

# Клінічні, метаболічні та нейрогуморальні ефекти L-аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця у сполученні з артеріальною гіпертензією

Г. І. Кочуєв<sup>1</sup>, І. І. Грек<sup>3</sup>, М. М. Кочуєва<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

<sup>3</sup>Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

**Мета дослідження:** аналіз впливу комплексної терапії із застосуванням L-аргініну, убіхінону (коензим Q10), L-карнітину, лікопіну, низки рослинних екстрактів та фолієвої кислоти на функціональний стан ендотелію, толерантність до фізичного навантаження, показники оксидативного стресу, ліпідний обмін та клінічний статус хворих на стабільну стенокардію III функціонального класу (ФК) у коморбідності з артеріальною гіпертензією (АГ) II ступеня, 2 стадії.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 100 хворих на стабільну стенокардію III ФК та АГ II ступеня, 2 стадії віком 55–68 років. Хворі були розподілені на дві групи: 50 пацієнтів 1-ї групи отримували стандартну терапію – блокатор РААС, амлодіпін, бісопролол, ацетилсаліцилову кислоту й аторвастатин; 50 пацієнтів 2-ї групи додатково до стандартної терапії отримували мультикомпонентний засіб комплексної дії, до складу якого входять L-аргінін, убіхінон (коензим Q10), L-карнітин, лікопін, низка рослинних екстрактів та фолієва кислота, в дозі 1 саше на добу.

На початку та наприкінці дослідження оцінювали функції ендотелію, добове моніторування артеріального тиску (АТ), тестування з дозованим фізичним навантаженням, реєстрували тижневу кількість нападів стенокардії та витрату таблеток нітрогліцерину, вивчали параметри оксидативного статусу, проводили оцінку якості життя та статистичне оброблення результатів.

**Результати.** Застосування в якості ад'ювантної терапії засобу комплексної дії, до складу якого входять L-аргінін, убіхінон (коензим Q10), L-карнітин, лікопін, низка рослинних екстрактів та фолієва кислота, продемонструвало зниження рівня показників перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та збільшення рівнів параметрів антиоксидантного захисту. У пацієнтів 2-ї групи зафіксовано статистично значущу позитивну динаміку рівня АТ: медіана добового систолічного АТ (САТ<sub>дб</sub>) зменшилась до 131,78 мм. рт.ст. ( $p < 0,01$ ). Також зареєстровано достовірне зниження медіан як денних, так і нічних САТ та діастолічного АТ (ДАТ) ( $p < 0,01$ ).

На тлі застосування мультикомпонентного засобу комплексної дії відбулося достовірне зниження рівнів загального холестерину (ЗХС) на 14,5%, ЗТГ на 10,37% і ХС ліпопротеїдів низької щільності на 12,5%. Також відбулося підвищення рівня ХС ліпопротеїдів високої щільності на 6,48% ( $p < 0,05$  для всіх показників).

Пацієнти 2-ї групи продемонстрували достовірне підвищення толерантності до фізичного навантаження: збільшення подвійного добутку на 21,4% та загального обсягу виконаної роботи на 78,4% порівняно з вихідними значеннями ( $p < 0,05$  для обох показників). Через 2 міс лікування різниця між групами за показником зменшення тижневої кількості нападів стенокардії була статистично значуща ( $p < 0,05$ ). Ця позитивна динаміка супроводжувалася зменшенням медіани тижневого споживання нітрогліцерину у 2-й групі з 5,4 до 3,0 ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів 2-ї групи через 2 міс спостереження визначено статистично достовірне покращання показників якості життя за «Сіетльським опитувальником стенокардії» ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Хоча усім учасникам дослідження призначали ідентичну стандартну гіпотензивну та ліпідознижувальну терапію, ад'ювантне застосування мультикомпонентного засобу комплексної дії, до складу якого входять L-аргінін, убіхінон (коензим Q10), L-карнітин, лікопін, низка рослинних екстрактів та фолієва кислота, протягом 2 міс продемонструвало зменшення впливу оксидативного стресу з паралельним відновленням антиоксидантних механізмів, покращання судинної реактивності у пацієнтів та добового контролю артеріального тиску, сприяло корекції ліпідного профілю з підвищенням толерантності до фізичного навантаження та, як результат вищезазначених ефектів, мало суттєвий позитивний вплив на якість життя пацієнтів.

**Ключові слова:** ендотелій, вазодилатація, ліпіди, артеріальний тиск, оксидативний стрес, якість життя.

## Clinical, metabolic and neurohumoral effects of L-arginine in patients with coronary heart disease in combination with arterial hypertension

H. I. Kochuiev, I. I. Hrek, M. M. Kochuieva

**The objective:** to analyze the impact of complex therapy using L-arginine, ubiquinone (coenzyme Q10), L-carnitine, lycopene, plant extracts and folic acid on the functional state of the endothelium, tolerance to physical activity, indicators of oxidative stress, lipid metabolism and clinical status patients with stable angina pectoris of the III functional class (FC) in comorbidity with arterial hypertension (AH) of the II grade, stage 2.

**Materials and methods.** 100 patients with stable angina pectoris III FC and AH II grade, stage 2 aged 55–68 years participated in the study. The patients were divided into two groups: 50 patients of the 1st group received standard therapy – RAAS blocker, amlodipine, bisoprolol, acetylsalicylic acid and atorvastatin; 50 patients of the 2nd group in addition to standard therapy received a multi-component product of complex action, which includes L-arginine, ubiquinone (coenzyme Q10), L-carnitine, lycopene, a number of plant extracts and folic acid, in a dose of 1 sachet per day.

At the beginning and at the end of the study endothelial functions were assessed, daily blood pressure (BP) was monitored, physical exercise testing was performed, the weekly number of angina attacks and nitroglycerin tablet taking were recorded, oxidative status parameters were studied, quality of life was assessed, and the results were statistically processed.

**Results.** The use of complex action preparation, which includes L-arginine, ubiquinone (coenzyme Q10), L-carnitine, lycopene, plant extracts and folic acid, as adjuvant therapy demonstrated a decrease in the level of indicators of lipid peroxidation (LPO) and an increase levels of antioxidant protection parameters. In the patients of the 2nd group a statistically significant positive dynamics of the blood pressure level was found: the median of daily systolic blood pressure (SBP) decreased to 131.78 mm (p<0.01). A significant decrease in median daytime and nighttime SBP and diastolic blood pressure (DBP) was also determined (p<0.01). The use of a multicomponent preparation of complex action led to a significant decreased of total cholesterol (CHL) by 14.5%, TG by 10.37% and low-density lipoprotein cholesterol by 12.5%. There was also an increased level of high-density lipoprotein cholesterol by 6.48% (p<0.05 for all indicators).

