

including 23 boys and 25 girls, suffering from visual impairments. comparative analysis revealed that children with vision disorders lag behind on the chest excursion either on breathing-in or breathing-out phase; on chest circumference, vital indexes, VLC/EVLC, FIV1/EFIV, Tyffno index, absolute and relative maximum oxygen consumption from their healthy age-mates, who have lower physical developmental level. This is conditioned by the low level of motor activity connected with basic ophthalmological and associated diseases, due to which additional training of adaptation physical exercises directed at

complex correction-rehabilitation is necessary at this stage. The necessity of further study of physical development functional body state in children with vision defects, to develop methods for correction.

*Keywords: physical development, blind and poor-sighted children, extra-respiration*

*Впервые поступила в редакцию 07.05.2013 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.12-08-008.1-071.7

## **ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ L-АРГИНИНА И АМЛОДИПИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ X**

**Себов Д.М., Маркина Е.В., Пенина Е.О.**

*Одесский национальный медицинский университет*

В статье описаны материалы исследования, в котором изучалась эффективность медикаментозной терапии при коррекции эндотелиальной функции у пациентов с различными формами ИБС. Доказано эффективное корректирующее влияние на функцию эндотелия при стандартной антиангинальной терапии (бета-блокаторы) в сочетании с L-аргинином у пациентов с ИБС и начальным атеросклерозом коронарных артерий. В то же время у пациентов с ангинозными приступами, объективными признаками ишемии и интактными коронарными артериями (с коронарным синдромом X) наиболее эффективный сосудорасширяющий эффект имело сочетание амлодипина и L-аргина. Требуется дальнейшее исследование клинической эффективности данного медикаментозного комплекса у пациентов ИБС и коронарным синдромом X.  
*Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарный синдром X, эндотелиальная дисфункция.*

### **Введение**

Вопросы эффективного лечения пациентов с коронарным синдромом X (КСХ) до сих пор остаются нерешенными, разработанные протоколы лечения стабильной стенокардии не являются достаточно эффективными в лечении данной категории лиц. Как известно из современных источников литературы, основной патогенетической предпосылкой развития ангинозных приступов при интактных коронарных артериях является эндотелиальная дисфункция [1]. Име-

ются данные об эффективности применения L-аргина в коррекции функции эндотелия, причем она возрастает в прямой зависимости от концентрации иона внутриклеточного кальция [2].

**Цель исследования:** изучить эффективность применения L-аргина и амлодипина в коррекции эндотелиальной функции у пациентов с ИБС и КСХ.

### **Материал и методы исследования**

Всего в исследование включены 115 пациентов с ИБС. Набраны две контрольные группы: в первую (К1) включе-

ны 23 пациента со стабильной стенокардией I-II ФК, у которых ангиографически выявлен начальный (до 50 % стенозирования) атеросклероз коронарных артерий. Во вторую контрольную группу (K2) включены пациенты с ангинозными приступами, выявленными объективными признаками ишемии миокарда и интактными коронарными артериями (КСХ). Все пациенты контрольных групп получали стандартную терапию: бета-блокатор бисопролол в суточной дозировке 2,5-10 мг, ацетилсалициловую кислоту в дозировке 75-100 мг/сут. В первую основную группу (O1) вошли также 23 пациента со сходной с группой K1 нозологической характеристикой и коронарной анатомией, однако пациентам дополнительно к стандартной терапии назначался L-аргинин вначале внутривенно 4,2 % — 100,0 мл 1 раз в сутки №10, затем перорально по 1,0 г — 3 раза в сутки на протяжении 15-20 дней. Во вторую и третью основные группы (O2 и O3 соответственно) вошли по 23 пациента с ИБС и КСХ. Группа O2 получила лечение согласно стандартной антиангинозной терапии и дополнительно L-аргинин по вышеуказанной схеме. Группа O3 получала L-аргинин, амлодипин в дозировке 2,5-10 мг/сут, а также ацетилсалициловую кислоту в дозировке 75-100 мг/сут. Пациенты всех групп при наличии дислипидемии получали статинотерапию – аторвастатин в дозировке, необходимой для достижения целевого уровня ЛПНП (5-40 мг/сут). Все группы были сопоставимы по возрасту и полу. Всем пациентам проводилась

проба с доплеровским измерением диаметра плечевой артерии с пробой реактивной гиперемии и пробы с нитроглицерином (методики, предложенные Celemajer D.S., 1999) до и после лечения [3]. Эндотелий зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) определяли на 90-й секунде после пятиминутной компрессии плечевой артерии давлением на 50 мм рт.ст. выше уровня номинального систолического артериального давления путем расчета процента изменения диаметра артерии в сравнении с исходным. Эндотелий независимую вазодилатацию (ЭНВД) определяли как процент максимального расширения артерии в течение 5 мин после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина. Срок наблюдения составлял  $30 \pm 2$  суток.

