

Особливості перебігу артеріальної гіпертензії і стабільної ішемічної хвороби серця в умовах дистресу та доцільність додаткової терапії

О. А. Коваль

Дніпровський державний медичний університет

Сьогодні в Україні на тлі війни в популяції спостерігаються потужні і довготривалі стресові чинники, за інтенсивністю постійного негативного психоемоційного впливу вони створюють стан дистресу. Дистрес, як додатковий суттєвий патогенетичний фактор, впливає на зміну поширеності і перебіг серцево-судинних захворювань.

У статті наведено стадійність і характеристику окремих змін, що спричинені дистресом. Надано діагностичні алгоритми оцінки хворих з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця на тлі дистресу для диференційованої зміни терапії, а саме – посилення базової рекомендованої терапії або включення до лікування додаткової терапії: фітотерапії або вазоактивних біодобавок. Серед останніх безсумнівні переваги мають донатори оксиду азоту (NO), основним субстратом синтезу якого в організмі є L-аргінін.

За даними сучасних досліджень та мета-аналізів, вживання L-аргініну покращує ендотеліальну функцію судин, має антиоксидантні властивості, завдяки чому доведено знижує рівень АТ, зменшує відчуття тривожності, покращує фізичну працездатність, зменшує число нападів стенокардії, включаючи мікросудинну, чинить позитивний вплив на ліпідограму загалом, з вірогідним зниженням рівня тригліцеридів.

Наведено власні дані щодо перорального використання біодобавки L-аргініну зі зменшенням варіабельності артеріального тиску, частоти кардіалгій, покращенням загального самопочуття.

Наявність популяційно поширених дистресових реакцій робить можливим самостійне використання біодобавки пацієнтом для полегшення/усунення дезадапційних наслідків з боку серцево-судинної та центральної нервової системи.

Ключові слова: дистрес, артеріальна гіпертензія, хронічна ішемічна хвороба серця, L-аргінін.

Peculiarities of the course of arterial hypertension and stable coronary heart disease in conditions of distress and the feasibility of additional therapy

O. A. Koval

Today, in Ukraine in war conditions there are the powerful and long-term stress factors in the population, according to the intensity of the constant negative psycho-emotional impact these stress factors form a state of distress. Distress, as an additional significant pathogenetic reason, affects the change in the prevalence and course of cardiovascular diseases. The article describes the stages and individual changes caused by distress. Diagnostic algorithms for the assessment of patients with arterial hypertension and coronary heart disease in distress conditions for a differentiated change in therapy are provided, namely the strengthening of the basic recommended therapy or the inclusion in the treatment of additional therapy: phytotherapy or vasoactive biosupplements. Among the last mentioned substances, donors of nitric oxide (NO), whose main substrate for synthesis in the body is L-arginine, have undoubted advantages.

According to modern studies and meta-analyses, the use of L-arginine improves the endothelial function of blood vessels, has antioxidant properties, thanks to which it has been proven that it decreases blood pressure, reduces the feeling of anxiety, improves physical performance, reduces the number of angina attacks, including microvascular one, has a positive effect on the lipid profile in general, with a probable decrease in the level of triglycerides.

Our own data on the oral use of the L-arginine biosupplement with a decrease in the variability of blood pressure, the frequency of cardiac pain, and an improvement in general well-being are presented.

The presence of population-wide distress reactions makes it possible for the patient to use the supplement independently to alleviate/eliminate maladaptive effects from the cardiovascular and central nervous systems.

Keywords: distress, arterial hypertension, chronic ischemic heart disease, L-arginine.

За даними Центру громадського здоров'я [1], смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) у 2021 р. становила 64,3% від загальної смертності порівняно з 66,7% в попередні роки, але залишається найвищою серед країн Європи. Це ще раз наголошує на життє-

вій необхідності постійної профілактики виникнення та прогресування атеросклеротичного процесу – до використання гіполіпідемічної та антитромбоцитарної терапії. Але в останні чотири роки країна зіткнулася з низкою додаткових викликів: спочатку пандемія COVID-19, по-

тім війна, що триває. Ці потужні і довготривалі стресові чинники безумовно впливають на перебіг ССЗ. Це зумовило виникнення питань щодо ефективності лікування, адже вони не відображені в базових міжнародних і українських керівництвах з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС).

