргінін є субстратом для продукції NO [22]. Перетворення L-аргініну в NO відіграє ключову роль у підтримці нормального функціонування ендотелію за рахунок вазодилатації [13].

Наявні дані вказують на те, що ефект L-аргініну залежить від його концентрації в плазмі крові. При пероральному застосуванні L-аргінін забезпечує ефект за рахунок селективного поліпшення ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) у пацієнтів із порушеною функцією ендотелію, знижує агрегацію тромбоцитів і зменшує ендотеліальну адгезію моноцитів. При підвищенні концентрації L-аргініну в плазмі крові, що досягається при внутрішньовенному або внутрішньоартеріальному

введенні, з'являються ефекти, не пов'язані безпосередньо з продукцією NO (стимуляція секреції інсуліну, соматостатину); високий рівень L-аргініну в плазмі крові веде до неспецифічної вазодилатації (за рахунок осмотичного/рН ефекту) [16].

L-аргінін покращує судинну функцію за рахунок нейтралізації несприятливих ефектів ADMA, нового чинника ризику серцево-судинних захворювань [16].

Тобто, результати значної кількості експериментальних і клінічних досліджень свідчили на користь вивчення ефективності аргініну при захворюваннях серцево-судинної системи і передусім при найбільш поширених із них — артеріальній гіпертензії та ішемічній хворобі серця.

Нижче наведено результати рандомізованих клінічних досліджень (РКД), у яких містяться докази ефективності аргініну при найбільш поширених захворюваннях серцево-судинної системи.

Дані про ефективність аргініну при артеріальній гіпертензії представлено в табл. 2.

ЕД є початковим етапом у патогенезі атеросклерозу. *In vitro* встановлено зниження продукції NO в клітинах ендотелію при гіперхолестеринемії. Недостатній синтез NO сприяє вільнорадикальному пошкодженню клітинних мембран. Окислені ліпопротеїди низької щільності посилюють експресію молекул адгезії на поверхні ендотеліальних клітин, сприяючи моноцитарній інфільтрації субендотелію. У свою чергу, адекватний синтез NO пригнічує атеросклеротичне ушкодження завдяки впливу на агрегацію тромбоцитів, адгезію

Таблиця 2. Ефективність аргініну при артеріальній гіпертензії за результатами клінічних досліджень

Артеріальна гіпертензія		
Джерело інформації	Характер дослідження	Результати
Pezza V. et al. [34]	Контрольоване дослідження	Пацієнти з артеріальною гіпертензією, рефрактерні до еналаприлу та гідрохлоротиазиду, показали позитивну відповідь при додаванні до терапії перорально 6 г/добу L-аргініну.
Lekakis J.P. et al. [26]	Проспективне подвійне сліпе РКД	Встановлено значне поліпшення FMD (із 1,7±3,4 до 5,9±5,4%; p=0,008) у 18 пацієнтів з есенціальною гіпертензією на тлі приймання 6 г/добу L-аргініну.
West S.G. et al. [40]	Плацебо-контрольоване перехресне РКД	При застосуванні 12 г/добу L-аргініну в пацієнтів знизилася рівні діастолічного АТ (на 1,9 мм рт. ст.), гомоцистеїну в плазмі крові (на 2,0 мкмоль/л), збільшився період напруги шлуночків (на 3,4 мс).
Pallosi A. et al. [32]	Ініціативне дослідження	У 13 пацієнтів із мікросудинною стенокардією та артеріальною гіпертензією пероральне приймання 6 г/добу L-аргініну суттєво поліпшило клас стенокардії, систолічний артеріальний тиск (САТ) у спокої та якість життя. Збільшився максимальний кровотік у передпліччі, співвідношення L-аргінін/ADMA і рівень циклічного ГМФ (цГМФ).

Таблиця 3. Ефективність аргініну при гіперхолестеринемії за результатами клінічних досліджень

