

L-Аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются

Л.Ф. Коноплева, д-р мед. наук, Е.В. Андреев, канд. мед. наук,
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца
кафедра внутренней медицины №2 (зав. кафедрой - Амосова Е.Н.)

Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются основными причинами смертности в развитых странах. Почти все взрослое население этих стран страдает от атеросклероза. Одним из наиболее опасных его проявлений является ИБС. Согласно современным статистическим данным, смертность от ИБС в структуре смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы составляет 48,5% и занимает первое место [4]. Клинико-эпидемиологические исследования, которые были проведены в Украине, свидетельствуют о том, что распространенность ИБС за последние 20 лет стабильно составляет 12,4–13,1% и постепенно нарастает с возрастом. Уже в 30–39-летнем возрасте встречаются все формы ИБС, в возрасте 40–49 лет признаки этого заболевания имеет каждый десятый, а после 50 — каждый четвертый пациент. Аналогичная ситуация со стабильной стенокардией как одной из форм ИБС. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что распространенность стенокардии также увеличивается с возрастом: у женщин от 0,1–1% в возрасте 45–54 лет, до 10–15% в возрасте 65–75 лет; у мужчин — от 2–5% в возрасте 45–54 лет до 10–20% в возрасте 65–75 лет [11, 17]. Эти данные совпадают с результатами Фремингемского исследования, согласно результатам которого ИБС у мужчин в возрасте 55–62 лет составляет 18%, а у женщин — 13% [2].

Основной целью лечения больных с хроническими формами ИБС является улучшение качества жизни за счет снижения частоты приступов стенокардии, профилактики инфаркта миокарда и улучшения показателей выживаемости. Лечение таких пациентов проводят в соответствии с обновленными рекомендациями, которые базируются на положениях доказательной медицины [10, 11]. Программа лечения больных со стабильной стенокардией, кроме модификации образа жизни, предусматривает назначение бета-адреноблокаторов (при их непереносимости или наличии противопоказаний к назначению — блокаторов кальциевых каналов), ацетилсалициловой кислоты 75 мг в сутки (при непереносимости или наличии противопоказаний — клопидогрела), статинов (при повышенном уровне общего холестерина) и нитратов пролонгированного действия (при недостаточной эффективности проводимой терапии).

Однако несмотря на постоянное совершенствование подходов к лечению и профилактике всех форм ИБС, широкое внедрение хирургических методов лечения (ангиопластика, стентирование, аортокоронарное шунтирование), повышение эффективности медикаментозной терапии стенокардии остается актуальной задачей [4, 8].

В настоящее время получены убедительные данные

об участии эндотелиальных факторов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии, в том числе атеросклероза, лежащего в основе ИБС [1, 3, 6, 13, 15, 16, 23]. Благодаря интенсивным и разносторонним исследованиям стало очевидно, что эндотелий является сложной метаболической системой и активно функционирующим органом регуляции сосудистого тонуса и других физиологических процессов [6]. Важнейшей из функций эндотелия считается регуляция сосудистого тонуса. Еще в 1980 г. R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki [19] обнаружили, что расслабление сосудов под влиянием ацетилхолина происходит вследствие высвобождения эндотелиального фактора релаксации (ЭФР). Открытием в изучении эндотелия стало определение химической природы ЭФР — оксида азота (NO). При этом было установлено, что большинство вазорегулирующих веществ действует на сосудистую стенку с помощью универсального механизма — синтеза эндотелием NO, который образуется посредством фермента NO-синтазы из L-аргинина. Он активирует в гладкомышечных клетках гуанилатциклазу, стимулирующую синтез циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который обуславливает расслабление сосудов, торможение активности тромбоцитов и макрофагов.

Вазопротекторные функции NO, кроме участия в регуляции сосудистого тонуса, заключаются в высвобождении вазоактивных медиаторов, подавлении адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке, что происходит посредством ингибирования экспрессии молекул адгезии [25].

Механизмы антипролиферативного действия NO заключаются в его участии в ремоделировании сосудистой стенки путем подавления митогенеза и пролиферации находящихся под эндотелием гладкомышечных клеток и фибробластов [22]. Кроме того, NO ингибирует экспрессию провоспалительных генов сосудистой стенки. Важно его участие в подавлении активации, адгезии и агрегации тромбоцитов путем повышения в них уровня цГМФ [24].

Таким образом, NO обладает рядом положительных эффектов, использование которых может быть полезным в лечении больных с хроническими формами ИБС:

- вазодилатация;
- снижение клеточной пролиферации;
- уменьшение активации и адгезии лейкоцитов к эндотелию;
- уменьшение адгезии и агрегации тромбоцитов с предупреждением развития тромбозов;
- подавление синтеза эндотелина-1 — мощного эндогенного вазоконстриктора и стимулятора пролиферации и миграции миоцитов сосудистой стенки.

Аргинин является одной из 20 аминокислот, составляющих природные белки, а также донатором и естественным переносчиком азота, который снабжает систему ферментов, синтезирующих NO. Использование L-аргинина, являющегося предшественником NO, теоретически обосновано в лечении ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Аргинин имеет ряд других фармакологических свойств. В конце 90-х годов прошлого столетия появились работы, в которых описывается его самостоятельный антиангинальный эффект. По итогам многоцентровых исследований описаны основные подходы к лечению рефрактерной стенокардии. В настоящее время только L-аргинин, тестостерон и эстроген одобрены Food and Drug Administration (FDA) для лечения рефрактерной стенокардии [14], что открывает перспективы для его применения у пациентов с хроническими формами ИБС и, прежде всего, стенокардии.