The patients of the 2nd group demonstrated a significant increase in tolerance to physical excesses: an increase in the double product by 21.4% and the total amount of the done work by 78.4% compared to the initial values (p<0.05 for both indicators). After 2 months of treatment the difference between the groups in terms of the decrease in the weekly number of angina attacks was statistically significant (p<0.05). This positive trend was accompanied by a decrease in the median number of nitroglycerin tablets taken per week in the 2nd group from 5.4 to 3.0 (p<0.05). In the patients of the 2nd group after 2 months of observation a statistically significant improvement in quality of life indicators according to the "Seattle Angina Questionnaire" was determined (p<0.05).

**Conclusions.** Although all study participants received identical standard antihypertensive and lipid-lowering therapy, adjuvant use of a multicomponent complex of L-arginine, ubiquinone (coenzyme Q10), L-carnitine, lycopene, plant extracts, and folic acid for 2 months demonstrated a reduction in the impact of oxidative stress with parallel restoration of antioxidant mechanisms, improvement in vascular reactivity in patients and daily control of blood pressure, contributed to the correction of the lipid profile with increased tolerance to physical exercise and, as a result of the above-mentioned effects, had a significant positive impact on the quality of life of patients.

**Keywords:** endothelium, vasodilatation, lipids, blood pressure, oxidative stress, quality of life.

За оцінками експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною смерті у більшості країн світу, зокрема і в Україні, та становлять 64,3%. У структурі поширеності хвороб системи кровообігу в Україні перше місце посідає артеріальна гіпертензія (АГ) – 47,2%, друге – ішемічна хвороба серця (ІХС) – 34,5% [1].

ССЗ мають багатофакторну етіологію, патогенетично пов'язані між собою та характеризуються чисельними порушеннями, такими, як атерогенні розлади в ліпідному обміні, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес (ОС), метаболічні розлади, нейрогуморальний дисбаланс, активізація прозапальних чинників та іншими [2, 3].

Ендотелій судин сьогодні розглядають як активний ендокринний орган. Він синтезує субстанції, що важливі для контролю згортання крові, регуляції судинного тонуусу й артеріального тиску (АТ), фільтраційної функції нирок, скоротливої активності серця, метаболічного забезпечення мозку. Експериментальні та клінічні дослідження останніх десятиліть свідчать про важливу роль ендотеліальної дисфункції в розвитку атеросклерозу та ІХС, що виникає на його основі [4, 5]. Основною речовиною, що продукує ендотелій, є природний вазодилататор – оксид азоту (NO), який знижує адгезію формених елементів крові до судинної стінки, пригнічує проліферацію гладком'язових клітин судин і перешкоджає виділенню тканинних чинників, що підвищують ймовірність тромбоутворення [6].

Один із найважливіших моментів, що лежать в основі активації ендотелію і переходу його з неактивного стану у функціонально активний, – зменшення утворення NO. Зниження активності NO може бути пов'язане з різними факторами:

- зменшенням утворення eNOS;
- нестачею в організмі субстрату (L-аргініну) або ко-факторів;
- порушенням активації eNOS;
- збільшенням швидкості деградації NO.

При цьому останні дві причини можуть бути пов'язані з утворенням вільних радикалів.

Окислені ліпіди при атеросклеротичному ураженні атакують інтиму судин і призводять до вивільнення фосфоліпідів, що своєю чергою активує ендотеліальні клітини. Збільшується вироблення адгезивних білків: міжклітинного адгезивного протеїну, судинного адгезивного протеїну, відбувається прикріплення до ендотеліальної поверхні моноцитів. Цитотоксичний ефект, що чиниться на ендотелій, спричинює посилення його прозапальної активності. Виникаюча дисфункція ендотелію призводить до агрегації тромбоцитів, вироблення металопротеаз і сприяє тромбоутворенню [7]. Підвищення продукції вільних радикалів лежить в основі запальних процесів за участю ендотелію. Гіперхолестеринемія, гіпертонія, цукровий діабет – процеси, що здатні запускати хронічну дисрегуляцію продукції NO і вільних радикалів, відіграють важливу роль в атерогенезі. Тривалий та/або повторний вплив чинників ризику розвитку ССЗ може зрештою не просто спричинити дисфункцію ендотелію, а й сприяти тому, що ендотеліальні клітини втрачають свою цілісність і потрапляють у кровотік.

Поряд з традиційними препаратами що застосовуються в лікуванні хворих на хронічний коронарний синдром (ХКС), які мають гемодинамічну та/або прогноз-модифікуючу дію (β-адреноблокатори, нітрати, антагоністи Ca, статини, антиагреганти, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту), значну зацікавленість науковців та практикуючих лікарів викликають фармакологічні агенти, які спроможні оптимізувати метаболічні процеси в кардіоміоцитах в умовах ішемії, підвищити антиоксидантний захист [8, 9]. Пригнічення активності вільнорадикальних процесів, корекція ліпідного спектра крові і відновлення функціональної активності ендотелію судин є важливими чинниками в лікуванні хворих на ІХС та АГ.

В якості мультикомпонентного засобу комплексної дії певну зацікавленість викликає препарат Соларгін Q10,

до складу якого входять L-аргінін, убіхінон (коензим Q10), L-карнітин, потужний антиоксидант лікопін, низка рослинних екстрактів та 100 мкг фолієвої кислоти. Ефективність компонентів Соларгін Q10 вивчали в чисельних наукових дослідженнях у хворих на АГ, хронічну серцеву недостатність, стабільну стенокардію, в яких доведений їх позитивний вплив на функціональний стан ендотелію АГ, оксидативний статус та клінічний перебіг захворювань [10, 11]. Однак вплив одночасного застосування всіх цих речовин, яким притаманий певний синергізм дії, у пацієнтів з коморбідністю стабільної стенокардії та АГ остаточно не визначений.