Класичний стрес, який описав Ганс Сельє, є позитивною реакцією пристосування до раптових і значних змін оточуючого середовища. Він зазначив, що тривалість, потужність і безперервність впливу чинника може призвести до загибелі організму. Тож стан постійного негативного психоемоційного стресу (дистрес) – це те, що ми спостерігаємо протягом останніх років. За даними опитування Національного інституту кардіології, у квітні 2022 року [3] на рівень дистресу найбільше вплинули політичні події – 59%; материльні труднощі – 49%; вплив навколишнього середовища – 33%; наявна загроза в майбутньому – 28%. Усі ці фактори ще більшою мірою наявні і сьогодні.

Дистрес може сам призводити до епізодів короточасного підвищення артеріального тиску (АТ) навіть в осіб з нормотензією і відсутністю значних факторів ризику розвитку ССЗ, первинного виникнення АГ як прояву невроту (стійкого збудження) вищих регуляторних серцево-судинних центрів головного мозку, тобто за класичним визначенням саме гіпертонічної хвороби, а також втрати ефективності контролю скарги на різноманітні кардіалгії, часто суттєві, погіршується контроль за симптомами стабільної стенокардії у хворих на ІХС. Зазначені вище проблеми ставлять перед лікарем цілу низку клінічно значущих питань щодо діагностики та лікування.

По-перше, необхідно виявити сам факт дистресу, оцінити динаміку стресових розладів, яка проходить низку певних етапів [3]:

- 1-й етап (травматичний стрес) – під час критичного інциденту та до двох діб після нього;
- 2-й етап (гострий стресовий розлад) – протягом 1 міс після критичного інциденту (2–4 тиж);
- 3-й етап (посттравматичний стресовий розлад) – триває більше 1 міс після критичного інциденту;
- 4-й етап (посттравматичний розлад особистості) – протягом усього подальшого життя людини, яка пережила травму.

Сьогодні ці етапи не завжди послідовні. Так, на вже існуючий післятравматичний розлад особистості можуть нашаровуватися подальші гострі стресові епізоди; 3-й та 4-й етапи мають найвагомий вплив на розвиток гіпертонічної хвороби, неконтрольованої АГ та стійкого кардіалгічного синдрому.

Для корекції АТ, частоти та інтенсивності кардіалгій на етапах стресових розладів потрібно підключення механізмів саме центральної регуляції емоційної сфери та симпато-адреналової активності, механізмів регуляції діяльності судинних центрів ретикулярної формації. Можливе зупинення цієї послідовності на більш ранніх етапах з використанням відповідних засобів психологічної допомоги, медикаментозної терапії, курсового використання фітотерапії та вазоактивних біодобавок тощо. Це не менш важливо, оскільки частота виявлення

1-го та 2-го етапів в українській популяції є практично масовою, ці розлади *не потребують постійної корекції і механістичного посилення/призначення базової терапії* АГ та ІХС. І тут м'які засоби корекції самостійно або в комбінації з лікуванням, що вже проводиться, можуть призвести до більш стійких позитивних змін.

Другий етап вирішення діагностичних задач і оптимізації терапії визначається особливостями серцево-судинних розладів і залежить від характеру провідного синдрому: АГ або кардіалгія. У хворого на АГ необхідно вирішити, чи є підвищення АТ транзиторним, обумовленим стресовою ситуацією та не потребує постійної фармакологічної корекції. Такі хворі (переважно жінки молодшого віку) можуть не мати анамнезу АГ, зокрема сімейного, емоційно лабільні, схильні до значних коливань АТ з епізодами гіпотензії, тахікардії, особливо на тлі застосування стандартної антигіпертензивної терапії, можуть мати в анамнезі перенесений COVID-19.

