

О.А. Воробьева

## Терапевтические эффекты метаболитотропного кардиопротектора, содержащего L-аргинин и инозин, у больных пожилого и старческого возраста с ИБС

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, ишемия миокарда, метаболитотропный кардиопротектор.

Исследовано состояние оксидантного стресса, антиоксидантных систем, функции сосудистого эндотелия и эпизодов ишемии миокарда у 121 больного пожилого и старческого возраста (средний возраст  $78,75 \pm 0,62$  лет), страдающих ишемической болезнью сердца. Показано восстановление эндотелийзависимой вазодилатации, улучшение показателей метаболизма оксида азота, явлений оксидативного стресса, снижение длительности и выраженности эпизодов ишемии миокарда в процессе лечения метаболитотропным кардиопротектором в составе комплексной терапии на протяжении 3 месяцев у данной категории пациентов.

### Терапевтичні ефекти метаболітотропного кардіопротектора, що містить L-аргінін та інозин, у хворих похилого і старечого віку з ІХС

О.О. Воробйова

Досліджено стан оксидативного стресу, антиоксидантних систем, функції судинного ендотелію і епізодів ішемії міокарда у 121 особи літнього і старечого віку (середній вік  $78,75 \pm 0,62$  років), хворих на ішемічну хворобу серця. Показано відновлення ендотелійзалежної вазодилатації, поліпшення показників метаболізму оксиду азоту, явищ оксидативного стресу, зниження тривалості й виразності епізодів ішемії міокарда в процесі лікування метаболітотропним кардіопротектором у складі комплексної терапії протягом 3 місяців у зазначеної категорії пацієнтів.

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, ішемія міокарда, метаболітотропний кардіопротектор.

*Патологія.* – 2012. – №2 (25). – С. 98–101

### Therapeutic effects of metabolic cardioprotector containing L-arginine and inosine in elderly patients with ischemic heart disease

O.A. Vorobjova

Research of an oxidative stress, antioxidant systems, function of vascular endothelium and episodes of myocardial ischemia in 121 elderly patients with IHD (average age  $78,75 \pm 0,62$  years) was performed. Recovery of endothelium-dependent vasodilatation, improvement of indexes of nitric oxide metabolism, oxidative stress reduction, decrease of duration and expressiveness of episodes of myocardial ischemia during treatment by metabolic cardioprotector as a part of complex therapy throughout 3 months in these patients were shown.

**Key words:** endothelial dysfunction, oxidative stress, myocardial ischemia, metabolic cardioprotector.

*Pathologia.* 2012; №2 (25): 98–101

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) у больных старших возрастных категорий является одной из ведущих причин смерти [1]. Среди патогенетических механизмов заболевания важная роль отводится эндотелиальной дисфункции (ЭД) [6]. Нарушение функционального состояния сосудистого эндотелия способствует развитию ишемии миокарда и увеличивает частоту сердечно-сосудистых катастроф [3]. В настоящее время дискуссионными остаются этиопатогенетические вопросы ЭД у пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС, а также возможности терапевтической коррекции с применением патогенетически обусловленных лекарственных агентов.

С целью коррекции ЭД в терапевтической практике все более широко применяются препараты-донаторы оксида азота, наиболее мощного вазодилатора, синтезируемого сосудистым эндотелием. В качестве такого агента используется метаболитотропный кардиопротектор, содержащий L-аргинин и инозин (МК).

#### Цель работы

Изучить функциональное состояние эндотелия артериальных сосудов у лиц пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца, взаимосвязь с ишемией миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ, а также возможности коррекции выявленных нарушений в процессе лечения МК.

#### Пациенты и методы исследования

В процессе выполнения работы проведено обследование 121 пациента пожилого и старческого возраста (68 мужчин и 53 женщины) с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия напряжения (II–III функциональный класс по классификации CCS, 1976) при отсутствии клинически значимой сопутствующей патологии, средний возраст –  $78,75 \pm 0,62$  лет, систолическое артериальное давление (АД) –  $129,93 \pm 0,98$  мм рт. ст., диастолическое АД –  $81,33 \pm 0,58$  мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) –  $73,12 \pm 0,65$  уд/мин. Для сравнения обследован 31 пациент (17 мужчин и 14 женщин) без

клинических признаков сердечно-сосудистой патологии, которые составили контрольную группу, сопоставимую по возрасту и полу с основной. Систолическое АД в группе контроля – 125,26±0,98 мм рт. ст., диастолическое АД – 77,71±0,78 мм рт. ст., ЧСС – 68,81±0,84 уд/мин.

