

УДК 616.12-008.331.1

Фармакотерапевтичні можливості одночасної корекції метаболізму міокарда й ендотеліальної дисфункції в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, поєднаною з артеріальною гіпертензією

Катеренчук І. П.

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

Резюме. Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в лікуванні ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії, проблема ефективної терапії їх поєданого перебігу залишається актуальною. Встановлено, що поєднання ішемічної хвороби серця з артеріальною гіпертензією є несприятливою прогностичною ознакою. Провідними патогенетичними механізмами поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії є порушення метаболізму міокарда й ендотеліальна дисфункція. Усунення коронарогенних і некоронарогенних причин порушень метаболізму міокарда з одночасним відновленням функцій ендотелію сприяє позитивній клінічній динаміці перебігу коморбідного стану, зменшує імовірність розвитку фатальних кардіоваскулярних подій. Наведені дані про ефективність Капікору (мельдонію дигідрату та гамма-бутиробетайну) в комплексній терапії поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії як засобу, що одночасно сприяє усуненню ендотеліальної дисфункції та порушень метаболізму міокарда.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, мельдонію дигідрат, гамма-бутиробетайн.

Проблема поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії є надзвичайно актуальною, оскільки саме їх поєднаний перебіг є найбільш частою причиною розвитку мозкових інсультів, інфарктів міокарда, серцевої недостатності. Серцево-судинні захворювання, особливо ішемічна хвороба серця (ІХС), є основною причиною смерті осіб старше 40 років. Смертність від серцево-судинних захворювань збільшується пропорційно зростанню систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску [1].

Адекватний контроль стану метаболізму міокарда та величини артеріального тиску (АТ) призводить до зниження захворюваності та смертності від мозкових інсультів та інфарктів міокарда, числа хворих з серцевою недостатністю, частоти раптової смерті.

Результати багатоцентрових, рандомізованих, клінічних досліджень (HOPE, SAPP, PROGRESS, HOT, SYST-EUR, PREVENT) підтверджують, що антигіпертензивна терапія достовірно знижує захворюваність і смертність від серцево-судинних захворювань. Ступінь підвищення артеріального тиску корелює з частотою розвитку інсультів. Несприятливою прогностичною ознакою є поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) з атеросклеротичним ураженням коронарних і сонних артерій, причому показано, що нестабільність бляшки, яка приводить надалі до судинних катастроф, частіше відзначається в зонах невеликого, а не максимального звуження коронарних артерій [2, 3].

Одну з основних ролей у порушенні судинного тону та подальшому атеросклеротичному ураженні артерій при АГ відіграє дисфункція ендотеліальних клітин [4].

Проблема поєданого перебігу ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії є надзвичайно актуальною, оскільки саме їх поєднаний перебіг є найбільш частою причиною розвитку мозкових інсультів, інфарктів міокарда, серцевої недостатності.

Останнім часом відзначається зростання інтересу до вивчення ролі порушень функції ендотелію артерій у патогенезі серцево-судинних захворювань. Ендотелій артерій, що являє собою напівпроникну мембрану, яка вистилає внутрішню поверхню кровоносних судин, є не просто бар'єром між потоком крові та гладкою мускулатурою судин, а й субстратом для утворення цілого ряду сполук, які визначають тонус і стан стінок артерій, регуляцію згортання крові, функції тромбоцитів, окислення ліпідів. Рівень судинного тону в нормі та при патології значною мірою визначається балансом у крові сполук, що володіють здатністю розслабляти та скорочувати гладкі м'язи судинної стінки.

Основними стимулюючими факторами, які викликають реакцію ендотелію артерій, є:

- зміна швидкості кровотоку відносно ендотеліальних клітин (збільшення напруги зсуву);

- тромбоцитарні медіатори – ендогенні речовини, які утворюються при агрегації тромбоцитів у безпосередній близькості від ендотеліальної клітини (тромбін, серотонін);

- циркулюючі та/або «внутрішньостінкові» нейрогормони (катехоламіни, вазопресин, брадикінін, ацетилхолін, ангіотензин II та ін.).