**Мета дослідження:** вивчення впливу комплексної терапії із застосуванням препарату Соларгін Q10 на функціональний стан ендотелію, толерантність до фізичного навантаження (ФН), показники ОС, ліпідний обмін та клінічний статус хворих на стабільну стенокардію III функціонального класу (ФК) у сполученні з АГ II ступеня, 2 стадії.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 100 хворих на стабільну стенокардію III ФК та АГ II ступеня, 2 стадії віком від 55 до 68 років, з них 69 (69%) чоловіків та 31 (31%) жінка. Медіана тривалості анамнезу ХКС становила 5,2 року (LQ=3,1; HQ=7,5), АГ – 7,8 року (LQ=4,9; HQ=9,1). Дослідження проводили як просте відкрите порівняльне в паралельних групах.

*Критерії включення у дослідження:*

- наявність підтверженого діагнозу стенокардії напруження III ФК у сполученні з АГ II ступеня, 2 стадії,
- відсутність серцево-судинних подій в анамнезі,
- збережена функція нирок (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) >60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>),
- добровільна письмова інформована згода на участь у дослідженні.

*Критерії виключення:*

- наявність симптоматичного генезу АГ,
- знижена функція нирок (рШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>),
- вагітність,
- лактація,
- наявність психічних захворювань,
- наявність гострих інфекційних захворювань,
- наявність онкологічної патології.

Усі хворі перед початком дослідження проходили загальноклінічне обстеження з трикратним вимірюванням офісного АТ, електрокардіографію, ультразвукове дослідження серця, а також лабораторне обстеження з визначенням рівнів ліпідів крові, креатиніну і розрахунком ШКФ.

Пацієнти, включені у дослідження, були розподілені на дві групи, що співставні за віком, статтю та клінічним статусом:

- 1-а група (50 пацієнтів) отримувала стандартизовану терапію – блокатор РААС (периндоприл 5–10 мг/добу або валсартан 80–120 мг/добу), амлодіпін 5–10 мг на добу, бісопролол 5–10 мг/добу,

ацетилсаліцилову кислоту 75 мг/добу і аторвастатин 20 мг/добу, яка була призначена або відкоригована за 3 міс до початку дослідження;

- 2-а група (50 пацієнтів) додатково до описаної терапії з початку періоду спостереження отримувала препарат Соларгін Q10 у дозі 1 саше на добу.

Дослідження судинно-рухової функції ендотелію проводили шляхом визначення динаміки кровотоку плечові артерії при реактивній гіперемії. Оцінювання проводили на ультразвуковому діагностичному комплексі «Vivid-3» (General Electric, США) лінійним детектором 7,5 МГц за методикою, описаною D. Celermajer [12].

Вранці натщесерце за кімнатної температури хворим проведено сканування плечової артерії з визначенням основного діаметра плечової артерії (ДПА<sub>1</sub>). Реактивна гіперемія досягалась шляхом надуття накладенної на плече пневматичної манжети до 200 мм рт.ст. на 5 хв. Усі вимірювання проводили в діастолу. Діаметр плечової артерії вимірювали через 80 с після здавлювання (ДПА<sub>2</sub>). Про збережену функцію ендотелію свідчить розширення плечової артерії на 10% і більше, ендотеліальна дисфункція – менш ніж на 10%.

Визначали також об'ємну швидкість кровотоку (мл/хв), або індекс пікового кровотоку (ІПК). Кровотік вимірювали у спокої та одразу після зняття манжети як середнє значення у трьох серцевих циклах (за винятком першого циклу). Індекс пікового кровотоку у ранній постішемійний період розраховували як інтеграл швидкості кровотоку, помножений на площину поперечного розміру судини.

Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили за допомогою апарату HEACO АВРМ 50. Аналізували добовий систолічний (САТдб) і діастолічний (ДАТдб) АТ, денний АТ (з 7:00 до 22:00) та нічний АТ (з 22:00 до 7:00). Реєстрація АТ проводилась вдень кожні 15–30 хв, вночі – кожні 30 хв. Також визначали добовий індекс (ДІ) – ступінь нічного зниження АТ, який становить різницю між середніми денними і нічними значеннями АТ у відсотках від денної середньої величини. За оптимальне зниження нічного АТ приймали рівень 10–20% від денних показників. Відповідно до значень ДІ хворих розподіляли на такі варіанти добового профілю АТ:

- «dippers» – з оптимальним зниженням нічного АТ (на 10–20%),
- «non-dippers» – з недостатнім зниженням рівня вночі (<10%),
- «over-dippers» – з підвищеним ступенем зниження нічного АТ (>20%),
- «night-peakers» – зі стійким підвищенням АТ вночі (<0%).

Усім пацієнтам проводили пробу з дозованим ФН на велоергометрі Ergoselect 4 (Ergoline GmbH, Німеччина) за методикою безперервного, ступінчасто зростаючого навантаження, починаючи з потужності 25 Вт та збільшуючи її на 25 Вт кожні 3 хв за швидкості педалювання 60 обертів за 1 хв. Пробу здійснювали до досягнення субмаксимальної частоти серцевих скорочень або до появи клінічних (напад стенокардії) або ЕКГ-ознак ішемії міокарда.

До початку дослідження та протягом останнього тижня дослідження реєстрували тижневу кількість на-

падів стенокардії та витрату таблеток нітрогліцерину пацієнтами.

Вивчення оксидативного статусу хворих вивчали шляхом спектрофотометрії сироватки крові. Стан системи ОС – антиоксидантний захист (АОЗ) та перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) визначали за рівнями дієвих кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА), сумарних метаболітів азоту (sMNO), активності каталази (КАТ), супероксиддисмутази (СОД) та загальної антиоксидантної активності (ЗААК) сироватки крові.

Для оцінки якості життя пацієнтів використовували «Сіетлський опитувальник стенокардії» (Seattle Angina Questionnaire) [13, 14]. Опитувальник складається з 19 питань щодо стану пацієнта, які поділяються на 5 шкал, що оцінюють найбільш важливі аспекти ІХС:

- обмеження ФН PL (Physical limitation);
- стабільність стенокардії AS (Angina stability);
- частота нападів AF (Angina frequency);
- задоволеність лікуванням TS (Treatment satisfaction);
- ставлення до хвороби DP (Disease perception).

Кожна з п'яти розглянутих шкал вимірюється у відсотках, причому 0% відповідає найгіршому значенню, а 100% – найкращому. Опитувальник пацієнти заповнювали самостійно.