Пациенты основной и контрольной группы до начала исследования в течение минимум 1 месяца не принимали лекарственные препараты с эндотелийпротекторным действием. 33 пациента основной группы в составе комплексной терапии, включавшей антиангинальные, антитромбоцитарные препараты, принимали МК (Технолог, Умань, Украина) на протяжении 3 месяцев по 1 таблетке (содержащей 100 мг L-аргинина и 100 мг инозина) 3 раза в сутки, после этого проводили контрольное обследование.

Для оценки ишемических эпизодов проводили суточное мониторирование ЭКГ на аппарате «DiaCard 2.0» («Solveig», Украина), использовали 2 биполярных отведения CM5 и CS-2, запись проводили в течение 24 часов. Депрессию сегмента ST расценивали как горизонтальное или косо нисходящее снижение сегмента ST ≥1мм длительностью более 1 минуты. Анализировали длительность ишемии миокарда и глубину депрессии сегмента ST. Содержание стабильных метаболитов оксида азота в плазме определяли по качественной реакции с реактивом Грисса [2], определение активности NO-синтазы проводили согласно методике [5]. Активность супероксиддисмутазы оценивали с использованием оригинальной методики [7]. Для выяснения глубины патологического процесса и степени развития окислительного стресса в плазме определяли продукты окислительной модификации белка по реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием 2,4-динитрофенилгидрозонов [11], анализировали образцы биопробы для спонтанной и металл-индуцированной регистрации окислительной модификации и степени фрагментации белка. Для оценки активности антиоксидантной системы организма изучали содержание каталазы в плазме крови методом спектрофотометрии [4].

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной програм-

мы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Для проверки гипотезы о нормальности распределения вариант, выраженных в количественной шкале, применяли критерий Шапиро-Уилкса. В случае нормального распределения использовали процедуру однофакторного дисперсионного анализа с последующим использованием Newman-Keuls, учитывая множественность сравнений; в тех случаях, когда распределение исследуемых переменных не соответствовало нормальному закону, использовали непараметрические критерии Вилкоксона для двух связанных выборок. Результаты представляли в виде среднее значение ± стандартная ошибка средней величины. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Оценку степени взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных в количественной шкале, проводили при помощи коэффициента ранговой корреляции Spearman – R. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при уровне значимости менее 0,05.

#### Результаты и их обсуждение

При первичном обследовании (табл. 1) у пациентов основной группы выявлены патологические изменения на ЭКГ в виде эпизодов ишемии миокарда по данным ее суточного мониторирования. По каналу А длительность депрессии ST в основной группе превышала соответствующее значение контрольной группы в 8,89 раз ( $p < 0,05$ ), по каналу В – в 6,50 раз ( $p < 0,05$ ). Максимум депрессии ST в основной группе был большим, чем в контрольной, в 5,68 раз ( $p < 0,05$ ) и 3,33 раз ( $p < 0,05$ ) соответственно для каналов А и В.

В табл. 1 описана динамика показателей, отражающих ишемические изменения миокарда в процессе проводимой терапии у больных основной группы. Длительность ишемических изменений на ЭКГ на протяжении суток, оцененных у пациентов, принимавших МК в составе комплексной терапии, снизилась на 26% ( $p < 0,05$ ) по каналу А, а также на 15,54% ( $p < 0,05$ ) по каналу В. Отмечено снижение выраженности ишемических изменений по данным холтеровского мониторирования ЭКГ: по каналу А максимум депрессии ST снизился на 22,39% ( $p < 0,05$ ), по каналу В – на 21,45% ( $p < 0,05$ ). Таким об-

Таблица 1

#### Ишемические изменения миокарда у обследуемых лиц по данным суточного мониторирования ЭКГ в процессе лечения (M±m)

Показатели	Больные ИБС		В целом по группе ИБС (n=121)	Контрольная группа (n=31)
	Исходно (n=33)	После курса терапии с применением МК (n=33)		
Депрессия ST (А), мин	84,97±2,48*	62,88±2,58**	85,79±1,33*	9,65±0,45
Максимум депрессии (А), мкВ	226,42±20,73*	175,73±20,52**	202,86±10,53*	35,74±2,72
Депрессия ST (В), мин	89,52±2,59*	75,61±2,59**	90,67±1,37*	13,94±0,89
Максимум депрессии (В), мкВ	229,97±20,72*	180,64±20,72**	205,92±10,53*	61,81±3,38

Примечания: \* – отличия с контрольной группой достоверны ( $p < 0,05$ ); # – отличия в сравнении с группой больных до лечения достоверны ( $p < 0,05$ ).