У нормі клітини ендотелію артерій реагують на ці стимули посиленням синтезу речовин, що викликають розслаблення гладких клітин судинної стінки. Зниження синтезу та виділення ендотелієм «розслаблювальних» та/або підвищення синтезу «скорочувальних» речовин призводить до спазму судин [5].

На сьогодні накопичено велику кількість досліджень, що демонструють зв'язок між порушенням функції ендотелію та серцево-судинною патологією [6–9].

Численними дослідженнями встановлено, що ендотелій регулює судинну проникність, виділяючи вазоактивні речовини, тобто ендотеліоцити виконують найважливішу метаболічну функцію, беруть участь у регуляції судинного тону, адгезії лейкоцитів, тромбоцитів, зростанні судин, імунобіологічних властивостей. Серед медіаторів, синтезованих ендотелієм, виділяють вазоконстриктори (ендотелін I, ангіотензин II) і вазодилатори (ендотеліальний гіперполяризуєчий фактор, простагліцин і оксид азоту (NO)) [9–12].

Слід зауважити, що кожна з чотирьох функцій ендотелію, що визначає тромbogenність судинної стінки, запальні зміни, вазореактивність і стабільність атеросклеротичної бляшки, безпосередньо або побічно пов'язана з розвитком, прогресуванням атеросклерозу, АГ та їх ускладнень. Встановлено, що надриви бляшок, які призводять до інфаркту міокарда, не завжди відбуваються в зоні максимального стенозування коронарної артерії, а навпаки – часто трапляються в місцях невеликих звужень (менше 50 % – за даними ангіографії).

З усіх факторів ризику атеросклерозу найбільш значущим є АГ, що запускає ланцюг патологічних процесів у ендотелії та гладком'язових клітинах судинної стінки [13].

У низці досліджень переконливо доведено, що дисфункція судинних ендотеліальних клітин відіграє провідну роль у порушеннях судинного тону та розвитку атеросклеротичних уражень артерій при АГ. У цьому зв'язку ендотелій, його функції та корекція їх порушень стають новими цілями терапії та профілактики ішемічної хвороби серця і АГ та їх ускладнень. Йде активний пошук оптимальних схем корекції ендотеліальної функції, та можна розраховувати, що вже в найближчому майбутньому ступінь ендотеліальної дисфункції буде враховуватися в національних і міжнародних стандартах адекватної терапії ішемічної хвороби серця, поєднаної з артеріальною гіпертензією, та інших серцево-судинних захворювань.

Ендотелій артерій, що являє собою напівпроникну мембрану, яка вистилає внутрішню поверхню кровоносних судин, є не просто бар'єром між потоком крові та гладкою мускулатурою судин, а й субстратом для утворення цілого ряду сполук, які визначають тонус і стан стінок артерій, регуляцію згортання крові, функції тромбоцитів, окислення ліпідів.

Майбутнє за препаратами, що володіють не тільки антиішемічним чи антигіпертензивним ефектом, а й такими, що володіють органопротективними властивостями, які реалізуються через позитивний вплив на ендотеліальну функцію.

Новим напрямом розвитку сучасної фармакотерапії ішемічного ураження міокарда та корекції ендотеліальної дисфункції слід вважати створення особливого класу ефективних лікарських препаратів, які одночасно покращують метаболізм міокарда й усувають ендотеліальну дисфункцію та сприяють нормалізації артеріального тиску та ішемічних пошкоджень.

У останнє десятиріччя проводилось активне вивчення мельдонію дигідрату при ішемічній хворобі серця та іншій серцево-судинній патології. Найбільш вивчена клінічна ефективність мельдонію при ІХС і хронічній серцевій недостатності. Мельдоній покращує переносимість фізичних навантажень і якість життя пацієнтів. При цьому відзначається позитивна динаміка з боку структурно-функціональних показників роботи серця [14–17].

Відомо, що механізм дії мельдонію забезпечує інгібування гамма-бутиробетаїн-гідроксилази, яка перетворює гамма-бутиробетаїн у карнітин, наслідком чого є зниження концентрації карнітину та накопичення гамма-бутиробетаїну, що приводить до оптимізації продукції енергії в ішемізованих клітинах. Однак ефективна кількість гамма-бутиробетаїну утворюється протягом тривалого часу (близько 10 днів), що певною мірою обмежувало застосування мельдонію при гострих порушеннях кровообігу.

