Оценка эффективности применения L-аргинина при легочной артериальной гипертензии различного генеза

Л.Ф. Коноплева[1], Л.В. Кушнир[2]

[1]*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев*
[2]*Александровская клиническая больница, Киев*

В статье показано улучшение некоторых параметров эндотелиальной функции, морфофункционального состояния правого желудочка и теста с 6-минутной ходьбой у 57 больных легочной артериальной гипертензией различного генеза (идиопатическая, посттромбоэмболическая, синдром Эйзенменгера) на фоне комплексной терапии с применением L-аргинина.

Ключевые слова: *легочная артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, гемодинамика, L-аргинин.*

Введение

Болезни сердечно-сосудистой системы продолжают занимать основное место в структуре заболеваемости, смертности, первичной инвалидизации, снижении общей продолжительности и качества жизни пациентов во всем мире (Амосова Е.Н., 2000; Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., 2003; Бабушкина А.В., 2010). Согласно современным представлениям, одну из ведущих ролей в возникновении и прогрессировании ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, легочной гипертензии (ЛГ) играет дисфункция эндотелия (ДЭ) (Celermajer D.S. et al., 1992; Беленков Ю.Н. и соавт., 2001; Зотова И.В. и соавт., 2002; Сторожаков Г.И. и соавт., 2003; Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н., 2004; Волошин П.В. и соавт., 2006; Коноплева Л.Ф., Андреев Е.В., 2010). Среди заболеваний, при которых ДЭ имеет важное патогенетическое значение, наибольшие трудности в лечении представляет ЛГ (Батыралиев Т.А. и соавт., 2007; Ігнатенко Г.А., 2009; McLaughlin V.V. et al., 2009).

Согласно определению Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC, 2009), ЛГ представляет собой гемодинамическое и патофизиологическое состояние, характеризующееся повышением давления в легочной артерии >25 мм рт. ст., по данным катетеризации правых отделов сердца (McLaughlin V.V. et al., 2009; Коноплева Л.Ф., 2011).

В настоящее время описано не менее 100 заболеваний, сопровождающихся повышением давления в легочной артерии (Коноплева Л.Ф., 2011). Клинические состояния с наличием ЛГ классифицируют на 5 групп с выделением разнообразных патологических, патофизиологических, прогностических особенностей и подходов к лечению.

Согласно современной клинической классификации, выделяют:

1. Легочную артериальную гипертензию (ЛАГ).
2. ЛГ, ассоциированную с поражением левых отделов сердца.
3. ЛГ, ассоциированную с заболеваниями легких и/или гипоксией.
4. Хроническую посттромбоэмболическую ЛГ (ПЛГ).
5. ЛГ с неизвестными и/или многофакторными механизмами развития (McLaughlin V.V. et al., 2009).

Каждая из этих групп включает целый ряд заболеваний.

В настоящее время большее внимание уделяют изучению ЛАГ, поскольку именно при ней отмечают наиболее тяжелый прогноз заболевания. Разработка современных подходов к лечению также ориентирована на эту группу больных, что в дальнейшем может апроксимироваться на другие формы ЛГ.

Выделяют ЛГ идиопатическую (ИЛГ), наследственную, связанную с воздействием лекарственных средств, токсинов, с заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ, портальной гипертензией, врожденными пороками сердца, шистосомозом, хронической гемолитической анемией, персистирующую ЛГ новорожденных, а также венооклюзионную болезнь легких и/или гемангиоматоз легочных капилляров.

В свете современных представлений ключевым звеном патогенеза ЛАГ является ДЭ легочных сосудов (European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee, 2003; Зиньковский М.Ф., 2008; Maarsingh H. et al., 2008; Ігнатенко Г.А., 2009; Амосова К.М. та співавт., 2011). Она может быть обусловлена наследственными механизмами и возникать под влиянием факторов внешней среды, изменяющих баланс метаболизма оксида азота (nitric oxide — NO), с одной стороны, и эндотелина и тромбоксана — с другой. Это приводит к нарушениям вазоактивности легочных сосудов и их вазоконстрикции. Одним из основных механизмов патогенеза ЛАГ является повышение концентрации эндотелина и активация рецепторов к нему (McGoon M. et al., 2004; Jachec W. et al., 2008; Ігнатенко Г.А., 2009), другим — нарушение синтеза или доступности NO (Barst R.J. et al., 2002; Буторов В.Г. и соавт., 2004; Jachec W. et al., 2008; Амосова К.М. та співавт., 2011). Указанные нарушения приводят к вазоконстрикции, ремодуляции сосудов и тромбообразованию.