**Метаболизм оксида азота и параметры нитрозирующего стресса обследованных лиц в процессе лечения (M±m)**

Показатели	Больные ИБС		В целом по группе ИБС (n=121)	Контрольная группа (n=31)
	Исходно (n=33)	После курса терапии с применением МК (n=33)		
Нитраты, мкмоль/л	17,56±0,76*	22,95±1,00*#	16,80±0,36*	27,48±0,90
NOS, мкмоль НАДФ/мин/г белка	5,97±0,38*	7,51±0,48*#	5,58±0,17*	9,24±0,50
Нитротирозин, нМоль/л	280,04±4,17*	199,59±3,33*#	278,76±2,31*	145,61±15,15

*Примечания:* \* – отличия с контрольной группой достоверны (p<0,05); # – отличия в сравнении с группой больных до лечения достоверны (p<0,05).

**Динамика процессов карбонильного стресса обследованных лиц в процессе лечения (M±m)**

Показатели	Больные ИБС		В целом по группе ИБС (n=121)	Контрольная группа (n=31)
	Исходно (n=33)	После курса терапии с применением МК (n=33)		
АФГ спонт., усл. ед./г белка	2,70±0,13*	2,18±0,11*#	2,71±0,06*	1,42±0,17
АФГ стимул., усл. ед./г белка	3,62±0,13*	2,93±0,11*#	3,72±0,07*	2,86±0,26
КФГ спонт., усл. ед./г белка	5,14±0,34*	4,10±0,26*#	5,09±0,16*	2,86±0,31
КФГ стимул., усл. ед./г белка	6,72±0,37*	5,41±0,30*#	6,31±0,20*	4,52±0,48

*Примечания:* \* – отличия с контрольной группой достоверны (p<0,05); # – отличия в сравнении с группой больных до лечения достоверны (p<0,05).

разом, применение МК в составе комплексной терапии у больных пожилого и старческого возраста, страдающих ИБС, на протяжении 3 месяцев способствует выраженной динамике ишемических изменений миокарда в виде снижения длительности ишемических эпизодов за сутки, а также уменьшению глубины депрессии ST. Применение МК способствовало значимому снижению выраженности и продолжительности эпизодов ишемии миокарда у лиц основной группы.

В таблице 2 приведены результаты лабораторных исследований у лиц основной и контрольной группы. При первичном обследовании выяснено, что у пациентов основной группы имеет место нарушение метаболизма оксида азота, что проявлялось снижением содержания в крови нитратов на 38,86% (p<0,05) в сравнении с контрольной группой, снижением активности NO-синтазы на 39,61% (p<0,05) в сравнении с практически здоровыми лицами. Содержание нитротирозина было выше на 91,44% (p<0,05) в основной группе.

У больных основной группы, принимающих в составе комплексной терапии МК на протяжении 3 месяцев, отмечено достоверное увеличение содержания нитратов в сыворотке крови в сравнении с исходными данными на 30,69% (p<0,05). Существенно выросло в крови у обследуемых лиц содержание NO-синтазы – на 25,80% (p<0,05). Содержание нитротирозина, наоборот, в процессе лечения снижалось, разница по данному показателю составила 28,73% (p<0,05). Следовательно, применение МК в составе комплексной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС способствовало улучшению метаболизма оксида азота,

что проявлялось увеличением содержания в сыворотке крови NOS и нитратов, у данной категории больных также определено снижение интенсивности процессов деградации оксида азота, что проявлялось существенным снижением содержания нитротирозина.

В таблице 3 описана динамика показателей, отражающих процессы карбонильного стресса у пациентов основной группы в процессе лечения. Исходно у пациентов основной группы отмечено существенное повышение активности спонтанных и металл-индуцированных АФГ и КФГ, что характеризует длительность выявленных патологических нарушений. Использование МК в составе комплексной терапии оказывало положительное влияние на содержание АФГ, которое после приема МК и комплексной терапии на протяжении 3 месяцев снизилось на 19,26% (p<0,05), стимулированных АФГ – на 20,23% (p<0,05). Содержание спонтанных КФГ у больных пожилого и старческого возраста с ИБС, получавших МК, снизилось через 3 месяца лечения на 19,06% (p<0,05), стимулированных КФГ – на 19,49% (p<0,05). Следовательно, добавление к базисной терапии у больных пожилого и старческого возраста с ИБС способствовало более выраженной динамике в уменьшении явлений карбонильного стресса.

В таблице 4 описано состояние антиоксидантных систем у обследованных лиц. До начала приема МК у пациентов основной группы содержание каталазы было ниже, чем в контрольной группе, на 62,81% (p<0,05), содержание супероксиддисмутазы – на 63,34% (p<0,05).

Среди больных основной группы, принимавших МК в составе комплексной терапии, выявлено достоверное

## Состояние активности антиокислительных систем обследованных лиц в процессе лечения (M±m)

Показатели	Больные ИБС		В целом по группе ИБС (n=121)	Контрольная группа (n=31)
	Исходно (n=33)	После курса терапии с применением МК (n=33)		
Каталаза, усл.ед./мг белка/мин	1,58±0,16*	2,23±0,23* #	1,67±0,08*	4,49±0,17
Супероксиддисмутаза, усл.ед./мг белка/мин	28,88±2,43*	52,38±4,70* #	28,41±1,12*	77,49±2,13

Примечания: \* – отличия с контрольной группой достоверные (p<0,05); # – отличия в сравнении с группой больных до лечения достоверные (p<0,05).