Розуміння цього механізму призвело до того, що була зроблена спроба створити лікарський засіб, який би поєднував мельдоній і гамма-бутиробетаїн у оптимальному співвідношенні для досягнення найкращого клінічного ефекту протягом короткого проміжку часу, оскільки в експериментальних умовах додавання гамма-бутиробетаїну до мельдонію забезпечувало негайний ефект. Саме на цій підставі було створено антиішемічний препарат нового покоління – Капікор, що поєднав переваги попередника мельдонію та широкі можливості оксиду азоту.

Медикаментозний засіб Капікор – комбінований антиішемічний цереб्रोкардіоваскулярний препарат, що відновлює функцію ендотелію, виробництва АТ «Олайнфарм» (Латвія); діючими речовинами є мельдонію дигідрат і гамма-бутиробетаїну дигідрат; випускається в капсулах; 1 капсула містить мельдонію дигідрату – 180 мг, гамма-бутиробетаїну дигідрату – 60 мг.

Таке поєднання мельдонію дигідрату та гамма-бутиробетаїну дигідрату забезпечує швидко та потужнішу кардіо- та церебропротекторну дію, усуваючи залежність швидкості настання терапевтичних ефектів від виснаження організму в умовах ішемії та стресу різного генезу (в тому числі оксидативного).

Гамма-бутиробетаїну дигідрат посилює карнітин-незалежну (судинну) ланку механізму дії препарату Капікор, впливаючи на швидко індукцію біосинтезу NO, захищає клітини від токсичного впливу вільних радикалів, нормалізує оксидантний гомеостаз на клітинному рівні, позитивно впливає на функцію ендотелію, зберігаючи при цьому всі позитивні властивості мельдонію, завдяки карнітин-залежному (метаболічному) механізму дії.

Мельдонію дигідрат гальмує транспорт довголанцюгових жирних кислот та їх метаболітів у мітохондріях, завдяки зниженню біосинтезу карнітину, що зберігає аеробний шлях метаболізму в умовах тканинної гіпоксії, запобігає виснаженню запасів АТФ і креатинфосфату в клітинах, накопиченню молочної кислоти та виникненню клітинного ацидозу, порушенню ферментативних процесів і дисфункції іонних каналів, а також чинить певний вплив на підвищення концентрації в організмі гамма-бутиробетаїну дигідрату.

Препарат Капікор поєднав переваги попередника мельдонію та широкі можливості оксиду азоту.

Ці сукупні механізми забезпечують оптимальний рівень гамма-бутиробетайну дигідрату, що обумовлює більш швидкі та виражені NO-залежні ефекти: вазодилатуючий, антиагрегантний, антикоагулянтний, антиоксидантний та інші; впливає на регуляцію апоптозу та проліферацію, підтримання судинного гомеостазу та інші.

Характерною особливістю Капікору є й те, що при судинних ураженнях головного мозку він покращує церебральну гемодинаміку, нормалізує метаболізм у нервових клітинах, оптимізує споживання кисню мозковою тканиною, завдяки чому досягається ефект покращення когнітивних функцій, розумової та фізичної діяльності, нормалізація психоемоційного стану, зниження відчуття перевтоми. Ці клінічні ефекти й визначили мету дослідження.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою проведеного дослідження було підвищення ефективності терапії хворих на ІХС, поєднану з артеріальною гіпертензією, на основі корекції ендотеліальної дисфункції за допомогою додаткового призначення Капікору.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежено 60 хворих на ІХС: стабільну стенокардію II–III функціонального класу, поєднану з артеріальною гіпертензією (гіпертонічною хворобою II стадії, II–III ступеня), які залежно від застосовуваної терапії були розподілені на 2 групи. Контрольна група (30 осіб) отримувала традиційну терапію згідно зі стандартами (нітрати, бета-блокатори, інгібітори АПФ, статини). Дослідна група (30 осіб) на фоні базової терапії додатково отримувала Капікор по 2 капсули 2 рази на добу протягом 4 тижнів. Хворі контрольної та дослідної груп були співставлені за віком, статтю, вираженістю клінічних проявів захворювання.