Статистичне оброблення даних проводили з використанням пакету програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows Версії 6.0. На першому етапі проводили розрахунки результатів дескриптивної (описової) статистики для показників, вимірюваних за кількісною шкалою. Оскільки розподіл кількісних показників у дослідженні відрізнявся від нормального (критерій Манна–Уїтні), то використовували медіану (Me), верхній (HQ) та нижній (LQ) квартилі і дані розмаху значень вибірки – min і max.

Для порівняльного аналізу груп використовували непараметричний статистичний критерій U-критерій Манна–Уїтні. Для визначення статистичної достовірності отриманих результатів приймали рівень значущості  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Застосування в якості ад'ювантної терапії комплексного препарату Соларгін Q10 сприяло зрівноваженню процесів у системі ОС-АОЗ (табл. 1). Зокрема відбулося достовірне зниження рівня факторів ОС –

МДА та ДК на 25,53% та 22,08% відповідно, порівняно з початком дослідження ( $p < 0,05$ ). На фоні зменшення оксидативних процесів відбувалась поступова нормалізація системи АОЗ: рівні СОД, КАТ та ЗААК зросли на 8,94%, 21,81% та 9,29% відповідно та статистично відрізнялись від таких як на початку дослідження, так і порівняно з 1-ю групою ( $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що у групі Соларгін Q10 визначалося збільшення показника sMNO, який продемонстрував зростання на 31,82% ( $p < 0,05$ ), що опосередковано може свідчити і про відновлення рівня NO. У нормально функціонуючому ендотелії NO постійно вивільняється для підтримання кровоносних судин у стані дилатації та забезпечення неадгезивності ендотелію. При впливі різних пошкоджувальних чинників (механічних, інфекційних, обмінних, імунотоксичних тощо) здатність ендотеліальних клітин вивільняти релаксуювальні фактори зменшується, тоді як утворення судинозвужувальних факторів зберігається або збільшується [15–17]. Ще більш помітно концентрація метаболітів NO у сироватці крові знижується при ІХС. При цьому зі збільшенням тяжкості клінічних проявів захворювання зменшується і рівень нітроксидпродукувальної функції. У пацієнтів з ІХС також однією з головних причин зменшення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) є гіперхолестеринемія, оскільки прискорює апоптоз ендотеліоцитів і знижує синтез NO в ендотелії [18].

Надмірний окислювальний стрес в ендотелії насамперед впливає на вироблення NO як шляхом прямого перетворення супероксидного аніону та NO на пероксинітрит, так і через окиснення необхідних кофакторів eNOS, таких як L-аргінін. Також відомо, що посилення продукції та вивільнення NO, спричинене L-аргініном, може фактично сповільнювати ПОЛ, діючи як внутрішньоклітинна «пастка» для кисневих радикалів, сприяючи покращанню ендотеліальної функції пацієнтів із гіперхолестеринемією [19, 20].

Прогресування ІХС і розвиток стенокардії високіх ФК супроводжується дисбалансом у системі вазодилатуючих і вазоконстрикторних ендотеліальних чинників, які визначають тонус гладком'язових клітин судин і відіграють важливу роль у формуванні її клінічного перебігу [5, 21, 22].

Результати дослідження свідчать, що у пацієнтів, які додатково отримували Соларгін Q10, спостерігалось достовірне покращення ЕЗВД щодо групи без

Таблиця 1

Параметри системи ПОЛ та АОС у групах порівняння протягом спостереження, Me (LQ25; HQ75)

Показник	1-а група, n=50		2-а група (+ Соларгін Q10), n=50	
	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс
МДА, мкмоль/л	5,1 (3,9; 5,81)	4,97 (3,85; 5,73)*	5,21 (3,88; 5,91)#	3,88 (3,27; 5,02)**
ДК, мкмоль/л	28,1 (23,88; 33,1)	27,6 (22,92; 21,35)*	28,4 (23,9; 35,5)#	22,13 (17,53; 25,21)**
sMNO, мкмоль/л	29,77 (25,12; 39,1)	30,89 (27,76; 33,2)*	30,2 (25,45; 38,5)#	39,81 (35,1; 44,72)**
СОД, ум.од/л	4,18 (3,88; 4,66)	4,26 (3,71; 4,51)*	4,14 (3,71; 4,62)#	4,51 (4,25; 5,18)**
КАТ, ум.од/л	3,15 (2,87; 3,71)	3,17 (2,76; 3,78)*	3,21 (2,9; 3,76)#	3,91 (3,12; 4,59)**
ЗААК, %	76,2 (69,16; 83,42)	77,1 (70,32; 83,9)*	75,3 (68,73; 84,27)#	82,3 (76,7; 85,57)**

Примітки: # – достовірне відмінність у групі порівняно з початковим рівнем, \* – достовірне відмінність показника між групами ( $p < 0,05$ ).

Динаміка показників судинної реактивності пацієнтів протягом дослідження, Ме (LQ25; HQ75)

Показник	1-а група, n=50		2-а група (+ Соларгін Q10), n=50	
	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс
ДПА1, мм	4,2 (4,15; 4,49)	4,25 (4,05; 4,47)	4,28 (4,15; 4,55)	4,27 (4,08; 4,4)
ДПА2, мм	4,59 (4,39; 4,8)	4,62* (4,44; 4,91)	4,6* (4,38; 4,89)	4,74** (4,49; 5,03)
ЕЗВД, %	8,02 (7,89; 8,27)	8,89* (8,65; 9,27)	7,77* (8,11; 8,73)	9,83** (9,54; 9,96)
ІПК, мл/хв	473,3* (451,55; 482,5)	499,2** (468,7; 513,6)	471,8* (449,61; 490,72)	531,23** (517,3; 559,43)

Примітки: # – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем, \* – достовірна відмінність показника між групами (p<0,05).

ад'ювантної терапії. Синергічна дія L-аргініну, коензиму Q10 та L-карнітину, які мають доведений позитивний вплив на судинний ендотелій [19, 23–25], дозволила досягти показників ЕЗВД на 13,25% більше щодо групи порівняння (p<0,01) (табл. 2, рис. 1).

Аналіз показників добового моніторингування АТ у пацієнтів з АГ груп дослідження продемонстрував, що в 1-й групі через 2 міс терапії достовірної динаміки медіани середньодобового систолічного та діастолічного АТ, а також медіан нічного та денного АТ не відзначалось. У 2-й групі хворих, які додатково приймали Соларгін Q10, відбулась статистично значуща позитивна динаміка рівня АТ: через 2 міс медіана САТдб зменшилась з 142,59 мм рт.ст. (LQ=138,54; HQ=145,91) до 131,78 мм рт.ст. (LQ=127,32; HQ=135,25) (p<0,01). Також зафіксовано достовірне зниження медіан як денних, так і нічних САТ та ДАТ (p<0,01 для всіх показників).