При стресі, особливо після COVID-19, поряд з дисфункцією центральної нервової системи спостерігається посилення тахікардії з поганою переносимістю бета-блокаторів, ортостатичні реакції у вигляді синдрому постуральної ортостатичної тахікардії. Цей синдром визначається як стійке збільшення частоти серцевих скорочень на 30 за 1 хв і більше за 10 хв після зміни положення тіла з горизонтального на вертикальне або тесту з підняттям голови.

Одним з головних патофізіологічних механізмів є дисавтономія – гіперадренергічна відповідь, зміна чутливості рецепторів, аутоантитіла до адренергічних і холінергетичних рецепторів [4]. У таких випадках можливо призначити нетрадиційні фармакотерапевтичні засоби: фітотерапію в комплексі з певними харчовими добавками. Проте здебільшого підвищення АТ пов'язане з попередньою АГ. Важливим є правильне вирішення питання, чи є підвищення АТ, пов'язаним з наявністю АГ таким, що потребує зміни основ фармакологічної корекції, або потребує додаткових тимчасових гіпотензивних стимулів для утримання попереднього ефективного контролю АТ в умовах додаткового стресового навантаження.

Для відповіді на це питання потрібно детально з'ясувати, чи не приймає хворий останнім часом препарати, що можуть зменшити антигіпертензивний ефект лікування (нестероїдні протизапальні засоби, деякі протизастудні засоби, програмну онкологічну терапію тощо), обов'язково провести додаткове домашнє амбулаторне моніторування АТ, щонайменше протягом тижня, з веденням хоча б спрощеного щоденника, в якому буде відзначено наявність додаткових психоемоційних, фізичних навантажень, зміни погоди тощо. Якщо після такого моніторування буде виявлено недостатній контроль АТ, після додаткового добового моніторування АТ або відразу потрібно переглянути базисну схему фармакотерапії. Якщо вже на етапі домашнього моніторування АТ встановлено зв'язок психоемоційних реакцій з підвищенням АТ, можливо призначити нефармакотерапевтичні додаткові засоби (фітотерапія, харчові добавки) з подальшим аналізом їх впливу на нормалізацію АТ та загальне самопочуття хворого.

Загалом для хворого зі скаргами на кардіалгію слід визначити: чи є поява/посилення нападів стенокардії/

задишки соматичним проявом дистресу і наслідком додаткових спастичних/ метаболічних стимулів? При позитивній відповіді цілком можливо додатково призначити нефармакотерапевтичні засоби впливу: фітотерапію, харчові добавки з вазодилаторними властивостями. Також не менш важливо визначити: чи є посилення нападів стенокардії/задишки на тлі/після стресу ознакою прогресування самого захворювання?

В обох випадках наявність кардіалгії/болю в грудях потребує дотримання певного діагностичного алгоритму, який дещо різниться між європейськими (2019 р.), українськими (2021 р.) та американськими (2021 р.) рекомендаціями [5–7]. Але всі рекомендації передбачають оцінювання клінічної вірогідності наявності ІХС та наступне тестування для підтвердження діагнозу або наявності прогресування хвороби для вибору метода(-ів) подальшого лікування. Додаткова діагностична оцінка в узагальненому вигляді включає проби з навантаженням, КТ-ангіографію, інвазивну коронароангіографію, ультразвукові дослідження структури та функції серця. На підставі результатів комплексу досліджень робиться висновок щодо перегляду базисної схеми фармакотерапії, додавання нефармакотерапевтичних засобів (фітотерапія, вазоактивні харчові добавки) або навіть виконання інвазивного втручання. Враховуючи множинність механізмів виникнення та прогресування ішемії міокарда такі індивідуальні лікувальні алгоритми є доведено доцільними [5].

З-поміж додаткової терапії найбільшу увагу останні роки привертають саме вазоактивні субстанції з антиспастичним та гіпотензивним ефектом. Донатори оксиду азоту (NO) посідають серед них перше місце з тих часів, як за відкриття ролі NO як сигнальної молекули у серцево-судинній системі R. Furchgott, L. Ignarro та F. Murad у 1998 р. було присуджено Нобелівську премію в галузі медицини та фізіології [8].