До лікування та після його закінчення пацієнтам проведені такі дослідження:

- оцінка клінічного статусу (клінічний перебіг, кількість нападів стенокардії, тривалість нападів, кількість використаних таблеток нітрогліцерину);
- проба з реактивною гіперемією з метою оцінки ендотеліальної дисфункції;
- оцінка змін величини артеріального тиску;
- оцінка тривоги та депресії за шкалою HADS.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень засвідчили, що включення Капікору у стандартні схеми лікування стабільної стенокардії II-III функціонального класу позитивно позначається на клінічному перебігу стенокардії. Як у пацієнтів контрольної, так і в пацієнтів дослідної груп статистично вірогідно зменшувалось число нападів стенокардії після лікування, однак у пацієнтів дослідної групи це зниження було суттєвим і статистично достовірно відрізнялось від зниження числа нападів у контрольній групі (таблиця 1).

Таблиця 1
Оцінка ефективності застосування Капікору (за зменшенням кількості нападів стенокардії)

Група	Кількість нападів стенокардії за тиждень		
	До лікування	Після лікування	p
Контрольна	7,2 ± 0,92	4,4 ± 0,12	< 0,01
Дослідна	8,1 ± 0,78	2,0 ± 0,37	< 0,001

Характерною особливістю Капікору є те, що при судинних ураженнях головного мозку він покращує церебральну гемодинаміку, нормалізує метаболізм у нервових клітинах, оптимізує споживання кисню мозковою тканиною.

Одночасно зі зменшенням числа нападів стенокардії зменшувалась середня тривалість нападів. Так, якщо перед початком лікування середня тривалість нападів практично не відрізнялась між собою, то після лікування середня тривалість нападів у контрольній групі втричі перевершувала тривалість нападів у пацієнтів дослідної групи (таблиця 2).

Таблиця 2
Оцінка ефективності застосування Капікору (за зменшенням тривалості нападів стенокардії)

Група	Тривалість нападу стенокардії, хвилин		
	До	Після	p
Контрольна	4,5 ± 0,45	3,5 ± 0,8	> 0,1
Дослідна	4,75 ± 0,55	1,0 ± 0,5	< 0,001

Однак найбільш значим було зменшення числа таблеток нітрогліцерину, які пацієнти були змушені прийняти протягом тижня. Так, пацієнти контрольної групи до початку терапії приймали в середньому до 12 таблеток нітрогліцерину протягом тижня, а пацієнти дослідної групи – 14 таблеток. Після лікування середня кількість прийнятих протягом тижня таблеток пацієнтами контрольної групи склала 8, пацієнтами дослідної групи – 3. Тобто число прийнятих таблеток пацієнтами контрольної групи зменшилось на 33,3 %, тоді як пацієнтами дослідної групи – на 78,6 % (таблиця 3).

Таблиця 3
Оцінка ефективності застосування Капікору (за зменшенням кількості таблеток нітрогліцерину)

Група	Кількість таблеток нітрогліцерину за тиждень		
	До	Після	p
Контрольна	12,2 ± 3,2	8,6 ± 2,3	> 0,1
Дослідна	14,3 ± 2,4	3,2 ± 1,2	< 0,001

Примітка. p – достовірність різниці показників до та після лікування.

Нами проведена оцінка функції ендотелію та визначення вираженості ендотеліальної дисфункції в пацієнтів контрольної та дослідної груп.

Результати проведених досліджень засвідчили, що в пацієнтів контрольної та дослідної груп діаметр плечової артерії статистично вірогідно не відрізнявся. Після лікування відзначено збільшення діаметра плечової артерії після декомпресії в пацієнтів як контрольної, так і дослідної груп, однак якщо в пацієнтів контрольної групи воно було статистично незначимим, то в пацієнтів дослідної групи показники до та після лікування статистично достовірно відрізнялись між собою (таблиця 4).

Таблиця 4
Оцінка ефективності застосування Капікору (за зміною діаметра плечової артерії після декомпресії)

Група	Зміна діаметра плечової артерії після декомпресії, мм		
	До	Після	p
Контрольна	4,11 ± 0,23	4,31 ± 0,11	> 0,1
Дослідна	4,12 ± 0,26	4,87 ± 0,18	< 0,05

Примітка. p – достовірність різниці показників до та після лікування.