Позитивна динаміка рівня АТ у пацієнтів, які приймали Соларгін Q10, може пояснюватися покращенням здатності судин до вазодилатації за рахунок позитивного впливу L-аргініну на функціональний стан ендотелію та антиоксидантними ефектами компонентів препарату (коензиму Q10, лікопіну, рослинних екстрактів), що зменшує руйнування NO та покращує його біодоступність. Детальна характеристика показ-

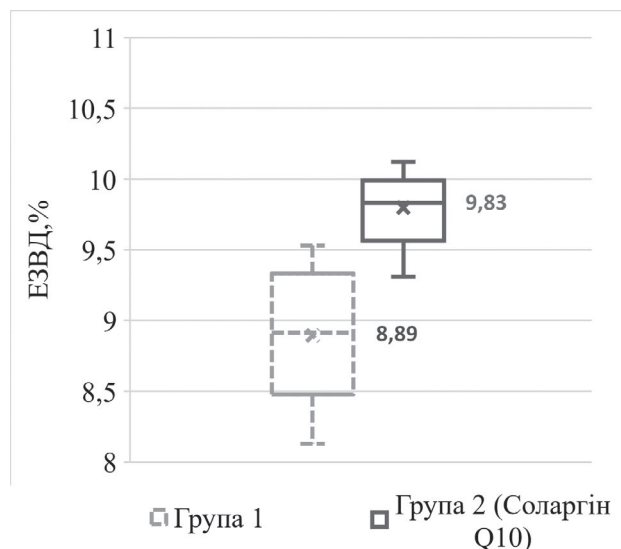


Рис. 1. Порівняння судинної реактивності у групах пацієнтів по завершенню дослідження, Ме (LQ25 ; HQ75) (p<0,01)

Показники добового моніторингування АТ в обстежених пацієнтів у динаміці терапії (Ме, LQ, HQ)

Показник	1-а група, n=50		2-а група (+Соларгін Q10) , n=50	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
САТдб., мм рт. ст.	142,31 (139,18; 146,37)	139,83* (135,76 141,31)	142,59# (138,54; 145,91)	131,78** (127,32; 135,25)
ДАТдб., мм рт. ст.	86,25 (83,21; 88,47)	84,35* (82,31; 86,24)	87,15* (84,01; 88,92)	81,26##* (78,14; 84,23)
САТд., мм рт. ст.	144,79 (142,74; 146,92)	142,64* (140,85; 143,8)	145,13# (141,71; 146,49)	134,0** (132,46; 137,36)
ДАТд., мм рт. ст.	87,43 (84,82; 89,44)	85,15* (82,62; 86,43)	88,43* (85,67; 89,75)	77,6** (76,85; 83,74)
САТн., мм рт. ст.	138,52 (134,63; 139,95)	136,25* (134,51; 138,43)	137,68# (135,57; 138,42)	125,36** (123,24; 128,48)
ДАТн., мм рт. ст.	83,21 (79,62; 85,04)	81,37* (79,24; 83,35)	84,96* (82,60; 87,53)	72,24** (71,10; 76,15)

Примітки: дб – добовий індекс, д – денний індекс, н – нічний індекс. # – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем, \* – достовірна відмінність показника між групами (p<0,05).

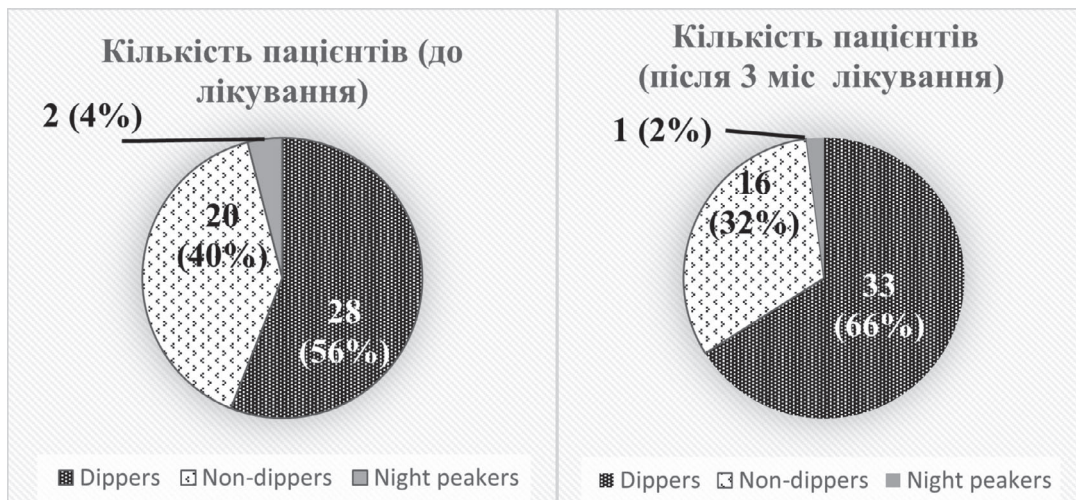


Рис. 2. Добовий профіль артеріального тиску хворих 1-ї групи (стандартна терапія) в динаміці лікування