Гіперхолестеринемія		
Джерело інформації	Характер дослідження	Результати
Clarkson P. et al. [21]	Проспективне плацебо-контрольоване РКД	У 27 пацієнтів (середній вік — 19-40 років) із гіперхолестеринемією показало поліпшення FMD на 3,9% (із 1,7±1,3 до 5,6±3,0%; p<0,001) на тлі приймання 21 г/добу L-аргініну протягом 4 тижнів.
Maxwell A.I. et al. [29]	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження	У 43 пацієнтів із гіперхолестеринемією (середній вік — 57±10 років) FMD збільшилася з 6,5±3 до 10±5% (p=0,02).
Wolf A. et al. [41]	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване РКД	У пацієнтів із гіперхолестеринемією пероральне приймання протягом 2 тижнів 8,4 г/добу L-аргініну привело до зниження реактивності тромбоцитів (із 68,6 до 52,6%). Ефект зберігався протягом 2 тижнів після закінчення терапії.
Theilmeier G. et al. [36]	Проспективне плацебо-контрольоване подвійне сліпе РКД	Застосування протягом 2 тижнів 8,4 г/добу L-аргініну у 20 пацієнтів (вік — 51±2 роки) з гіперхолестеринемією зумовило зниження адгезивності моноцитів зі 160±11 до 104±5%.

і міграцію моноцитів, проліферацію клітин гладких м'язів судин і вазоконстрикцію.

Дані про ефективність аргініну при гіперхолестеринемії за результатами клінічних досліджень представлено в табл. 3.

У низці досліджень доведено ефективність

L-аргініну в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (табл. 4) та її клінічним варіантом — стенокардією (табл. 5).

Переконливо доведено ефективність L-аргініну в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) (табл. 6).

Таблиця 4. Ефективність аргініну при ішемічній хворобі серця за результатами клінічних досліджень

Ішемічна хвороба серця		
Джерело інформації	Характер дослідження	Результати
Adams M.R. et al. [12]	Проспективне подвійне сліпе перехресне плацебо-контрольоване РКД	У 10 пацієнтів (середній вік — 41±2 роки) з ішемічною хворобою серця застосування 21 г/добу L-аргініну протягом 3 днів привело до збільшення FMD (з 1,8±0,7 до 4,7±1,1%; p<0,04) і значного зниження адгезивності моноцитів до ендотелію (з 50±1 до 42±2%; p<0,01).
Lerman A. et al. [27]	Проспективне плацебо-контрольоване РКД	у 13 пацієнтів з ІХС (діаметр стенозу коронарних судин <40%) приймання 9 г/добу L-аргініну протягом 6 міс. сприяло збільшенню коронарного кровотоку у відповідь на ацетилхолін (149±20% порівняно з 6±9% у групі плацебо; p<0,05).
Bednarsz B. et al. [14]	Подвійне сліпе перехресне РКД	За участю 25 пацієнтів зі стабільною ІХС приймання протягом 3 днів 6 г/добу L-аргініну значно підвищило толерантність до навантаження, збільшивши час виконання навантаження з 604±146 до 647±159 с (p<0,03).
Yin W.H. et al. [44]	Перехресне РКД	За участю 31 пацієнта зі стабільною ІХС встановлено, що пероральне приймання протягом 4 тижнів 10 г/добу L-аргініну суттєво збільшило FMD плечової артерії (на 4,87% від початкового; p<0,0001) і зменшило окислення ЛПНЩ.

Таблиця 5. Ефективність аргініну при стенокардії за результатами клінічних досліджень

Стенокардія		
Джерело інформації	Характер дослідження	Результати
Ceremuzynski L. et al. [19]	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване РКД	У 22 пацієнтів зі стабільною стенокардією пероральне приймання 6 г/добу L-аргініну протягом 3 днів зумовило виражене збільшення максимально досягнутого навантаження з 6,4±2 до 7,4±3 MET* (p<0,006).
Parker J.O. et al. [33]	Плацебо-контрольоване перехресне дослідження	У пацієнтів зі стабільною стенокардією додавання до постійного приймання нітрогліцерину 2,8 г/добу L-аргініну привело до збільшення часу безболівої ходьби.
Maxwell A.J. [30]	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне РКД	Терапія L-аргініном 6,6 г/добу протягом 2 тижнів у поєднанні з прийманням антиоксидантів і комплексу вітамінів групи В у пацієнтів зі стенокардією II-III функціонального класу (ФК) привела до істотного збільшення загального часу виконання навантаження на тредмілі (на 16%, тоді як у групі плацебо відбулося зниження на 4%; p=0,05); поліпшення якості життя (68±13 балів порівняно з 63±21 бал; p=0,04 згідно із Сіетльським опитувальником для стенокардії — Seattle Angina Questionnaire) і збільшення FMD з 5,5±4,5 до 8,0±4,9% (p=0,004).
Blum A. et al. [15]	Неконтрольоване пілотне дослідження	Застосування протягом >3 міс. 9 г/добу L-аргініну в чоловіків із важкою стенокардією (IV ФК) асоціювалося з вираженим клінічним поліпшенням у 7 з 10 пацієнтів. Однак після припинення терапії у всіх хворих відзначено повернення до вихідного ФК. У пацієнтів із вираженою клінічною відповіддю на застосування L-аргініну також виявлено зниження в сироватці крові рівня маркерів клітинної адгезії і прозапальних цитокінів, включаючи Р-селектин, інтерлейкін (ІЛ) — 1β, ІЛ-6, ICAM (intercellular cell adhesion molecule — молекула міжклітинної адгезії). У пацієнтів без клінічної відповіді на L-аргінін рівень цих маркерів залишився незмінним.