Незначне збільшення діаметра плечової артерії після декомпресії в пацієнтів контрольної групи можна пояснити використанням у стандартній терапії засобів, здатних покращити функцію ендотелію (інгібіторів АПФ, бета-адреноблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів).

У пацієнтів дослідної групи покращення функції ендотелію обумовлене передусім позитивним впливом Капікору та його здатністю сприяти продукції оксиду азоту.

Характерною ознакою відновлення функції ендотелію є також зниження вихідної швидкості кровотоку у плечовій артерії, перш за все за рахунок її релаксації, при цьому об'ємна швидкість кровотоку збільшувалася (таблиця 5).

Таблиця 5
Вихідна швидкість кровотоку в плечовій артерії (см/с)

Група	Швидкість кровотоку, см/с		
	До	Після	p
Контрольна	55,2 ± 2,2	54,0 ± 2,3	> 0,1
Дослідна	59,7 ± 1,8	52,3 ± 2,2	< 0,025

Примітка. p – достовірність різниці показників до та після лікування.

Результати наших досліджень засвідчили зростання ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) в пацієнтів контрольної групи на 5,23 %, а в пацієнтів дослідної групи – на 18,49 % (рисунок 1).

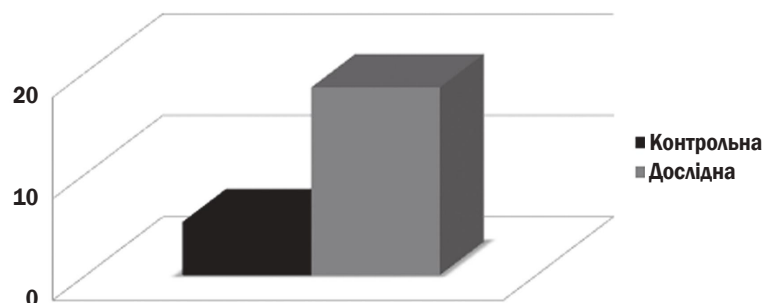


Рисунок 1
Зміни ендотелійзалежної вазодилатації в пацієнтів контрольної та дослідної груп, Δ ЕЗВД %

Характерною ознакою відновлення функції ендотелію є також зниження вихідної швидкості кровотоку у плечовій артерії, перш за все за рахунок її релаксації.

У динаміці лікування відзначено зниження артеріального тиску як у пацієнтів дослідної, так і в пацієнтів контрольної групи. Через 4 тижні від початку лікування в пацієнтів контрольної групи систолічний артеріальний тиск знизився з 172,3 ± 6,7 мм рт. ст. до 166,7 ± 7,9 мм рт. ст. (p > 0,1), діастолічний – відповідно з 96,4 ± 4,6 мм рт. ст. до 94,4 ± 4,2 мм рт. ст. (p > 0,1).

У пацієнтів дослідної групи за аналогічний період лікування систолічний артеріальний тиск знизився з 168,4 ± 8,2 мм рт. ст. до 154,2 ± 4,5 мм рт. ст. (p > 0,1), діастолічний артеріальний тиск – з 96,1 ± 3,8 мм рт. ст. до 88,4 ± 3,8 мм рт. ст. (p < 0,05).

Цільового рівня артеріального тиску вдалось досягти в 12 пацієнтів дослідної групи та у 8 пацієнтів контрольної групи. Імовірно, що для подальшого до-

сягнення цільового рівня артеріального тиску потрібна тривала терапія з індивідуальним підбором та титруванням доз антигіпертензивних засобів.

Одночасно зі зниженням артеріального тиску та відновленням функції ендотелію призначення Капікору позитивно впливало на функціонування мозкових структур, сприяючи при цьому зменшенню в пацієнтів тривожності та депресії. Якщо врахувати, що тривожність і депресія є незалежними факторами ризику кардіоваскулярних ускладнень, то включення Капікору у схему лікування забезпечує покращення якості життя пацієнтів з одночасним зменшенням кардіоваскулярного ризику. Свідченням позитивного впливу на показники тривожності та депресії є отримані нами результати дослідження (таблиця 6).