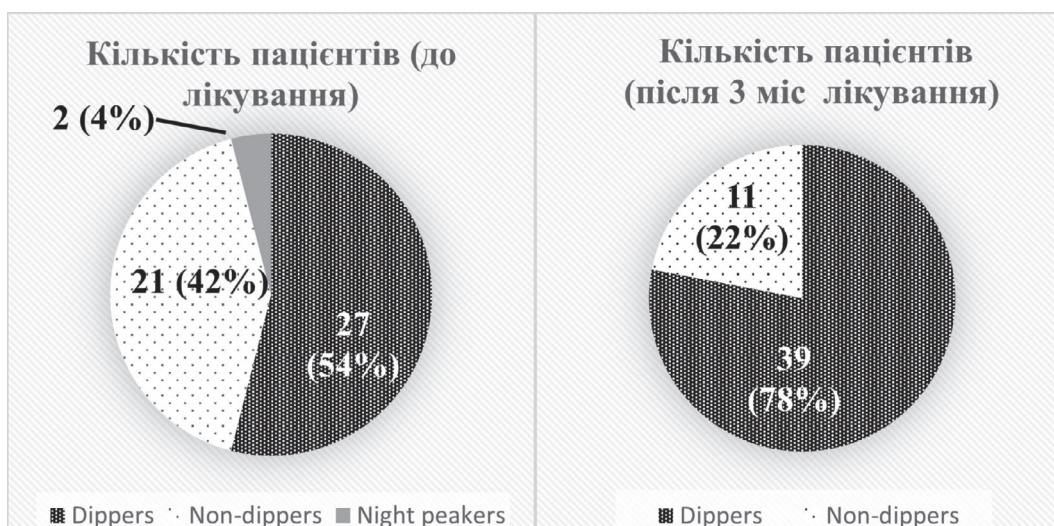


Рис. 3. Добовий профіль артеріального тиску хворих 2-ї групи (стандартна терапія + Соларгін Q10) в динаміці лікування

ників моніторингування АТ в обстежених хворих представлена в табл. 3.

Аналіз добового профіля АТ продемонстрував, що в 1-й групі пацієнтів у процесі терапії його показники не мали достовірної динаміки. Відзначено перехід одного пацієнта з групи «night-peakers» в групу «non-dippers» та п'ятьох пацієнтів з групи «non-dippers» у профіль «dippers». Серед усіх інших пацієнтів змін профілю АТ не відбулося. У 2-й групі на тлі вживання препарату Соларгін Q10 зафіксовано збільшення питомої ваги осіб з профілем АТ «dippers» з 54% на початку дослідження до 78% через 2 міс спостереження, а також зменшення кількості пацієнтів з профілем «non-dippers» з 42% до 22%. У двох пацієнтів профіль АТ «night-peakers» через 2 міс терапії трансформувалася в профіль «non-dippers» (рис. 2, 3).

Отже, можна вважати, що позитивний вплив L-аргініну на показники вазодилатації, який реалізу-

ється через збільшення синтезу NO, та сумарні антиоксидантні ефекти рослинних екстрактів, лікопину та коензиму Q10 [26], які входять до складу препарату Соларгін Q10, не тільки сприяли покращенню контролю АТ у пацієнтів 2-ї групи, а й позитивно впливали на добовий профіль АТ.

Важливим є позитивний вплив терапії із застосуванням Соларгіну Q10 на показники ліпідного спектра крові у пацієнтів 2-ї групи. Слід зауважити, що всі пацієнти груп спостереження отримували статинотерапію (розувастатин 20 мг на добу), яка призначалася або корегувалася щонайменше за 3 міс до початку дослідження, тобто всі пацієнти вже мали повний гіполіпідемічний ефект статину. Якщо у 1-й групі хворих показники ліпідного спектра крові в ході спостереження за 2 міс подальшої статистично значущої динаміки не продемонстрували, то у пацієнтів 2-ї групи на тлі застосування Соларгіну Q10 відбулося достовірне зниження

Динаміка показників ліпідного спектра в обстежених хворих, Ме (LQ25; HQ75)

Показник	1-а група, n=50		2-а група («Соларгін Q10»), n=50	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
ЗХС, ммоль/л	3,95 (3,71; 4,26)	3,82* (3,74; 4,0)	4,10# (3,83; 4,37)	3,58** (3,41; 3,69)
ЗТГ, ммоль/л	1,71 (1,64; 1,92)	1,68 (1,62; 1,75)	1,81# (1,71; 1,98)	1,64# (1,53; 1,72)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,13 (2,09; 2,35)	2,10* (2,05; 2,23)	2,16# (2,10; 2,37)	1,92** (1,83; 2,05)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,09 (0,95; 1,21)	1,10* (0,96; 1,20)	1,08# (1,02; 1,14)	1,15** (1,06; 1,26)

Примітки: # – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем, \* – достовірна відмінність показника між групами (p<0,05).

Таблиця 5

Показники толерантності до фізичного навантаження в обстежених хворих за даними велоергометрії у динаміці лікування, Ме (LQ25, HQ75)

Показник	1-а група, n=50		2-а група (+ Соларгін Q10), n=50	
	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс
ПД	180,3 (LQ=165,4; HQ=190,1)	183,0 (LQ=167,3; HQ=190,5)*	176,5 (LQ=162,4; HQ=189,2)#	214,3 (LQ=207,5; HQ=224,1)*
ЗОВР (кгм)	1270 (LQ=1085; HQ=1330)	1320 (LQ=1290; HQ=1340)*	1250 (LQ=1070; HQ=1320)#	2230 (LQ=1250; HQ=1835)**

Примітки: # – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем, \* – достовірна відмінність показника між групами (p<0,05).

рівнів ЗХС на 14,5%, ЗТГ на 10,37% і ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на 12,5%. Також відбулося підвищення рівня ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) на 6,48% (p<0,05 для всіх показників). Детальна характеристика показників ліпідного обміну в динаміці лікування представлена в табл. 4.

Під час аналізу показників проби з дозованим ФН на велоергометрії виявлено, що до початку дослідження пацієнти обох груп мали позитивний тест (депресію сегмента ST на ЕКГ 1,5–2 мм, типовий ангінозний біль) та відповідали за показниками подвійного добутку (ПД) та загального обсягу виконаної роботи (ЗОВР) III ФК стенокардії. Через 2 міс терапії в 1-й групі зафіксована тенденція до збільшення ЗОВР без статистично значущої різниці з показником до лікування, що може бути пов'язано з ефектами базисних препаратів.

У 2-й групі пацієнтів, які додатково приймали Соларгін Q10, відбулось достовірне підвищення толерантності до ФН, на що вказує збільшення ПД на 21,4% та ЗОВР на 78,4% порівняно з вихідними значеннями (p<0,05 для обох показників). Різниця між групами наприкінці періоду спостереження для ПД та ЗОВР також була статистично значущою (p<0,05) (табл. 5).