NO бере участь у фізіологічних процесах регуляції АТ, передачі імпульсів, є сигнальною молекулою, позитивно впливає на функцію ендотелію, пригнічує агрегацію тромбоцитів і вторинну активацію лейкоцитів [9]. Сполуки донатори NO індивідуально покращують базисну терапію у пацієнтів з АГ, ІХС в умовах дистресу. Вони знижують АТ, зокрема потенціюють базисну антигіпертензивну терапію, ефективні в подоланні механізмів вазоспазму, нормалізації мікроциркуляції, покращують та нормалізують функцію ендотелію, пом'якшують наслідки дистресу у хворих на ССЗ [10, 11].

Не останнє значення, враховуючи психоемоційний стан пацієнтів, має призначення біодобавок, що традиційно сприймається більшістю хворих як щось нешкідливе. Отже, обгрунтовано призначені біодобавки донаторів NO покращують прихильність хворих, оскільки психологічно *це не додаткові ліки*, не потребують постійного базисного вживання, динамічно покращують вплив базисної терапії при дезадаптації хворого і втраці ефективного контролю над захворюванням.

Головним субстратом для подальшого синтезу NO в організмі людини є аргінін. Аргінін є умовно незамінною амінокислотою, середній добовий рівень споживання L-аргініну становить 5,4 г. Фізіологічна потреба тканин та органів задовольняється ендегенним синтезом або надходженням з їжею. Але в умовах стресу,

хвороби (або їх поєднанням) ця амінокислота стає незамінною [11]. Значущість додаткового вживання аргініну за цих умов доведено більшістю сучасних досліджень. Так, посилення продукції та вивільнення NO може впливати як антиоксидант, покращує ендотеліальну функцію особливо у хворих з атерогенною дисліпідемією. У мета-аналізі A. Hadi et al. [12] розглянуто результати досліджень за період 1996–2019 рр., в яких 359 хворих приймали L-аргінін. До контрольної групи було включено 272 осіб. Добова доза варіювала від 1,0 г до 21 г. Також включені пацієнти мали різнорідну основну патологію, що утруднює сувору доказовість впливу. Це були пацієнти з цукровим діабетом (ЦД), жінки постменопаузального віку, хворі на ССЗ, пацієнти з гіперхолестеринемією (ГХС) та з гіпертригліцеридемією (ГТГ), ожирінням, метаболічним синдромом, порушенням толерантності до глюкози і навіть здорові.

Автори дійшли висновку, що попри явну позитивну тенденцію впливу на ліпідні параметри, вірогідних змін загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької (ХС-ЛПНЩ) та високої щільності (ХС-ЛПВЩ) не виявлено. Проте зафіксовано вірогідний вплив на зменшення рівня тригліцеридів, що підтверджує позитивний ефект додаткового вживання L-аргініну особливо для пацієнтів з АГ, ІХС у поєднанні з метаболічним синдромом та ЦД.

Дані цього мета-аналізу корелюють з подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням A. J. Maxwell et al. [13] за участю 43 пацієнтів віком 57 ± 10 років з атерогенною дисліпідемією та порушенням кровотоку. При споживанні L-аргініну в дозі 6–21 г на добу було відзначено покращення вазодилаторної функції артерій.

Використання 1,5 г L-аргініну із симвастатином у малій дозі (20 мг на добу) в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні 33 пацієнтів з дисліпідемією обумовило значне і вірогідне ($p=0,048$) зниження рівня тригліцеридів відносно групи симвастатину [14], яке, враховуючи тип статину і дозування, слід віднести суто до позитивного впливу перорального L-аргініну.