Таблиця 6
Оцінка ефективності застосування Капікору (за шкалою тривожності та депресії)

Сумарна середня кількість балів за шкалою HADS до та після лікування		
Група	До	Після
За шкалою тривожності		
Контрольна	16	13
Досліджувана	17	6
За шкалою депресії		
Контрольна	14	11
Досліджувана	14	8

ВИСНОВКИ

1. При включенні до складу комплексної терапії хворих на ІХС у сполученні з АГ препарату Капікор по 2 капсули 2 рази на добу протягом 4 тижнів статистично достовірно: зменшується частота та тривалість епізодів ішемії міокарда, покращується клінічний перебіг стенокардії, знижується кількість ангінозних нападів (до лікування середня кількість нападів дорівнює $8,1 \pm 0,78$, після 4 тижнів – $2,0 \pm 0,37$ нападів), зменшується кількість використаних таблеток нітрогліцерину за тиждень на 33 % порівняно з початком лікування, підвищується толерантність до фізичного навантаження.

2. Прийом Капікору в складі комплексної терапії у хворих на стенокардію напруги II–III функціонального класу в сполученні з АГ достовірно відновлює ендотеліальну функцію (зростання ендотелійзалежної вазодилатації на 18,49 %, зниження вихідної швидкості кровотоку у плечовій артерії, перш за все за рахунок її релаксації, з $59,7 \pm 1,8$ до $52,3 \pm 2,2$ см/с, при цьому об'ємна швидкість кровотоку збільшувалась), зменшує кардіоваскулярний ризик.

3. Включення Капікору у стандартні схеми антигіпертензивної терапії сприяє більш ефективному зниженню артеріального тиску та збільшенню числа пацієнтів (у 12 пацієнтів), у яких досягнуто цільового рівня артеріального тиску через місяць від початку лікування.

4. Включення Капікору в комплексну терапію покращує якість життя хворих стенокардією напруги II–III функціонального класу, поєднаною з артеріальною гіпертензією, а також зменшує в пацієнтів прояви тривожності та депресії.

Pharmacological possibilities of combined correction of disturbances of myocardial metabolism and endothelial dysfunction in patients with coronary arteries disease associated with hypertension

Katerenchuk I. P.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Ukrainian Medical Dental Academy», Poltava, Ukraine

Summary. Despite on the achieved progress in treatment of coronary arteries disease and arterial hypertension, the problem of effective treatment of their combination remains actually. It was founded that association of coronary arteries disease with arterial hypertension is a negative prognostic feature. The leading pathological mechanisms for the combined progression of coronary arteries disease and arterial hypertension are disturbances of myocardium metabolism and endothelial dysfunction. The elimination of coronary and non-coronary factors of metabolism disturbances of myocardium with the simultaneous restoration of diminished endothelial functions promotes positive clinical changes of the comorbid state progression and lowers the possibility of fatal cardiovascular events. Described data shows the effectiveness of Capicor (meldonium dihydratis and butyrobetain) in the complex treatment of combined management of coronary arteries disease and arterial hypertension, as Capicor is a medication, that is simultaneously promotes improvement both endothelial dysfunction and disturbances of myocardial metabolism.

By adding Capicor to the standard treatment protocols for patients suffering on CAD and hypertension the incidence and duration of ischemic myocardial events lowers, the incidence of heart attacks and the number of nitroglycerin doses adjusted per day lowers, the tolerability of physical exercises increases, the endothelial function restores and the total cardiovascular risk lowers.

The adding of Capicor to standard protocols of antihypertensive treatment is resulted in more effective blood pressure lowering and so increases the number of patients that achieved target blood pressure values in one month after the treatment initiation. Capicor also improves the quality of life by reducing of anxiety and depression in patients with exertion angina NYHA II–III that is associated with arterial hypertension.

Keywords: coronary arteries disease, hypertension, endothelial dysfunction, meldonium dihydrate, gamma-butyrobetain.