Підвищення толерантності до ФН через 2 міс терапії супроводжувалося переходом частини пацієнтів в III в II

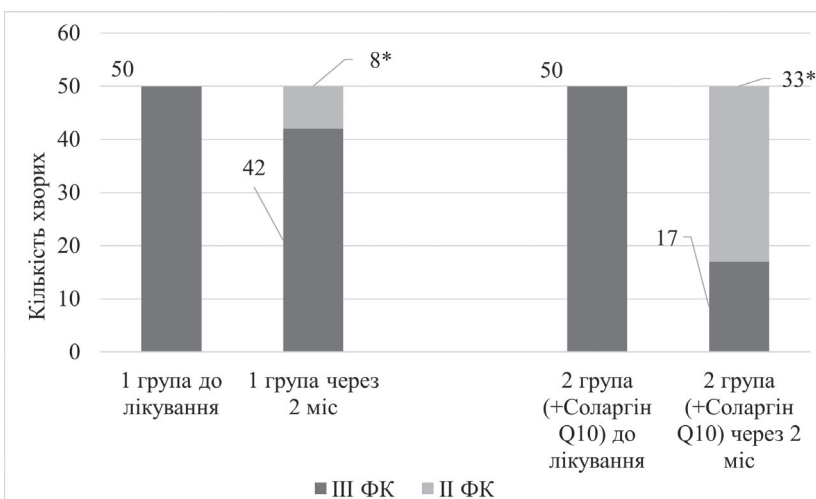


Рис. 4. Розподіл хворих за функціональними класами стабільної стенокардії до і після лікування

ФК стабільної стенокардії: у 1-й групі 8 (16%) осіб, у 2-й групі – 33 (66%) (рис. 4).

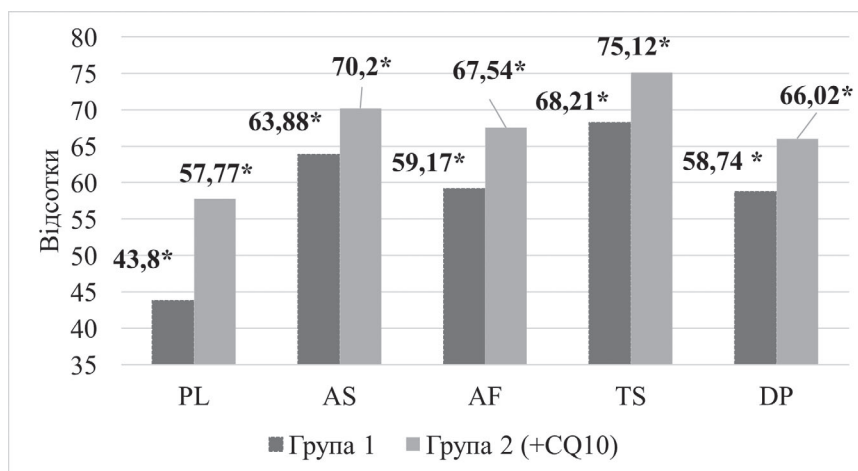
Ефект покращення толерантності до ФН у 2-й групі хворих може бути пов'язаний з комплексним синергічним впливом компонентів Соларгіну Q10 на функціональний стан ендотелію зі збільшенням здатності судин до вазодилатації, зменшенням явищ ОС та покращанням антиоксидантного захисту, позитивним впливом на метаболічні процеси в кардіоміоцитах з покращанням енергетичного обміну в мітохондріях в умовах ішемії.

У ході спостереження за пацієнтами виявлено зменшення тижневої кількості нападів стенокардії:

**Динаміка медіани тижневої кількості нападів стенокардії та прийнятих таблеток нітрогліцерину в обстежених пацієнтів, Ме (LQ25; HQ75)**

Показник	1-а група, n=50		2-а група (+ Соларгін Q10), n=50	
	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс
Кількість нападів стенокардії за тиждень	5,7 (LQ=5,0; HQ=6,8)	4,8 (LQ=4,1; HQ=5,9)*	6,0 (LQ=5,3; HQ=7,2)*	3,2 (LQ=3,0; HQ=3,9)**
Кількість таблеток нітрогліцерину за тиждень	5,2 (LQ=4,7; HQ=6,3)	4,6 (LQ=4,0; HQ=5,3)*	5,4 (LQ=4,8; HQ=6,5)*	3,0 (LQ=2,7; HQ=4,0)**

Примітки: # – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем, \* – достовірна відмінність показника між групами (p<0,05).



**Рис. 5. Показники якості життя у пацієнтів після завершення дослідження** (\* – достовірно значуща відмінність між групами).

у 1-й групі базисної терапії медіана цього показника зменшилась з 5,7 до 4,8, у 2-й групі, пацієнти якої додатково отримували додаткову ад'ювантну терапію із застосуванням препарату Соларгін Q10, – з 6,0 до 3,2. Різниця між групами через 2 міс лікування була статистично значуща (p<0,05).

Зазначена позитивна динаміка супроводжувалася зменшенням медіани тижневого споживання таблеток нітрогліцерину: у 1-й групі – на рівні тенденції, у 2-й групі – достовірно з 5,4 до 3,0 (p<0,05) (табл. 6).

За результатами аналізу «Сієтлського опитувальника стенокардії» серед досліджуваних хворих після 2 міс додаткової терапії Соларгіном Q10 вони мали достовірно вищі бали за показником стабільності стенокардії, відзначали зниження частоти нападів, зростання толерантності до фізичної активності, покращення ставлення до захворювання та призначеного лікування (p<0,05), що свідчить про поліпшення якості життя хворих (рис. 5).

Отже, хоча пацієнти обох груп приймали ідентичну базисну гіпотензивну та ліпідознижувальну терапію, ад'ювантне призначення Соларгіну Q10 протягом 2 міс продемонструвало зменшення впливу ОС з паралельним відновленням антиоксидантних механізмів, покращення судинної реактивності та добового контролю АТ, сприяло корекції ліпідного профілю з підвищенням толерантності до ФН та, як результат вищезазначених ефектів, мало суттєвий позитивний вплив на якість життя пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

1. Застосування двомісячної комплексної терапії із включенням препарату Соларгін Q10 у хворих на стабільну стенокардію та артеріальну гіпертензію (АГ) підвищує ендотеліязалежну вазодилатацію, покращує контроль артеріального тиску (АТ), зменшуючи як систолічний так і діастолічний АТ, та сприяє нормалізації добового профілю АТ.

2. Додавання комплексного препарату Соларгін Q10 в якості ад'ювантної терапії сприяє відновленню антиоксидантних можливостей організму та пригнічує негативний вплив на клітини продуктів перекисного окиснення ліпідів.