### Результаты и обсуждение

Получены результаты сравнительной эффективности различных методик медикаментозного лечения в группах больных (см. табл. 1). Исходный диаметр плечевой артерии был идентичным во всех группах пациентов. После терапии достоверное увеличение ее диаметра наблюдалось только в основных группах, что доказывает мощное вазодилатирующее действие L-аргинина ( $p < 0,0001$  во всех трех группах).

То же самое касается диаметров плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией, в контрольных группах достоверного изменения диаметра плечевой артерии в результате лечения не происходило, что доказывает отсутствие вазодилатирующего эффекта от стандартной терапии.

Таблица 1

Сравнительная эффективность комплексного лечения в группах больных с различными формами стабильной ИБС

Показатель	K1 n = 23			K2 n = 23			O1 n = 23			O2, n = 23			O3, n = 23		
	До, M ± m	После, M ± m	p	До, M ± m	После, M ± m	p	До, M ± m	После, M ± m	p	До, M ± m	После, M ± m	p	До, M ± m	После, M ± m	p
ДПА, мм	3,87 ± 0,04	3,97 ± 0,07	= 0,2	3,82 ± 0,05	3,95 ± 0,06	= 0,1	3,84 ± 0,05	4,19 ± 0,04	<0,0001	3,83 ± 0,05	4,16 ± 0,05	<0,0001	3,85 ± 0,05	4,33 ± 0,05	<0,0001
ДПА1, мм	4,15 ± 0,04	4,27 ± 0,07	> 0,1	4,09 ± 0,05	4,29 ± 0,06	= 0,02	4,13 ± 0,05	4,62 ± 0,05	<0,0001	4,13 ± 0,05	4,53 ± 0,06	<0,0001	4,16 ± 0,05	4,85 ± 0,06	<0,0001
ДПА2, мм	4,59 ± 0,05	4,77 ± 0,07	= 0,02	4,55 ± 0,05	4,74 ± 0,06	= 0,01	4,59 ± 0,05	5,14 ± 0,06	<0,0001	4,56 ± 0,05	5,08 ± 0,06	<0,0001	4,58 ± 0,04	5,4 ± 0,04	<0,0001
ЭЗВД, %	7,11 ± 0,27	7,60 ± 0,27	<0,2	7,15 ± 0,33	8,69 ± 0,77	= 0,07	7,63 ± 0,49	10,32 ± 0,86	= 0,009	7,74 ± 0,49	9,15 ± 0,95	= 0,2	8,16 ± 1,07	12,25 ± 1,54	= 0,04
ЭНВД, %	18,46 ± 0,59	20,34 ± 1,03	> 0,1	19,29 ± 0,94	20,47 ± 1,66	> 0,5	19,79 ± 1,43	22,75 ± 0,75	= 0,07	19,19 ± 0,87	22,38 ± 1,1	= 0,02	19,18 ± 1,12	25,19 ± 1,36	= 0,001

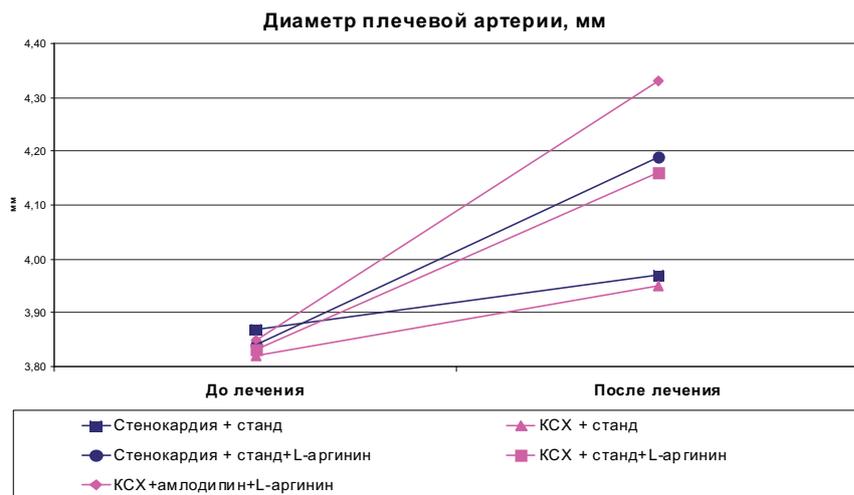


Рис. 1. Межгрупповое сравнение основных показателей эндотелиальной функции у групп пациентов с различными формами ИБС

Более чувствительный показатель – индекс эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД, процентный прирост диаметра после пробы с гиперемией) показал, что достоверный прирост диаметра осуществился в группах О1 ( $p = 0,009$ ) и О3 ( $p = 0,04$ ), что доказывает максимальную эффективность дополнительного применения L-аргинина в стандартной терапии у пациентов с ИБС и начальным атеросклерозом коронарных артерий, и сочетание L-аргинина с амлодипином у пациентов с ИБС и КСХ. Показатель эндотелий независимой вазодилатации (ЭНВД) достоверно прирост только в основных группах лечения пациентов с КСХ и доказывает, что эндотелиальная дисфункция является ведущим патогенетическим механизмом патологии именно у этой группы больных.