Цель терапии при ДЭ — устранение парадоксальной вазоконстрикции и создание (с помощью повышенной доступности NO в стенке сосудов) защитной среды в отношении факторов, приводящих к ЛАГ. Основной задачей при этом является улучшение доступности эндогенного NO благодаря стимуляции NO-синтетазы или ингибирования его распада (Harrison D.G., 1997; Böger R.H., 2007; Бабушкина А.В., 2010).

Исследований, посвященных применению препаратов, воздействующих на ДЭ при ЛАГ у значительного контингента таких больных, нами не выявлено.

Цель данной работы — оптимизировать лечение больных ЛАГ различного генеза на основании оценки результатов комплексной терапии с применением L-аргинина и ее влияния на показатели функции эндотелия и гемодинамику.

Объект и методы исследования

Продолжительность исследования составила 2 года (март 2010 г. — апрель 2012 г.) с включением 57 больных, 26 из которых страдали синдромом Эйзенменгера (СЭ), 18 — ИЛГ и 13 — ПЛГ. ЛГ III функционального класса (ФК) отмечена у 26, IV ФК — у 31 пациента. Клиническая характеристика участников сопоставлена с данными 10 здоровых лиц (табл. 1).

ИЛГ диагностировали в соответствии с рекомендациями ESC (2009) и консенсуса экспертов Американского общества кардиологов (American College of Cardiology — ACC) и Американской ассоциации сердца (American Heart Association — AHA) (McLaughlin V.V. et al., 2009) на основании клинических данных (одышка, головокружения, обмороки, признаки гипертрофии и перегрузки правых отделов сердца при

электрокардиографии (ЭКГ) и допплер-эхокардиографии (допплер-эхоКГ) (повышение систолического давления в легочной артерии >65 мм рт. ст., соответствующее ЛГ III ФК)) определения уровня сатурации кислорода в капиллярной крови транскутанным методом, а также результатов катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии.

СЭ диагностировали на основании наличия одышки, цианоза (у 100% больных) и перекрестного или право-левого сброса крови через дефект, по данным допплер-эхоКГ, пульсоксиметрии и катетеризации правого желудочка (ПЖ) и легочной артерии.

ПЛГ диагностировали на основании выявления факторов риска (хронический тромбофлебит нижних конечностей, предшествующая иммобилизация и др. (Коноплева Л.Ф., 2009; McLaughlin V.V. et al., 2009), одышки, головокружения, обмороков, признаков перегрузки правых отделов сердца по данным ЭКГ и допплер-эхоКГ, а также магнитно-резонансной томографии с контрастированием сосудов легких и вентрикулоангиографии.

Кроме общеклинических методов исследования, оценивали ЭКГ-показатели гипертрофии и дилатации ПЖ, правого предсердия по стандартным признакам. Уровень сатурации кислорода в крови изучали транскутанным методом на аппарате «Datascope Passport EL» (Германия). Для оценки толерантности к физической нагрузке использовали тест с 6-минутной ходьбой.

Допплер-эхоКГ проводили на аппарате «Aloka SSD-5000 ProSound PHD» (Япония) при помощи датчика с частотой 2,5–4,0 МГц. Оценивали основные показатели морфофункционального состояния ПЖ — переднезадний размер в парастернальном доступе, фракцию его укорочения. Систолическое давление в легочной артерии определяли по величине транстрикуспидального градиента. Для оценки венозного притока к сердцу и преднагрузки ПЖ измеряли диаметр нижней полой вены при спокойном дыхании и на максимальном вдохе с расчетом степени ее спадения в процентах.