увеличение содержания в сыворотке крови каталазы (на 41,14% (p<0,05) в сравнении с исходными данными), а также супероксиддисмутаза (на 81,37%, p<0,05). Эти данные свидетельствуют о снижении интенсивности явлений оксидативного стресса за счет повышения уровня показателей, характеризующих функциональную активность антиоксидантных систем. Применение МК в составе комплексной терапии у больных пожилого и старческого возраста с ИБС на протяжении 3 месяцев привело к достоверному увеличению каталазы и СОД, хотя активность антиоксидантных систем группы практически здоровых лиц была существенно выше.

Корреляционный анализ показал наличие взаимосвязи между длительностью ишемических изменений миокарда (временной интервал депрессии ST по каналу А), а также интенсивностью процессов оксидативного стресса (величина металл-катализируемой альдегидной фракции фенилгидразонов) – R=0,67 при p <0,01. Применение МК в составе комплексной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС на протяжении 3 месяцев способствовало существенному снижению продолжительности ишемических эпизодов, а также степени выраженности патологического процесса. Параллельно с этим, наблюдали восстановление функции сосудистого эндотелия, что характеризовалось улучшением метаболизма оксида азота, снижением активности оксидативного стресса и повышением функции антиоксидантных систем.

Подобная динамика в процессе применения препаратов, содержащих L-аргинин, описана в специализированной литературе [8–10] и согласуется с результатами проведенных исследований.

### Выводы

У больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца выявлено нарушение функции сосудистого эндотелия, повышенная активность процессов оксидативного стресса, что взаимосвязано с длительностью и выраженностью ишемии миокарда.

Применение МК в составе комплексной терапии на протяжении 3 месяцев у данной категории пациентов способствовало восстановлению функции сосудистого эндотелия, повышению активности антиоксидантных систем и снижению проявлений оксидативного стресса на фоне уменьшения ишемических проявлений.

**Перспективы дальнейших исследований.** Перспективным направлением данного исследования является изучение долгосрочных эффектов МК у пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС.

Данная работа выполнена в соответствии с плановой научно-исследовательской работой кафедры фармакологии, фармации, фармакотерапии и косметологии Запорожского государственного медицинского университета «Клініко-біохімічні аспекти діагностики та корекції ендотеліальної дисфункції у осіб з серцево-судинною патологією» (№ госрегистрации: 0108U005111).

### Список литературы

1. Анисимов В.Н. Фундаментальная геронтология на рубеже веков / Анисимов В.Н. // Клиническая геронтология. – 2000. – №1. – С. 25–32.
2. Горбунов Н.В. Определение стабильных метаболитов оксида азота по Грису в биологическом материале / Н.В. Горбунов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1995. – №7. – С. 40–48.
3. Карпов Ю.А. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин. – М.: Реафарм, 2003. – 244 с.
4. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Т. // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16–19.
5. Пат. № 13132 (Україна), МПК JOIN 33/48.- (UA). – №200509119 / Колесник Ю.М., Беленічев І.Ф., Абрамов А.В., Павлов С.В./ Спосіб визначення активності ферменту NO- синтази в гомогенатах тканин. – Заявл. 27.09.2005.
6. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний / Ельский В.Н., Ватулин Н.Т., Калинкина Н.В., Салахова А.М. // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, №1. – С. 51–62.
7. Чевари Сьюб Чаба И. Роль супероксиддисмутаза в окислительных процессах в клетке и метод определения ее в биологических материалах / И. Чевари Сьюб Чаба, И. Секей // Лаб. дело. – 1988. – №11. – С. 678–681.
8. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease / R.K. Oka, A. Szuba, J.C. Giacomini, J.P. Cooke // Vase. Med. – 2005. – Vol. 10. – P. 265–274.
9. Age-related changes in the protective effect of chronic administration of L-arginine on post-ischemic recovery of endothelial function / K. Nakamura, S. Al-Ruzzeh, A.H. Chester et al. // Eur.J.Cardiothorac.Surg. – 2003. – Vol. 23. – P. 626–632.
10. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: possible role of oxidative stress / H. Kawano, T. Motoyama, N. Hirai et al. // Atherosclerosis. – 2002. – Vol. 161. – P. 375–380.
11. Halliwell B. Free radical in Biology and Medicine / B. Halliwell, M.C. Yutteridge. – Oxford: Clarendon Press, 1999. – 320p.

### Сведения об авторе:

Воробьева О.А., ассистент каф. клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии и косметологии ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 07.09.2012 р.