Результати декількох досліджень хворих на ІХС також свідчать про доцільність додавання до стандартної терапії ІХС пероральних препаратів L-аргініну. Покращення ендотеліальної функції та зниження рівня окислення ЛПНЩ встановлено у рандомізованому перекресному дослідженні W. H. Yin et al. [15], в якому до базисної терапії 31 хворому на ІХС додатково призначали 10 г на добу перорально L-аргініну протягом 4 тиж. У невеликому, але дуже важливому з боку патогенезу, дослідженні A. Pallosi et al. [16] було обстежено 13 хворих з мікросудинною стенокардією, які приймали по 2 г L-аргініну тричі на добу протягом 4 тиж. Було відзначено зменшення функціонального класу стенокардії та підвищення якості життя, що особливо важливо для пацієнта в умовах дистресу, зниження систолічного АТ (САТ), що супроводжувалося підвищенням концентрації L-аргініну, цГМФ, співвідношення L-аргінін/асиметричний диметиларгінін у плазмі крові.

Останні результати у пацієнтів з мікросудинною стенокардією є особливо важливими. У цих хворих задіяно багато різних метаболічних і особливо ендотеліалезних механізмів розвитку ішемії, вони не

мають користі від інвазивних втручань, класичні антиішемічні базові препарати гемодинамічної дії переносять добре в більш низьких нецільових дозах, основою їх лікування є статинотерапія. Тому підвищення ефективності лікування та якості життя у цієї достатньо поширеної і складної категорії хворих за допомогою перорального L-аргініну є дуже суттєвим.

Підвищення якості життя пацієнтів з кардіалгією/стенокардією відбувається зокрема за рахунок покращення переносимості аеробних навантажень. Про це свідчать результати систематичного огляду щодо перорального вживання L-аргініну і його впливу на фізичну працездатність [17].

S. G. West et al. [18] у рандомізованому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні за участю 16 аналогічних хворих довели, що пероральне вживання 12 г на добу L-аргініну протягом 3 тиж сприяло зниженню діастолічного АТ на 1,9 мм рт.ст., рівня гомоцистеїну у плазмі крові – на 2 мкмоль/л.

Найімовірніше, зниження АТ було пов'язане саме з покращенням ендотеліальної вазодилатації, що встановили також J. P. Lekakis et al. [19] у проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні із залученням 35 пацієнтів з АГ і добовим пероральним вживанням 6 г L-аргініну.

Також опубліковані дані мета-аналізів щодо впливу L-аргініну на підвищений АТ незалежно від етіології його підвищення. Аналіз результатів досліджень 1980–2015 рр. за основними літературними джерелами (PubMed, Cochrane Library, and Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), що включав 7 мета-аналізів, продемонстрував значний позитивний вплив зниження систолічного/діастолічного АТ у дорослих пацієнтів з АГ від 2,2 до 5,4 мм рт.ст. та від 2,7 до 3,1 мм рт.ст. відповідно [20].

Майже аналогічні результати наводять J. Y. Dong et al. [21], які також провели мета-аналіз, що стосувався і вагітних із гестаційною АГ, а саме: САТ знижувався до 4,9 мм рт.ст. Окрім цього позитивного впливу на АТ автори виявили також скорочення термінів госпіталізації хірургічних хворих, а два з трьох мета-аналізів виявили 40% зменшення виникнення госпітальних інфекцій. Але ці результати слід трактувати з обережністю, зважаючи на дуже велику гетерогенність хворих у 5-ти із 7-ми використаних авторами мета-аналізів. L-аргінін покращує мікроциркуляцію та впливає на запалення, тому позитивні зміни можуть бути пов'язані з його впливом.

Слід окремо наголосити, що попри позитивні властивості, доведену ефективність та безпеку використання перорального/довенного L-аргініну у стабільних хворих, хворим із гострими формами ІХС (гострий коронарний синдром, нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда) він протипоказаний, як і силденафіл, хоча початкові дослідження L-аргініну у цьому напрямку дали попередні позитивні результати [22].

Застосування L-аргініну як пероральної біодобавки в якості додаткової терапії для низки хворих на АГ та ІХС підтримують і найкрупніші кардіологічні клініки світу (Мейо, Клівлендська клініка). Так, на своїх сторінках для пацієнтів вони рекомендують їх вживання за наявності болю в грудній клітці (ішемія, карді-

алгія), при підвищенні АТ, еректильної дисфункції, захворювань периферичних артерій, мігрені та задля полегшення тривоги [23, 24]. Останнє повністю співпадає із задачами даного аналізу.