Примітка. * — MET — метаболічна одиниця або метаболічний еквівалент (metabolic equivalents — METs) — один MET дорівнює 3,5 мл/кг/хв, що відповідає споживанню кисню чоловіком масою тіла 70 кг у положенні сидячи в стані спокою.

Таблиця 6. Ефективність аргініну при хронічній серцевій недостатності за результатами клінічних досліджень

Хронічна серцева недостатність		
Джерело інформації	Характер дослідження	Результати
Watanabe G. et al. [39]	Сліпе перехресне РКД	За участю 17 пацієнтів (вік — 56±12 років) із застійною ХСН (II-III функціональний клас (ФК) за NYHA) при пероральному прийманні 15 г/добу L-аргініну встановлено збільшення добової екскреції із сечею гуанозинмонофосфату з 0,8±0,5 до 1,4±1,1 мкмоль/добу (p<0,01), кліренсу креатиніну — зі 125±42 до 150±43 мл/хв (p<0,05) і зниження рівня ендотеліну в плазмі крові — з 3,1±0,8 до 2,5±0,6 пг/мл (p<0,05). Відносно підвищення рівня екскреції натрію (на 47±12% порівняно з 34±9% у групі плацебо; p<0,05) і швидкості гломерулярної фільтрації (на 44±31 і 22±29% відповідно; p<0,05) також було більш значним після терапії L-аргініном.
Bednarsz B. et al. [14]	Подвійне сліпе перехресне РКД	За участю 21 пацієнта зі стабільною ХСН (II-III ФК за NYHA) відзначено збільшення часу виконання навантаження із 70±99 до 99±60 с (p<0,05) під час приймання 9 г/добу L-аргініну протягом 1 тижня.
Rector T.S. et al. [35]	Подвійне сліпе перехресне РКД	У 15 пацієнтів із помірною та важкою ХСН під час перорального приймання 5,6-12,6 г/добу L-аргініну протягом 6 тижнів встановлено збільшення кровотоку в передпліччя при виконанні вправ із 5,1±2,8 до 6,6±3,4 мл/хв·дл (p<0,05). Функціональний статус також значно покращився — відзначалося збільшення дистанції, пройденої при виконанні 6-хвилинного тесту (з 390±91 до 422±86 м; p<0,05), зменшення кількості балів за опитувальником Living With Heart Failure («Життя із серцевою недостатністю») (42±26 порівняно з 55±2; p<0,05). Також спостерігалось збільшення артеріальної податливості (arterial compliance) — з 1,99±0,38 до 2,36±0,30 мл/мм рт. ст. (p<0,001) і зниження рівня ендотеліну в крові з 1,9±1,1 до 1,5±1,1 пмоль/л (p<0,05).
Hambrecht R. et al. [23]	Проспективне РКД	У 20 пацієнтів із тяжкою ХСН приймання 8 г/добу L-аргініну протягом 4 тижнів покращило ацетилхолінзалежну вазодилатацію променевої артерії на 8,8±0,9%.

Таким чином, застосування L-аргініну має суттєве значення в профілактиці і терапії серцево-судинних порушень. Результати проведених досліджень свідчать про ефективність застосування аргініну при таких станах, як стенокардія, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, ХСН тощо. Окрім того, пероральне застосування аргініну впливає на функцію ендотелію в здорових людей похилого віку і курців молодого віку [13].

В Україні проводяться дослідження з вивчення клінічних ефектів аргініну й використання лікарських препаратів, до складу яких входить аргінін, у клінічній практиці [1, 2, 6-9].

Проведено дослідження оригінального комбінованого препарату аргініну — Кардіоаргініну-Здоров'я. Особливістю складу цього препарату є вдале поєднання диаргініну сукцинату, аргініну аспарагінату, калію аспарагінату і магнію аспарагінату. Таке поєднання зумовлено позитивними клінічними ефектами препарату, які полягають у зниженні артеріального тиску й усуненні ішемії міокарда, ендотеліальної дисфункції й ішемії міокарда, покращенні коронарного кровообігу і запобіганні пошкодженню серцевого м'яза. Одночасно препарат має антигіпоксичні, мембраностабілізуючі та антиоксидантні властивості.