ДЭ изучали методом морфологического измерения диаметра плечевой артерии с использованием ультразвукового сканера «Aloka SSD-5000 ProSound PHD» (Япония) линейным датчиком с рабочей частотой 13 МГц (табл. 2). Исследование проводили утром натощак до приема медикаментов в специальном помещении. Измерение диаметра плечевой артерии проводили в конечно-диастолическую фазу кровотока, синхронизованную с ультразвуковым изображением, в момент появления на ЭКГ зубца *R*. Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) определяли на 90-й секунде после 5-минутной компрессии плеча давлением 300 мм рт. ст. методом расчета процента изменения диаметра артерии по сравнению с начальной величиной. Эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) определяли как максимальную величину процента расширения артерии на протяжении 5 мин после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина при поминутной регистрации. Нормой считали постокклюзионное увеличение диаметра сосуда >10% начального и >20% — на фоне действия нитроглицерина (Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А., 1998; Barnes P.J., 2000; Rodriguez-Vita J. et al., 2005).

Всем больным проводили общий анализ крови, мочи, биохимические исследования (уровень глюкозы, общего белка и его фракций, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина в крови, коагулограмма).

В соответствии с рекомендациями ESC (2009) все больные ИЛГ и ПЛГ получали базовую терапию ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа сильденафилом внутрь по 20 мг 3 раза в сутки; 7 больных СЭ — непрямые антикоагулянты (варфарин) с достижением международного нормализованного отношения в пределах 2,0–3,0 ед., остальные — ацетилсалициловую кислоту, дигоксин в дозе 0,25 мг/сут; верошпирон 25 мг/сут и, при необходимости, — петлевые диуретики (фуросемид в дозе 20–40 мг/сут). В дополнение к базовой терапии после получения информированного согласия в порядке обращения в клинику 33 больных получали L-аргинин (Тивортин®, «Юрия-Фарм», Украина) в форме 4,2% раствора внутривенно по 100 мл 1 раз в сутки в течение 6–10 дней с последующим переходом на раствор для перорального применения по 5–10 мл 3 раза в сутки. Остальные 24 участника получали только базовую терапию на протяжении 12 нед.

Все обследования проводили в первые 3 дня и по окончании лечения (спустя 12 нед).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью персонального компьютера с программным обеспечением SPSS 15.0.1 (StatSoft, США) с использованием методов вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

Как видно (см. табл. 2), у больных ЛАГ III и IV ФК отмечены выраженные изменения функции эндотелия сосудов. Установлен достоверно больший исходный диаметр плечевой артерии, а также достоверно более низкий, по сравнению с контрольной группой, процент ЭЗВД и ЭНВД, характеризующих дилатацию сосудов. Начальная скорость кровотока у больных ЛАГ (как III, так и IV ФК) также оказалась ниже, чем у здоровых лиц. Вследствие реактивной гиперемии выявлено значительное снижение процента увеличения ее скорости в обеих группах по сравнению со здоровыми лицами. Параметры ДЭ подтверждают ее патогенетическую роль в развитии ЛАГ и сердечной недостаточности у этой категории пациентов.

Результаты сравнительного исследования состояния эндотелия сосудов и функции ПЖ больных ЛАГ III и IV ФК, получавших дополнительно L-аргинин и только базовую терапию, представлены в табл. 3 и 4. Из приведенных данных видно, что при добавлении к стандартной терапии L-аргинина отмечено отчетливое достоверное улучшение всех изучаемых показателей функции эндотелия. При применении стандартной терапии выявлена положительная динамика только со стороны исходного уровня диаметра плечевой артерии и начальной скорости кровотока. Изменений таких важных показателей, как ЭЗВД и ЭНВД, не отмечено. Выявленные положительные сдвиги со стороны некоторых показателей ДЭ при применении стандартной терапии, возможно, связаны с добавлением в схему лечения сильденафила, который, по данным ряда авторов, обладает положительным эффектом на функцию эндотелия при ЛАГ (Амосова К.М. та співавт., 2011). Изменения функции эндотелия отразились на показателях гемодинамики. Однако в то время как спустя 12 нед стандартной терапии у больных ЛАГ III ФК при снижении систолического давления в легочной артерии ($p<0,05$) отмечена лишь тенденция к улучшению остальных показателей, при дополнительном применении L-аргинина эти изменения были достоверными, что свидетельствует о положительном влиянии комбинированного лечения на гемодинамику.