ЛІТЕРАТУРА

1. Broeders M. A. W., Doevendans P. A., Bas C. A. M. (2000) A Third-Generation b-Blocker That Augments Vascular Nitric Oxide Release. *Circulation*, vol. 102, p. 677.
2. Simon A. (2001) Differential effects of nifedipin and co-amilozid on the progression of early carotid wall change. *Circulation*, vol. 103, pp. 2949–2954.
3. Ambrose J., Tannenbaum M., Alexopoulos D. (1988) Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 92, pp. 657–671.
4. The MRIFT Research Group (1982) Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk Factor changes and mortality results. *Journal of the American Medical Association*, vol. 248, pp. 1465–1477.
5. Коваленко В. Н. Нарушение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией / В. Н. Коваленко, Н. М. Гулая, Т. В. Семикопная // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 3. – С. 5–8.
6. Бабак О. Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О. Я. Бабак, Ю. Н. Шапошников, В. Д. Немцова // Укр. терапевт. журн. – 2003. – № 1. – С. 14–21.
7. Коркушко О. В. Эндотелиальная дисфункция / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневецкая // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.

8. Costanzo D. L., Iliés M., Thorn K. J., Christianson D. W. (2010) Inhibition of human arginase I by substrate and product analogues. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 496, pp. 101–108.
9. Johnson F. K., Johnson R. A., Peyton K. J., Durante W. (2005) Arginase inhibition restores arteriolar endothelial function in Dahl rats with salt-induced hypertension. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 288, pp. 1057–1062.
10. Бродяк І. В. Особливості метаболізму L-аргініну в лейкоцитах крові за умов експериментального цукрового діабету / І. В. Бродяк, Н. О. Сибірна // *Фізіологічний журнал*. – 2008. – Т. 54. – Вип. 1. – С. 63–67.
11. Jung C., Gonon A. T., Sjoquist P. O. (2010) Arginase inhibition mediates cardioprotection during ischaemia-reperfusion. *Cardiovascular Research*, vol. 85, pp. 147–154.
12. Kielstein J. T., Impraím B., Simmel S., Bode-Boger S. M., Tsikas D., Frolich J. C., Hoepfer M. M., Haller H., Fliser D. (2004) Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*, vol. 109, pp. 172–177.
13. de Hoon J. N., Willigers J. M., Troost J., Struijker-Boudier H. A., Van Bortel L. M. (2000) Vascular effects of 5-HT_{1B/1D}-receptor agonists in patients with migraine headaches. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 68, pp. 418–426.
14. Курята А. В. Эффективность использования препарата метаболитического действия Милдронат в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией у больных с ишемической болезнью сердца и ее влияние на функциональное состояние эндотелия сосудов, уровень инсулина и кортизола / А. В. Курята, В. П. Гейченко, Л. В. Мужчиль [и др.] // *Ліки України*. – 2011. – № 4. – С. 107–112.
15. Дзерве В. Я. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферических артерий на фоне длительной терапии милдронатом / В. Я. Дзерве, Ю. М. Поздняков // *Российский кардиологический журнал*. – 2011. – № 1. – С. 49–55.
16. Михин В. П. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы / В. П. Михин, Ю. М. Поздняков, Ф. Е. Хлебодаров // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2012. – № 11. – С. 95–102.
17. Yoshisue K., Yamamoto Y., Yoshida K., Saeki M., Minami Y., Esumi Y., Kawaguchi Y. (2000) Pharmacokinetics and biological fate of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate dihydrate (MET-88), a novel cardioprotect agent, in rats. *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 28, pp. 687–694.

REFERENCES

1. Broeders M. A. W., Doevendans P. A., Bas C. A. M. (2000) A Third-Generation b-Blocker That Augments Vascular Nitric Oxide Release. *Circulation*, vol. 102, p. 677.
2. Simon A. (2001) Differential effects of nifedipin and co-amilozid on the progression of early carotid wall change. *Circulation*, vol. 103, pp. 2949–2954.
3. Ambrose J., Tannenbaum M., Alexopoulos D. (1988) Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 92, pp. 657–671.
4. The MRIFT Research Group (1982) Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk Factor changes and mortality results. *Journal of the American Medical Association*, vol. 248, pp. 1465–1477.
5. Kovalenko V. N., Gulaya N. M., Semikopnaya T. V. (2002) Narusheniye funktsii endoteliya u pacientov s ishemicheskoy boleznju serdca v sochetanii s arterialnoy gipertenziyey [Endothelial dysfunction in patients with coronary arteries disease that is combined with arterial hypertension]. *Ukrajinsjkyj kardiologichnyj zhurnal*, vol. 3, pp. 5–8.
6. Babak O. Y., Shaposhnikov Y. N., Nemcova V. D. (2003) Arterialnaya gipertenziya i ishemicheskaya bolezn serdca – endotelialnaya disfunkciya: sovremennoye sostoyaniye voprosa [Arterial hypertension and coronary arteries disease – endothelial dysfunction: the stay of the art]. *Ukrainskiy terapevticheskij zhurnal*, vol. 1, pp. 14–21.
7. Korkushko O. V., Lishnevskaya V. Y. (2003) Endotelialnaya disfunkciya [Endothelial dysfunction]. *Krovoobig i gemostaz*, vol. 2, pp. 4–15.
8. Costanzo D. L., Iliés M., Thorn K. J., Christianson D. W. (2010) Inhibition of human arginase I by substrate and product analogues. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 496, pp. 101–108.
9. Johnson F. K., Johnson R. A., Peyton K. J., Durante W. (2005) Arginase inhibition restores arteriolar endothelial function in Dahl rats with salt-induced hypertension. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 288, pp. 1057–1062.