За результатами II фази клінічного дослідження, проведеного під керівництвом академіка АМН України Г.В. Дзяка, встановлено високу ефективність, добру переносимість і високий профіль безпеки препарату Кардіоаргінін-Здоров'я, що дало підстави дослідникам рекомендувати цей медика-

ментозний засіб у складі базисної терапії ішемічної хвороби серця, стабільної стенокардії II-III функціонального класу [3]. Аналогічні результати були одержані під час проведених нами досліджень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, асоційованою із цукровим діабетом 2-го типу. [5]. Доведено ефективність застосування Кардіоаргініну-Здоров'я в пацієнтів похилого віку як засобу зменшення кардіоваскулярного ризику [4].

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Ендотеліальна дисфункція є важливою складовою кардіоваскулярного ризику найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи, а провідною ланкою розвитку ендотеліальної дисфункції є дефіцит і порушення обміну амінокислоти аргініну.
2. Включення аргініну в комплексну терапію найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи, за результатами рандомізованих клінічних досліджень, усуває прояви ендотеліальної дисфункції, забезпечуючи профілактику кардіоваскулярних ускладнень.
3. Застосування Кардіоаргініну-Здоров'я має велике значення в профілактиці і терапії серцево-судинних захворювань, а отже, розглядати його необхідно як важливий і перспективний кардіо- та ендотеліопротектор, який доцільно включати в схеми терапії найбільш поширених кардіологічних захворювань.

Список використаної літератури

1. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Украинский медицинский часопис. — 2009. — Т. 6, № 11-12. — С. 1-6.
2. Барна О.М., Катеренчук І.П., Погребняк О.О. Багатогранні ефекти L-аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. — Харків, 2015. — С. 19-20.
3. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал. — 2001. — № 3. — С. 202-209.
4. Грабарь Н. Кардиоаргинин Здоровье — новая оригинальная разработка ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье» // Мистецтво лікування. — 2011. — № 4. — С. 62-66.
5. Дмитренко Н.П., Кишко Т.О., Шандренко С.Г. Аргинин: биологическое действие, влияние на синтез азота // Украинский терапевтический журнал. — 2008. — № 1-2. — С. 137-141.
6. Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Салахова А.М. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний // Журн. АМН Украины. — 2008. — Т. 14. — С. 51-62.
7. Катеренчук И.П. Кардиальные эффекты аргинина и эффективность кардиоаргинина при сердечно-сосудистой патологии // Кардиология: от науки к практике. — 2012. — № 2. — С. 20-26.
8. Катеренчук И.П., Циганенко І.В. Ендотеліальна дисфункція та кардіоваскулярний ризик: причини, механізми розвитку, клінічні прояви, лікування та профілактика. — К.: Видавничий дім Медкнига, 2017. — 256 с.
9. Катеренчук І.П., Погребняк О.О. Вплив комбінації L-аргініну з інозитом на показники ендотеліальної дисфункції та якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу // Практикуючий лікар. — 2013. — № 2. — С. 14-16.
10. Степанов Ю.М., Кононов І.Н., Журбина А.І., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) // Журн. АМН Украины. — 2004. — Т. 10, № 4. — С. 340-352.
11. Топчий И.И., Горбач Т.В., Бондарь Т.Н. и соавт. Система L-аргинин/оксид азота и показатели антиоксидантной системы у больных диабетической нефропатией с артериальной гипертензией в динамике лечения // Медицина сьогодні і завтра. — 2008. — № 4. — С. 69-75.
12. Adams M.R., McCredie R., Jessup W. et al. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease // Atherosclerosis. — 1997. — Vol. 129. — P. 261-269.
13. Bai Y., Sun L., Yang T. et al. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Clin. Nutr. — 2009. — Vol. 89. — P. 77-84.