Больные ЛАГ IV ФК отличаются выраженными склеротическими изменени-

Таблица 1 Клиническая характеристика больных ЛАГ

Показатель	Контрольная группа (n=10)	ИЛГ (n=18)	СЭ (n=26)	ПЛГ (n=13)
Возраст, лет	26±2,8	28,7±3,3	33,5±3,9	37±4,2
Женский пол, n (%)	7 (70,0)	13 (72,2)	16 (61,5)	4 (30,8)
III ФК, n (%)	–	8 (44,4)	12 (46,1)	6 (46,1)
IV ФК, n (%)	–	10 (55,5)	14 (53,8)	7 (53,8)

Таблица 2 Показатели функции эндотелия у больных ЛАГ в зависимости от ФК

Показатель	Контрольная группа (n=10)	ЛАГ III ФК (n=26)	ЛАГ IV ФК (n=31)
Исходный диаметр плечевой артерии, мм	3,6±0,2	4,9±0,7*	5,2±0,4*
ЭЗВД, %	12,1±0,6	7,1±0,4*	6,4±0,2**
ЭНВД, %	13,8±0,7	10,4±0,8*	7,2±0,3*
Начальная скорость кровотока, м/с	0,64±0,002	0,54±0,006*	0,50±0,007*
Увеличение скорости гиперемии, %	150,6±3,2	138,1±1,1*	130,4±1,3*

*p<0,05; **p<0,01 по сравнению с контрольной группой.

ями в сосудах легких, нарастанием сердечной недостаточности и низкой эффективностью проводимой терапии. Прогноз у таких пациентов неблагоприятный (Ігнатенко Г.А., 2009; Коноплева Л.Ф., 2011). Большинство из них являются кандидатами на пересадку легких или комплекса сердце — легкие. Поэтому важен поиск новых возможностей лечения этой категории больных. Показатели функции эндотелия и гемодинамики до и после стандартной терапии и с добавлением L-аргинина у этой группы больных показаны в табл. 4. Как видно из приведенных данных, стандартная терапия у этой категории лиц имела менее выраженный эффект по сравнению с больными ЛАГ III ФК. Ни один показатель, характеризующий ДЭ, выявленную у этих больных, не улучшился достоверно. Это связано с выраженными органическими изменениями сосудов малого круга в этой стадии заболевания (дистрофия, склероз, тромбообразование). У таких больных не удается достичь снижения давления в легочной артерии. В то же время в группе аналогичных больных, получавших, наряду с комплексной терапией, L-аргинин, выявлены положительные результаты по всем исследуемым параметрам (p<0,05). Это подтверждается результатами исследований о возможностях коррекции выраженной ДЭ препаратами, улучшающими функцию эндотелия, к которым относят L-аргинин (Беленков Ю.Н. и соавт., 2001; Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н., 2004; Бабушкина А.В., 2010).

Толерантность к физической нагрузке является интегральным показателем эффективности лечения при сердечно-сосудистых заболеваниях, особенно ЛАГ, при которой пробы с дозированной физической нагрузкой противопоказаны. Результаты теста 6-минутной ходьбы определяют прогноз таких больных (McLaughlin V.V. et al., 2009). Расстояние <400 м, пройденное за 6 мин, связывают с неблагоприятным прогнозом на ближайшее время.

Как видно из табл. 5, в группе лиц, у которых исходно показатель 6-минутной ходьбы составил <400 м, эффект комбинированной терапии с применением L-аргинина оказался недостаточным, что связано с глубокими необратимыми изменениями сосудов. В то же время у больных, исходно преодолевших расстояние ⩾400 м за 6 мин, получены убедительные положительные результаты. До лечения количество таких больных составило 10, после лечения — 20; прирост дистанции ходьбы составил 22,3 м.

NO контролирует разнообразные процессы, такие как активность макрофагов, бронхоконстрикцию, дилатацию легочной артерии. У пациентов с ЛГ наблюдается снижение уровня NO в легких. Одна из причин этого — нарушение метаболизма L-аргинина. Так, у больных ИЛГ отмечают снижение уровня L-аргинина наряду с повышением активности аргиназы. Также нарушенный метаболизм асимметричного диметиларгинина в легких может инициировать, стимулировать или поддерживать течение хронических заболеваний легких, в том числе ЛАГ. Повышенный уровень асимметричного диметиларгинина отмечают у пациентов с ИЛГ, хронической ПЛГ и ЛГ при системном склерозе (Maarsingh H. et al., 2008; Zakrzewicz D., Eickelberg O., 2009). В настоящее время также активно изучается роль NO в патогенезе легочного гипертонического криза.