-
10. Brodiak I. V., Sybirna N. O. (2008). Osoblyvosti metabolizmu L-argininu v leukocytakh krvi za umov eksperymentaljnogho cukrovogho diabetu [Peculiarities of L-arginine metabolism in the blood leukocytes in experimental diabetes mellitus]. *Fiziologichnyy zhurnal*, vol. 1, pp. 63–68.
11. Jung C., Gonon A. T., Sjoquist P. O. (2010) Arginase inhibition mediates cardioprotection during ischaemia-reperfusion. *Cardiovascular Research*, vol. 85, pp. 147–154.
12. Kielstein J. T., Impraïm B., Simmel S., Bode-Boger S. M., Tsikas D., Frolich J. C., Hoepfer M. M., Haller H., Fliser D. (2004) Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*, vol. 109, pp. 172–177.
13. de Hoon J. N., Willigers J. M., Troost J., Struijker-Boudier H. A., Van Bortel L. M. (2000) Vascular effects of 5-HT_{1B/1D}-receptor agonists in patients with migraine headaches. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 68, pp. 418–426.
14. Kuryata A. V., Geychenko V. P., Muzhchil L. V., Kapavanskaya I. L. (2011) Effektivnost ispolzovaniya preparata metabolicheskogo deystviya Mildronat v kompleksnoy terapii hronicheskoy serdechnoy nedostatocnosti s sohranennoy sistolicheskoy funkciyey u bolnykh ishemicheskoy boleznyu serdca i yeyo vliyaniye na funkcionalnoye sostoyaniye sosudov, uroven insulina i kortizola [The effectiveness of usage the drug with metabolic mechanism of action Mildronat in complex therapy of chronic heart failure with preserved systolic function in patients with coronary arteries disease and the influence of this therapy on functional conditions of endothelium, concentration of insulin and cortisol]. *Liky Ukrainy*, vol. 4, pp. 107–112.
15. Dzerve V. Y., Pozdnyakov Y. M. (2011) Dinamika tolerantnosti k fizicheskoy nagruzke u pacientov s ishemicheskoy boleznyu serdca i perifericheskikh arteriy na fone dlitelnoy terapii mildronatom [The dynamic changes in physical exercise tolerance in patients with ischemic disease of heart and distal arteries during long-time treatment with mildronat]. *Rossiyskiy kardiologicheskyy zhurnal*, vol. 1, pp. 49–55.
16. Mihin V. P., Pozdnyakov Y. M., Hlebodarov F. Y., Kolcova O. N. (2012) Mildronat v kardiologicheskoy praktike – itogi, novyye napravleniya, perspektivy [Mildronat in cardiological practice – summaries, new approaches, perspectives]. *Kardiovaskularnaya terapiya i profilaktika*, vol. 11, pp. 95–102.
17. Yoshisue K., Yamamoto Y., Yoshida K., Saeki M., Minami Y., Esumi Y., Kawaguchi Y. (2000) Pharmacokinetics and biological fate of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate dihydrate (MET-88), a novel cardioprotect agent, in rats. *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 28, pp. 687–694.

Рецензент: Ташук В. Г., д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету
Стаття надійшла в редакцію 11.03.2015 р.