Відомо, що L-аргінін, збільшуючи рівень соматотропного гормону, справляє позитивний психотропний ефект. L-аргінін покращує стан церебральних судин, мозкового кровотоку та метаболізму нейронів, чинить антигіпоксичну дію, регулює цикл сну-неспанья, що покращує якість життя у неврологічних пацієнтів [25].

В українській клінічній практиці представлено достатньо різних лікарських та нелікарських форм (біодобавки) L-аргініну. Серед них для використання рекомендують біодобавку Армікор. Це розчин для перорального застосування, 200 мг/мл у флаконі ємністю 100 мл. Він містить 2 г L-аргініну аспартату в 10 мл (2 чайних ложки), що, виходячи з аналізу попередніх досліджень, є оптимальною разовою дозою при двократному вживанні. Зручно дозувати та приймати потрібні дози аргініну, не потрібно вживати додаткову кількість капсул. Розчин всмоктується відразу, не містить барвників, сульфатів, має приємний смак. У нашій клінічній практиці ми застосовували Армікор після їди по 10 мл двічі на добу курсами 14–21 доба (для збереження чутливості до препарату, уникнення тахіфілаксії, збереження чутливості ендотелію до додаткових NO-опосередкованих стимулів).

Пацієнтами, яким призначали курсову додаткову терапію Армікором, були переважно жінки з надмірною масою тіла, перименопаузального віку, з нестійкою АГ або АГ I ступеня (стандартні дози комбінованої базисної терапії або навіть монотерапія модулятором ренін-ангіотензин-альдостеронової системи), частими кардіалгіями, емоційною лабільністю. Майже всі вони були внутрішніми переселенками, потім стали приймати Армікор в курсах терапії, особливо на тлі панічних атак, пов'язаних з обстрілами та відсутністю енергопостачання восени-взимку 2022 року.

Клінічний ефект:

- зменшення біля 50% епізодів кардіалгій або значне полегшення тривалих (триваліших за 1 год епізодів);
- відсутність коливань САТ, особливо його підвищення вранці (стійке зменшення швидкості вранці менше 10 мм рт.ст. за годину за даними домашнього моніторингу АТ). Цей позитивний ефект лікування Армікором був відчутний на 4–5-ту добу, зменшувався на 18–20-ту добу, що робить доцільним повторні курси за тиждень – 10 днів за умов збереження дистресу.

ВИСНОВКИ

Терапія донаторами оксиду азоту, зокрема Армікором (L-аргініном), є ефективним і безпечним компонентом у комплексній індивідуальній терапії артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця в умовах дистресу.

Наявність популяційно поширених дистресових реакцій робить можливим і самостійне використання пацієнтом Армікору для полегшення/усунення дезадаптаційних наслідків з боку серцево-судинної та центральної нервової системи.

Відомості про автора

Коваль Олена Акіндівна – д-р мед. наук, проф., кафедра внутрішньої медицини № 3, Дніпровський державний медичний університет; тел.: (067) 632-09-19. E-mail: koval_olena@ukr.net
ORCID: 0000-0003-0776-0603

Information about author

Koval Olena M. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of internal diseases № 3, Dnipro state medical university; tel.: (067) 632-09-19. E-mail: koval_olena@ukr.net
ORCID: 0000-0003-0776-0603