3. Використання Соларгіну Q10 збільшує толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів зі стабільною стенокардією та АГ за даними велоергометрії та сприяє переходу стенокардії у більш легкий функціональний клас, зменшує тижневу кількість нападів стенокардії та застосування таблеток нітрогліцерину.

4. Призначення Соларгіну Q10 на тлі базисної терапії хворим на стабільну стенокардію з АГ позитивно впливає на показники ліпідного обміну.

5. За результатами «Сієтлського опитувальника стенокардії», ад'ювантна терапія препаратом Соларгін Q10 сприяє підвищенню якості життя у хворих на стабільну стенокардію з АГ, зменшуючи частоту нападів стенокардії та кількість спожитих таблеток нітрогліцерину, що сприяє покращенню ставлення до захворювання та комплаєнтності пацієнта до терапії.



## Відомості про авторів

**Кочусь Геннадій Іванович** – канд. мед. наук, доц., кафедра загальної практики–сімейної медицини, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Харківський Національний медичний університет; тел.: (050) 303-06-11. *E-mail: docentik1961@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1039-7489

**Грек Іван Ігорович** – канд. мед. наук, доц., кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна; тел.: (066) 065-43-70. *E-mail: i.grek@karazin.ua*

ORCID: 0000-0002-2305-8630

**Кочусь Марина Миколаївна** – д-р мед. наук, проф., кафедра терапії, вік-асоційованих захворювань і діабетології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (098) 781-78-93. *E-mail: kochuevamarina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1516-2155

## Information about authors

**Kochuiev Hennadii I.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of General Practice–Family Medicine, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University; tel.: (050) 303-06-11. *E-mail: docentik1961@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1039-7489

**Hrek Ivan I.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University; tel.: (066) 065-43-70. *E-mail: i.grek@karazin.ua*

ORCID: 0000-0002-2305-8630

**Kochuieva Maryna M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Age-Associated Diseases and Diabetology, Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv; tel.: (098) 781-78-93. *E-mail: kochuevamarina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1516-2155

## ПОСИЛАННЯ

- Kovalenko VM, Kornatskyi VM. State of health of the people of Ukraine. New threats and challenges. Kyiv: DU National Scientific Center «Institute of Cardiology named after Acad. M. D. Strazheska; 2020. 222 p.
- Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, Aldasoro M, Victor VM, Mauricio MD. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:8563845. doi: 10.1155/2019/8563845.
- Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. *Circ Res.* 2021;128(7):847-63. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318082.
- Anikeeva TV. Endothelial dysfunction of vessels in atherosclerotic lesions of extracardial vessels in patients with ischemic heart disease. *Med Persp.* 2010;15(2):40-3.
- Tashchuk VK. Endotheliitis in the pathogenesis of chronic CAD: clinical manifestations and approaches to treatment. *Health Ukr.* 2022;532-533(15-16):34-6.
- Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol.* 2002;90(10):40-8. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02963-6.
- Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;482(3):419-25. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
- Sue-Ling CB, Abel WM, Sue-Ling K. Coenzyme Q10 as Adjunctive Therapy for Cardiovascular Disease and Hypertension: A Systematic Review. *J Nutr.* 2022;152(7):1666-74. doi: 10.1093/jn/nxac079.
- Khaniukov OO, Smolianova OB. The role of carnitine in the regulation of energy metabolism and modulation of the course of cardiovascular diseases and diabetes mellitus. *Arterij Gipertenzija.* 2020;13(2):55-64.
- Tran MT, Mitchell TM, Kennedy DT, Giles JT. Role of coenzyme Q10 in chronic heart failure, angina, and hypertension. *Pharmacotherapy.* 2001;21(7):797-806. doi: 10.1592/phco.21.9.797.34564.
- Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab (Lond).* 2010;(7):30. doi: 10.1186/1743-7075-7-30.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-5. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f.
- Kirtane AJ. The Importance of Listening to Patients: The Seattle Angina Questionnaire. *JAMA Cardiol.* 2018;3(11):1037. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2861.
- Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonnell M, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(2):333-41. doi: 10.1016/0735-1097(94)00397-9.
- Gunawardena T, Merinopoulos I, Wickramarachchi U, Vassiliou V, Eccleshall S. Endothelial Dysfunction and Coronary Vasoreactivity - A Review of the History, Physiology, Diagnostic Techniques, and Clinical Relevance. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17(1):85-100. doi: 10.2174/1573403X16666200618161942.
- Godó S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(9):e108-14. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813.
- Kolesnyk YM, Chekman IS, Mazur IA, Belenichev IF, Gorchakova NO, Nagorna OO. Mechanisms of development of endothelial dysfunction and the search for endothelioprotectors. *J National Acad Sci Ukr.* 2014;20(3):289-99.
- Le Master E, Levitan I. Endothelial stiffening in dyslipidemia. *Aging (Albany NY).* 2019;11(2):299-300. doi: 10.18632/aging.101778.
- Abukhodair AW, Abukhodair W, Alqarni MS. The Effects of L-Arginine in Hypertensive Patients: A Literature Review. *Cureus.* 2021;13(12):e20485. doi: 10.7759/cureus.20485.
- Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307-21. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.
- Tesaro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C, Melino G, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med.* 2017;281(5):471-82. doi: 10.1111/ijom.12605.
- Bockus L, Kim F. Coronary endothelial dysfunction: from pathogenesis to clinical implications. *Open Heart.* 2022;9(2):e002200. doi: 10.1136/openhrt-2022-002200.
- Eelen G, de Zeeuw P, Treps L, Harjes U, Wong BW, Carmeliet P. Endothelial Cell Metabolism. *Physiol Rev.* 2018;98(1):3-58. doi: 10.1152/physrev.00001.2017.
- Wang ZY, Liu YY, Liu GH, Lu HB, Mao CY. L-Carnitine and heart disease. *Life Sci.* 2018;194(1):88-97.
- Gao L, Mao Q, Cao J, Wang Y, Zhou X, Fan L. Effects of coenzyme Q10 on vascular endothelial function in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2012;221(2):311-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.027.
- Zhao D, Liang Y, Dai S, Hou S, Liu Z, Liu M, et al. Dose-Response Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Blood Pressure among Patients with Cardio-metabolic Disorders: A Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)-Assessed Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr.* 2022;13(6):2180-94. doi: 10.1093/advances/nmac100.

Стаття надійшла до редакції 15.01.2024. – Дата першого рішення 19.01.2024. – Стаття подана до друку 23.02.2024