Многие лекарственные препараты, применяемые в кардиологии, обладают в разной мере нормализующим эффектом в отношении ДЭ (Galle J., Heermeier K., 1999; Амосова Е.Н., 2000; Беленков Ю.Н. и соавт., 2001; Bryan N.S. et al., 2009; Бабушкина А.В., 2010). К ним относят и сильденафил, рекомендованный ESC для лечения больных ЛАГ. По данным Z.K. Dai и соавторов (2006), применение сильденафила у крыс с экспериментальной моделью ЛАГ приводило к повышению сниженной активности кальцийзависимой NO-синтазы на 28-е сутки. У больных ЛАГ II–III ФК выявлено повышение уровня эндотелина-1 и фактора Виллебранда в 9,6 и 10,3 раз соответственно, а также корреляцию их с величиной систолического давления в легочной артерии. Лечение сильденафилом в течение 6 мес привело к достоверному снижению обоих биомаркеров ДЭ, хотя и не к их нормализации (Амосова К.М. та співавт., 2012). Этими же авторами установлено, что у больных ЛАГ терапия сильденафилом не оказывает влияния на уровень активности кальцийнезависимой NO-синтазы, хотя спустя 6 мес лечения отмечено повышение исходно сниженной активности кальцийзависимой NO-синтазы. Это объясняет результаты, полученные нами при применении традиционной терапии.

Напомним, что аргинин — условно незаменимая аминокислота, среднее потребление которой составляет

Таблица 3 **Показатели ДЭ и морфофункционального состояния ПЖ у больных ЛАГ III ФК под влиянием применения L-аргинина**

Показатель	До лечения (n=26)	Без применения L-аргинина (n=11)	С применением L-аргинина (n=15)
Исходный диаметр плечевой артерии, мм	4,9±0,7	4,8±0,4 / 4,6±0,3*	4,9±0,7 / 4,0±0,3**
ЭЗВД, %	7,1±0,4	7,2±0,4 / 8,0±0,4	7,0±0,4 / 10,2±0,3**
ЭНВД, %	10,4±0,8	10,5±0,3 / 11,2±0,2	10,4±0,6 / 13,9±0,4**
Начальная скорость кровотока, м/с	0,54±0,06	0,54±0,05 / 0,58±0,05*	0,55±0,06 / 0,68±0,02**
Конечный диастолический размер, см	36,5±1,16	32,4±0,8 / 30,2±0,5	33,6±0,7 / 30,1±0,4*
Фракция укорочения, %	16,3±4,5	18,3±3,7 / 19,2±3,6	17,8±3,6 / 19,0±3,2*
Спадение нижней полой вены на вдохе, %	14,0±2,4	23,6±2,1 / 24,3±3,0	22,9±3,0 / 25,6±1,4**
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	106,0±4,8	103,4±2,1 / 84,3±4,0*	108,6±4,1 / 82,1±4,0*

В табл. 3 и 4: *p<0,05 в числителе – до, в знаменателе – после лечения; **p<0,05 между группами после лечения.

Таблица 4 **Показатели ДЭ и морфофункционального состояния ПЖ у больных ЛАГ IV ФК под влиянием применения L-аргинина**

Показатель	До лечения (n=31)	Без применения L-аргинина (n=13)	С применением L-аргинина (n=18)
Исходный диаметр плечевой артерии, мм	5,2±0,4	5,0±0,5 / 4,7±0,4	4,8±0,2 / 4,0±0,3**
ЭЗВД, %	6,4±0,2	6,5±0,6 / 7,2±2,5	6,4±0,2 / 9,4±0,4**
ЭНВД, %	7,2±0,3	7,0±0,3 / 7,2±0,4	7,2±0,3 / 10,3±0,2**
Начальная скорость кровотока, м/с	0,50±0,07	0,52±0,07 / 0,55±0,15	0,53±0,06 / 0,62±0,14*
Конечный диастолический размер, см	36,3±1,5	35,8±0,9 / 33,4±1,7	37,6±1,4 / 33,5±0,6**
Фракция укорочения, %	16,2±4,5	16,4±3,6 / 18,0±3,7*	16,3±2,7 / 20,1±1,9**
Спадение нижней полой вены на вдохе, %	14,0±2,4	14,2±1,6 / 16,1±1,8*	14,6±1,8 / 25,6±1,4**
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	104,9±4,7	106,8±4,6 / 96,1±6,6	105,0±3,6 / 83,0±6,2**