При межгрупповом анализе, наибольший вазодилатирующий эффект отмечался в группах применения L-аргинина, ну а самый мощный – в О3 (применение амлодипина). Так, диаметр плечевой артерии в основных группах в результате лечения достоверно увеличился по сравнению с контрольными группами ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,01$  и  $p = 0,00001$  соответственно).

Как видно из данных рисунка, достоверное достижение лучших показате-

лей по ЭЗВД и ЭНВД достигнуто в группе совместного назначения L-аргинина и амлодипина ( $p = 0,04$  и  $p = 0,03$  соответственно), в то время как в группе сочетания стандартной терапии бета блокаторами и L-аргинина достоверного прироста показателей не произошло ( $p = 0,7$  и  $p = 0,3$  соответственно), что доказывает недостаточ-

ную ее эффективность у пациентов с КСХ, по-видимому ввиду того, что стандартная антиангинозная терапия не имеет соответствующих патогенетических точек приложения у данной группы пациентов. Учитывая приведенные данные, представляет интерес клинической эффективности данного медикаментозного лечения и изучение его корреляции с показателями функции эндотелия.

### Выводы

1. L-аргинин обладает мощным вазодилатирующим эффектом, достоверно улучшает показатели эндотелиальной функции у пациентов с ишемической болезнью сердца, как при начальных атеросклеротических изменениях, так и при интактных коронарных артериях (коронарный синдром X).
2. Стандартная ангинозная терапия (бета блокаторы) у пациентов с ИБС и коронарным синдромом X показала себя малоэффективной в показателях коррекции эндотелиальной функции и является патогенетически необоснованной при отсутствии стенозирующего коронаросклероза.
3. Применение L-аргинина в сочетании с амлодипином позволяет добиться наилучших результатов по улучше-

нию функции эндотелия, достоверно нормализует эндотелий-зависимую вазодилатацию у наибольшего количества пациентов с ИБС и коронарным синдромом X ( $p = 0,04$ ).

#### Литература

1. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 1999; 99: 3092–3095.
2. Oka RK, Szuba A, Giacomini JC, Cooke JP. A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2005; 10: 265–274.
3. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C. et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J. Amer. Coll. Cardiology*, 24 (1999): 1468–1474.

#### Резюме

ПАТОФІЗИОЛОГІЧНІ ОБГРУНТУВАННЯ  
ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ І  
АМЛОДИПІН У ПАЦІЄНТІВ З  
ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І  
КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ X

Себова Д.М., Маркіна О.В.,  
Пеніна Є.О.

У статті описані матеріали дослідження, в якому вивчалася ефективність медикаментозної терапії на корекцію ендотеліальної функції у пацієнтів з різними формами ІХС. Доведено найефективніший коригуючий вплив на функцію ендотелію при стандартній антиангінальної терапії (бета-блокатори) у поєднанні з L-аргініном у пацієнтів з ІХС і початковим атеросклерозом коронарних артерій. На відміну, у пацієнтів з ангінозними нападами, об'єктивними ознаками ішемії та

інтактними коронарними артеріями (з коронарним синдромом X) найбільш ефективний вазодилатуючий ефект мало поєднання амлодипіну та L-аргініну. Потрібно подальше дослідження клінічної ефективності даного медикаментозного комплексу у пацієнтів на ІХС та коронарний синдром X.

*Ключові слова:* ішемічна хвороба серця, коронарний синдром X, ендотеліальна дисфункція

#### Summary

PATHOPHYSIOLOGICAL JUSTIFICATION  
OF L-ARGININE AND AMLODIPINE IN  
PATIENTS WITH CORONARY HEART  
DISEASE AND CORONARY SYNDROME X  
Sebov D.M., Markina E.V, Penina E.O..

This article describes the study materials, the efficacy of drug therapy in the correction of the endothelial function in patients with various forms of coronary artery disease examined. The most effective corrective effect on the endothelial function with standard antianginal therapy (beta-blockers) in combination with L-arginine in patients with coronary artery disease and primary coronary atherosclerosis demonstrated. But, the most effective combination to patients with angina attack, objective evidence of ischemia and intact coronary arteries (coronary syndrome X) with vasodilatory effects was amlodipine and L-arginine. The further study of clinical efficacy of this drug in patients with coronary artery disease and coronary syndrome X is required.

*Key words:* ischemic heart disease, coronary syndrome X, endothelial dysfunction

*Впервые поступила в редакцию 28.04.2013 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*