14. 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.
15. Blum A., Porat R., Rosenschein U. et al. Clinical and inflammatory effects of dietary L-arginine in patients with intractable angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 83. — P. 1488-1490.
16. Böger R.H., Ron E.S. L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor // *Altern. Med. Rev.* — 2005. — Vol. 10. — P. 14-23.
17. Brett D.S. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology // *Free Rad. Res.* — 1999. — Vol. 31. — P. 577-596.
18. Brown A.A., Hu F.B. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73. — P. 673-686.
19. Ceremuzynski L., Chamiec T., Herbaczynska-Cedro K. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80. — P. 331-333.
20. Chen Y., Wang Y., Li Y. et al. Effect of different interventional modalities on vascular endothelial dysfunction of obese rats // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* — 2006. — Vol. 44. — P. 607-610.
21. Clarkson P., Adams M.R., Powe A.J. et al. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 97. — P. 1989-1994.
22. Gornik H.L., Creager M.A. Arginine and endothelial and vascular health // *J. Nutr.* — 2004. — Vol. 134 (Suppl. 10). — P. 2880S-2887S.
23. Hambrecht R., Hilbrich L., Erbs S. et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 706-713.
24. Hansson G.K. Immunology of Atherosclerosis: 14th Int. Congress of Clin. Chem. Lab. Med. — Prague: Euromedlab, 2001. — P. 2514.
25. Kinlay S., Libbi P., Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 383-389.
26. Lekakis J.P., Papathanassiou S., Papaioannou T.G. et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension // *Int. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 86. — P. 317-332.
27. Lerman A., Burnett J.C., Higano S.T. et al. Long-term L-arginine supplementation improves small vessel coronary endothelial function in humans // *Circulation.* — 1998. — Vol. 97. — P. 2123-2128.
28. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease // *J. Pathol.* — 2000. — Vol. 190. — P. 244-254.
29. Maxwell A.J., Anderson B., Zapien M.P., Cooke J.P. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is reversed by nutritional duraproduct designed to enhance nitric oxide activity // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 309-316.
30. Maxwell A.J., Anderson B.E., Cooke J.P. Nutritional therapy for peripheral arterial disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of HeartBar // *Vasc. Med.* — 2000. — Vol. 5. — P. 11-19.
31. Maxwell A.J., Zapien M.P., Pearce G.L. et al. Randomized trial of a medical food for the dietary management of chronic, stable angina // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39. — P. 37-45.
32. 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.
33. Parker J.O., Parker J.D., Caldwell R.W. et al. The effect of supplemental L-arginine on tolerance development during continuous transdermal nitroglycerin therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — Vol. 39. — P. 1199-1203.
34. Pezza V., Bernardini F., Pezza E. et al. Study of supplemental oral L-arginine in hypertensives treated with enalapril + hydrochlorothiazide // *Am. J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 11. — P. 1267-1270.
35. Rector T.S., Bank A., Mullen K.A. et al. Randomized, double-blind, placebo controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure // *Circulation.* — 1996. — Vol. 93. — P. 2135-2141.
36. Theilmeier G., Chan J.R., Zalpour C. et al. Adhesiveness of mononuclear cells in hypercholesterolemic humans is normalized by dietary L-arginine // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — Vol. 17. — P. 3557-3564.
37. Tsai W.C., Lin C.C., Li Y.H. et al. Effect of smoking on serum antioxidant and endothelial dysfunction after a high-fat meal // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21 (Suppl. 4). — P. 161.
38. Versari D., Daghini E., Viridis A. et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32. — P. 5314-5321.
39. 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.
40. 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.
41. Wolf A., Zalpour C., Theilmeier G. et al. Dietary L-arginine supplementation normalizes platelet aggregation in hypercholesterolemic humans // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol. 29. — P. 479-485.
42. Xie L., Yan Y., Li P. et al. Vasodilatation function in elder hypertensives with and without diabetes mellitus // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21 (Suppl. 4). — P. 162.
43. Xydakis D., Papadogannakis A., Sfakanaki M. et al. Endothelial dysfunction in patients with nephrotic syndrome // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21 (Suppl. 4). — P. 3.
44. 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.

Надійшла до редакції 23.11.2017

THE CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS AN IMPORTANT COMPONENT OF CARDIOVASCULAR RISK REDUCTION STRATEGY: FOCUS ON THE PROTECTIVE EFFECTS OF ARGININE

I.P. Katerenchuk

Abstract

The article presents scientific information that testifies about endothelial dysfunction as one of the most important component of cardiovascular risk that conduces occurrence and progression of the most wide-spread cardiovascular diseases. The results of randomized clinical trials devoted to the evaluation of L-arginine efficacy in arterial hypertension and coronary arteries disease were analyzed. The efficacy of cardioarginine that was estimated in multiple clinical trials for prophylaxy and treatment of endothelial dysfunction-related diseases are described.

Keywords: endothelial dysfunction, cardiovascular risk, L-arginine, cardioarginine.