Таблица 5 **Динамика толерантности больных ЛАГ к физической нагрузке под влиянием применения L-аргинина по данным теста с 6-минутной ходьбой**

Дистанция 6-минутной ходьбы, м	Контрольная группа (n=10)	Без применения L-аргинина (n=24)		С применением L-аргинина (n=33)		p
		n	%	n	%	
<400	0	14/6	58,3/25	12/9	36,3/27,2	>0,05
⩾400	10 (100%)	10/18	41,7/75	21/24	63,6/72,8	<0,05
Средняя дистанция	607,7±43,5	391,6±50,3*		413,6±49,8**		<0,05

5,4 г/сут. L-Аргинин необходим для синтеза белков и таких биологически важных молекул, как орнитин, пролин, полиамины, креатин, агматин. Однако главная роль аргинина в организме человека состоит в том, что он является субстратом для синтеза NO (Hambrecht R. et al., 2000; McGoon M. et al., 2004; Бабушкина А.В., 2010).

Эндотелийзависимые эффекты L-аргинина включают:

- участие в синтезе NO;
- уменьшение адгезии лейкоцитов к эндотелию;
- уменьшение агрегации тромбоцитов;
- снижение уровня эндотелина в крови;
- повышение эластичности стенок артерий;
- восстановление ЭЗВД (Ячник А.І. та співавт., 2001; Буторов В.Г. и соавт., 2004).

Y. Bai и соавторами (2009) опубликованы результаты метанализа 13 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучен эффект перорального приема L-аргинина в дозе 3–24 г/сут при гиперхолестеринемии, стабильной стенокардии, заболеваниях периферических артерий, хронической сердечной недостаточности с длительностью лечения от 3 дней до 6 мес. Количество участников в каждом исследовании составило 10–36 человек (общее число — 586). Результаты показали, что пероральное применение L-аргинина короткими курсами существенно, по сравнению с плацебо, увеличивает поток-опосредованную вазодилатацию плечевой артерии, что является показателем улучшения функции эндотелия.

Таким образом, полученные нами данные согласуются с результатами экспериментальных исследований и немногочисленным клиническим опытом. Исходя из установленного факта нарушения функции эндотелия при ЛАГ (как главного патогенетического звена данной патологии), применение препаратов, улучшающих эту функцию, является научно оправданным. В результате нашего исследования с дополнительным внутривенным и пероральным применением L-аргинина в комплексной терапии в течение 12 нед показан положительный эффект L-аргинина на ДЭ, имеющую место у этих больных, и улучшение гемодинамики в малом круге кровообращения, что привело к повышению физической работоспособности больных по данным теста с 6-минутной ходьбой.

Выводы

1. У больных ЛАГ различного генеза (ИЛГ, СЭ, ПЛГ) имеют место выраженные нарушения функции эндотелия.

2. Степень выраженности ДЭ коррелирует с ФК заболевания.

3. Включение в комплексную терапию ЛАГ L-аргинина в течение 12 нед достоверно улучшает показатели функции эндотелия.

4. Наряду с улучшением функции эндотелия отмечена отчетливая положительная динамика показателей гемодинамики (снижение систолического давления в легочной артерии, улучшение функции ПЖ по данным фракции его укорочения и спадения нижней полой вены на вдохе).

5. Результаты теста с 6-минутной ходьбой являются объективным показателем функционального состояния больных ЛАГ. При комплексном лечении с применением L-аргинина удалось увеличить пройденное ими расстояние на 22,3 м по сравнению с теми, кто не применял данный препарат.

Список использованной литературы

Амосова Е.Н. (2000) Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Укр. кардиол. журн., 3: 85–92.

Амосова К.М., Конопльова Л.Ф., Задоріна О.В. та ін. (2011) Вплив терапії силденафілом на стан NO-системи еритроцитів та рівень ендотеліну-1 у хворих з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією. Серце і судини, 1: 36–40.