ПОСИЛАННЯ

1. Donations to the community health center. Mortality due to heart disease in Ukraine [Internet]. 2021. Available at: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinnizakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennya>.
2. Kornatsky V. Cardiologists-one (on-line). Telemist. cardiohub. 2022. Travnia 05.
3. Chaban OS. Workshop on increasing stress resistance and expanding the adaptive capacity of the body. Kyiv: TOV Doctor-Media-Group; 2017. 150 p.
4. Johansson M, Ståhlberg M, Runold M, Nygren-Bonnier M, Nilsson J, Olshansky B, Bruchfeld J, Fedorowski A. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. JACC Case Rep. 2021;3(4):573-80. doi: 10.1016/j.jaccas.2021.01.009.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
6. Ministry of Health of Ukraine. Unification of the clinical protocol for primary, secondary (Specialized) TERTIARY (Highly specialized) medical care for "stable ischemic heart disease [Internet]. 2016. Order No. 152. 2016 Ber 02. (with changes on September 23, 2016 No. 994). Available at: https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/.
7. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021;144(22):e368-e454. doi: 10.1161/CIR.0000000000001029.
8. Bryan NS, Bian K, Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. Front Biosci (Landmark Ed). 2009;14(1):1-18. doi: 10.2741/3228.
9. Chatterjee A, Black SM, Catravas JD. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. Vascul Pharmacol. 2008;49(4-6):134-40. doi: 10.1016/j.vph.2008.06.008.
10. Lundberg JO, Gladwin MT, Ahluwalia A, Benjamin N, Bryan NS, Butler A, et al. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics. Nat Chem Biol. 2009;5(12):865-9. doi: 10.1038/nchembio.260.
11. Böger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. J Nutr. 2007;137(6 Suppl 2):1650-5. doi: 10.1093/jn/137.6.1650S.
12. Hadi A, Arab A, Moradi S, Pantovic A, Clark CCT, Ghaedi E. The effect of L-arginine supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Nutr. 2019 Nov 14;122(9):1021-32. doi: 10.1017/S0007114519001855.
13. Maxwell AJ, Anderson B, Zapien MP, Cooke JP. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is reversed by a nutritional product designed to enhance nitric oxide activity. Cardiovasc Drugs Ther. 2000;14(3):309-16. doi: 10.1023/a:1007886725480.
14. Schulze F, Gios S, Petruschka D, Altenburg C, Maas R, Benndorf R, et al. L-Arginine enhances the triglyceride-lowering effect of simvastatin in patients with elevated plasma triglycerides. Nutr Res. 2009;29(5):291-7. doi: 10.1016/j.nutres.2009.04.004.
15. Yin WH, Chen JW, Tsai C, Chiang MC, Young MS, Lin SJ. L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease. Clin Nutr. 2005;24(6):988-97. doi: 10.1016/j.clnu.2005.07.003.
16. Pallosi A, Fragasso G, Piatti P, Monti LD, Setola E, Valsecchi G, 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;93(7):933-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.12.040.
17. Pasa C. L-arginine and physical working capacity. Systematic data review. F1000Research. 2022. 2022;10:1072. doi: 10.12688/f1000research.73905.2.
18. West SG, 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;135(2):212-7. doi: 10.1093/jn/135.2.212.
19. Lekakis JP, Papanassiou S, Papaioannou TG, Papamichael CM, Zakopoulos N, Kotsis V, et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. Int J Cardiol. 2002;86(2-3):317-23. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00413-8.
20. McRae MP. Therapeutic Benefits of L-Arginine: An Umbrella Review of Meta-analyses. J Chiropr Med. 2016;15(3):184-9. doi: 10.1016/j.jcm.2016.06.002.
21. Dong JY, Qin LQ, Zhang Z, Zhao Y, Wang J, Arigoni F, et al. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Am Heart J. 2011;162(6):959-65. doi: 10.1016/j.ahj.2011.09.012.
22. Bednarz B, Jaxa-Chamiec T, Maciejewski P, Szpajer M, Janik K, Gniot J, et al. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. Kardiol Pol. 2005;62(5):421-7.
23. Web site Mayo Clinic [Internet]. Available from: <https://www.mayoclinic.org>.
24. L-Arginine Benefits, Uses & Side Effects - Cleveland Clinic [Internet]. 2022. Available from: <https://my.clevelandclinic.org> Last reviewed by a Cleveland Clinic medical professional on 03/22/2022.
25. Virarkar M, Alappat L, Bradford PG, Awad AB. L-arginine and nitric oxide in CNS function and neurodegenerative diseases. Crit Rev Food Sci Nutr. 2013;53(11):1157-67. doi: 10.1080/10408398.2011.573885.

Стаття надійшла до редакції 18.07.2023. – Дата першого рішення 24.07.2023. – Стаття подана до друку 18.08.2023