Амосова К.М., Конопльова Л.Ф., Кричинська І.В. (2012) Порівняльна оцінка впливу довготривалого лікування силденафілом хворих з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією та синдромом Ейзенменгера на толерантність до фізичного навантаження, дані пульсометрії, стан ендотеліальної функції і NO-системи еритроцитів. Серце і судини, 3: 72–80.

Бабушкина А.В. (2010) Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией. Укр. мед. часопис, 1(75): 24–30 (http://www.umj.com.ua/article/2964).

Батыралиев Т.А., Махмутходжаев С.А., Патарая С.А. и др. (2007) Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть IX. Традиционная терапия при первичной легочной гипертензии. Кардиология, 47(4): 74–82.

Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. (2001) Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Кардиология, 41(5): 100–104.

Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. (2004) Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии. Методы коррекции. Фармотека, 6(84): 62–72.

Буторов В.Г., Вербицкий О.Н., Буторов С.И. (2004) Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: новый подход к лечению вторичной легочной гипертензии. Тер. архив, 6: 84–87.

Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. (2006) Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. Харьков, 92 с.

Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. (1998) Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология, 38(9): 68–80.

Зиньковский М.Ф. (2008) Оксид азота и легочная гипертензия. Здоровье Украины, 13–14: 62.

Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. (2002) Синтез оксид азота и развитие атеросклероза. Кардиология, 4: 58–67.

Ігнатенко Г.А. (2009) Первинна легенева гіпертензія. Каштан, Донецьк, 536 с.

Коноплева Л.Ф. (2009) Тромбоэмболия легочной артерии: диагностика и лечение в свете Рекомендаций Европейского общества кардиологов. Здоров'я України, 4: 5–58.

Коноплева Л.Ф. (2011) Легочная гипертензия. Therapia, 12: 15–24.

Коноплева Л.Ф., Андреев Е.В. (2010) L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются. Therpia, 10(51): 64– 68.

Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. (2003) Эндотелиальная дисфункция. Кровообіг та гемостаз, 2: 4–15.

Маржнов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В. (2005) Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения. Рос. кардиол. журн, 4: 94–99.

Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. (2003)Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертонии у пациентов пожилого возраста. Клин. геронтол., 9(1): 23–28.

Ячник А.І., Амалян В.А., Алдакімов Д.Г. (2001) Особливості розвитку і підходи до терапії у хворих з хронічним легеневим серцем. Укр. тер. журн., 2: 24–26.

Bai Y., Sun L., Yang T. et al. (2009) Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr., 89(1): 77–84.

Barnes P.J. (2000) Chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med., 343(4): 269–280.

Barst R.J., Rich S., Widlitz A. et al. (2002) Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. Chest, 121(6): 1860–1868.

Böger R.H. (2007) The pharmacodynamics of L-arginine. J. Nutr., 137(6 Suppl. 2): 1650S–1655S.

Bryan N.S., Bian K., Murad F. (2009) Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. Front. Biosci., 14: 1–18.

Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet, 340(8828): 1111–1115.

Dai Z.K., Tan M.S., Chai C.Y. et al. (2006) Effects of sildenafil on pulmonary hypertension and levels of ET-1, eNOS, and cGMP in aorta-banded rats. Exp. Biol. Med. (Maywood), 231(6): 942–947.

European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee (2003) 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens., 21(6): 1011–1053.

Galle J., Heermeier K. (1999) Angiotensin II and oxidized LDL: an unholy alliance creating oxidative stress. Nephrol. Dial. Transplant., 14(11): 2585–2589.

Hambrecht R., Hilbrich L., Erbs S. et al. (2000) Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. J. Am. Coll. Cardiol., 35(3): 706–713.

Harrison D.G. (1997) Endothelial function and oxidant stress. Clin. Cardiol., 20(11 Suppl. 2): II–11–7.

Jachec W., Foremny A., Domal-Kwiatkowska D. et al. (2008) Expression of TGF-beta1 and its receptor genes (TbetaR I, TbetaR II, and TbetaR III-betaglycan) in peripheral blood leucocytes in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger's syndrome. Int. J. Mol. Med., 21(1): 99–107.

Maarsingh H., Pera T., Meurs H. (2008) Arginase and pulmonary diseases. Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 378(2): 171–184.

McGoon M., Gutterman D., Steen V. et al.; American College of Chest Physicians (2004) Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest, 126(1 Suppl.): 14S–34S.

McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al.; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; Pulmonary Hypertension Association (2009) ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J. Am. Coll. Cardiol., 53(17): 1573–1619.

Rodriguez-Vita J., Ruiz-Ortega M., Rupérez M. et al. (2005) Endothelin-1, via ETA receptor and independently of transforming growth factor-beta, increases the connective tissue growth factor in vascular smooth muscle cells. Circ. Res., 97(2): 125–134.

Zakrzewicz D., Eickelberg O. (2009) From arginine methylation to ADMA: a novel mechanism with therapeutic potential in chronic lung diseases. BMC Pulm. Med., 9: 5.

Оцінка впливу L-аргініну при легеневій артеріальній гіпертензії різного генезу

Л.Ф. Конопльова, Л.В. Кушнір

Резюме. *У статті показано поліпшення деяких параметрів ендотеліальної функції, морфофункціонального стану правого шлуночка і тесту з 6-хвилинною ходьбою у 57 хворих на легеневу артеріальну гіпертензію різного генезу (ідіопатична, посттромбоемболічна, синдром Ейзенменгера) на тлі комплексної терапії із застосуванням L-аргініну.*

Ключові слова: *легенева артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, гемодинаміка, L-аргінін.*

Assessment of the L-arginine application in pulmonary arterial hypertension of different genesis

L.F. Konoplyova, L.V. Kushnir

Summary. *The paper shows the improvement of some parameters of the endothelial function, the right ventricle morphofunctional state and a 6-minute walk test in 57 patients with pulmonary hypertension of various origins (idiopathic, posttromboembolic pulmonary hypertension, Eisenmenger's syndrome) due to the treatment with the L-arginine application.*

Key words: *pulmonary arterial hypertension, endothelial dysfunction, hemodynamic, L-arginine.*

Адрес для переписки:
Коноплева Лидия Федоровна
01030, Киев, бульв. Тараса Шевченко, 13
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра внутренних болезней № 2

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.
Тивортин®
Р.с. № UA/8954/01/01 от 22.06.2012 г. **Состав.** Раствор для инфузий, 100 мл которого содержит 4,2 г аргинина гидрохлорида. **Фармакотерапевтическая группа.** Аминокислоты. **Код АТС.** B05B A01. **Фармакологические свойства.** Аргинин – условно незаменимая аминокислота, являющаяся активным и разносторонним клеточным регулятором многочисленных жизненно важных функций организма. Оказывает антигипоксическое, мембраностабилизирующее, цитопротекторное, антиоксидантное, антирадикальное, дезинтоксикационное действие, проявляет себя как активный регулятор промежуточного обмена и процессов энергообеспечения, играет определенную роль в поддержании гормонального баланса в организме. Аргинин повышает содержание в крови инсулина, глюкагона, соматотропного гормона и пролактина, участвует в синтезе пролина, полиамина, агматина, включается в процессы фибриногенолиза, сперматогенеза, оказывает мембранодеполяризующее действие. **Показания.** Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга, периферических сосудов, в том числе с проявлениями перемежающейся хромоты, диабетическая ангиопатия, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, состояния после острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, миокардиопатия, хроническая сердечная недостаточность, гиперхолестеринемия, стенокардия, хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальная пневмония, идиопатическая легочная гипертензия, хроническая постэмболическая легочная гипертензия, острый и хронический гепатит различной этиологии, гипераммониемия, гипоксические состояния, астенические состояния в процессе реконвалесценции, в том числе после инфекционных заболеваний и оперативных вмешательств, метаболический алкалоз, снижение функции вилочковой железы, задержка развития плода и преэклампсия. **Побочные эффекты.** Головная боль, головокружение, гипертермия, ломота в теле, боль в суставах, сухость во рту, тошнота, рвота, ощущение жара, гиперемия в месте введения. Реакции гиперчувствительности, включая сыпь, крапивницу, ангионевротический отек, ощущение зуда. Колебания артериального давления, изменения ритма сердца, боль в сердце, бледность кожи, вплоть до акроцианоза, ощущение страха, слабость, судороги, тремор, чаще при превышении скорости введения. Гиперкалиемия.
Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции по медицинскому применению.