В настоящее время L-аргинин нашел применение как средство для лечения ряда заболеваний с преимущественным поражением сосудов. Так, в отделении атеросклероза и хронической ИБС Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» АМН Украины на протяжении 8 нед было проведено исследование, в ходе которого больным назначали L-аргинин в дозе 6 г/сут внутрь. В этом исследовании было показано значительное улучшение качества жизни пациентов, получающих препарат, снижение потребления нитроглицерина, у многих пациентов — исчезновение ангинозной боли в покое [9, 14]. М.Ф. Зиньковский [5] рассматривает применение L-аргинина при легочной артериальной гипертензии для лечения и профилактики легочно-гипертонических кризов.

На кафедре внутренней медицины №2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца было проведено исследование, целью которого была оценка эффективности L-аргинина в комплексной терапии больных со стабильной стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом.

Данное клиническое рандомизированное открытое по ограниченной программе исследование было проведено в соответствии с требованиями, предъявляемыми Государственным фармакологическим центром МЗ Украины к ограниченным клиническим испытаниям (приказ

МЗ Украины от 13.02.2006 г. №66, приказ МЗ Украины от 17.05.2007 г. № 245).

Критерием включения больных в исследование было наличие стабильной стенокардии напряжения I–III функционального класса (ФК) в соответствии с действующими рекомендациями [12]. Диагноз ИБС устанавливали на основании результатов теста с дозированной физической нагрузкой, перенесенного ранее (не менее 6 мес) инфаркта миокарда или хирургической реваскуляризации. Пациентов с некоронарогенными поражениями миокарда, сахарным диабетом 1-го типа, симптоматическими артериальными гипертензиями, сердечной недостаточностью выше III ФК NYHA, нестабильной стенокардией или стенокардией IV ФК, а также сопутствующей тяжелой патологией в исследование не включали.

Обследованы 60 больных со стабильной стенокардией напряжения I–III ФК, находившихся на лечении в кардиологической клинике Александровской больницы г. Киева с 1 ноября 2009 г. по 31 мая 2010 г.

Все пациенты получали общепринятую терапию (препараты и дозы не изменялись на протяжении всего периода наблюдения), которая включала ацетилсалициловую кислоту (по 75–150 мг в сутки), бисопролол (по 2,5–10 мг в сутки), симвастатин (по 20–40 мг в сутки) [18, 20]. При наличии сопутствующей артериальной гипертензии дополнительно назначали эналаприл (по 10–40 мг в сутки для достижения целевого офисного АД <140/90 мм рт. ст.) [20]. При необходимости пациенты использовали короткодействующий нитроглицерин сублингвально.

Не менее чем через 3 нед после начала приема данных препаратов при стабильном состоянии пациентов и стойком сохранении целевого АД после получения информированного согласия на участие в исследовании больные в порядке обращения в клинику были рандомизированы на 2 группы по 30 человек каждая. Больным основной группы (n=30) дополнительно был назначен аргинина гидрохлорид (Тивортин, «Юрия-Фарм», Украина) в виде 4,2% раствора внутривенно по 100 мл 1 раз в сутки (6–10 дней) с последующим переходом на раствор для перорального применения по 5–10 мл 3 раза в сутки на протяжении 4 нед. Больные контрольной группы (n=30) продолжали получать начатую ранее терапию.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных (M±m)

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
Возраст, лет	58,4±2,3	59,5±2,1
Пол: мужчины женщины	22(73,3) 8(26,7)	23(76,7) 7(23,3)
Возраст (мужчины), лет	58,8±2,2	60,1±2,3
Возраст (женщины), лет	57,3±2,2	58,0±2,3
Курение	12(40,0%)	14(46,7%)
Артериальная гипертензия	19(63,3%)	20(66,7%)
Индекс массы тела >30	14(46,7%)	15(50,0%)
Сахарный диабет 2-го типа	9(30,0%)	11(36,7%)

Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту, частоте выявления основных факторов риска (табл. 1). Достоверность различия между изучаемыми показателями во всех группах $>0,05$.

Обследование больных на этапе скрининга включало сбор анамнеза, физикальное обследование, общий анализ крови, биохимические тесты оценки функционального состояния почек и печени, измерение офисного артериального давления (АД). Велоэргометрическое исследование в целях верификации ИБС и определения толерантности к физической нагрузке проводили на аппаратно-программном комплексе Schiller PC-104 с велоэргометром Schiller Ergosana 911 (Швейцария). Был применен симптомограниченный протокол, предполагающий базовую нагрузку 50 Вт с инкрементом 25 Вт каждые 3 мин.

Определение толерантности к физической нагрузке и измерение офисного АД проводили до назначения исследуемого препарата и на 45–50-е сутки лечения [21].

При анализе полученного материала использовали методы вариационной статистики, принятые в медицинской практике, с использованием критериев Уилкоксона (для связанных совокупностей) и Манна – Уитни (для несвязанных совокупностей). Достоверными считали изменения, при которых значение вероятности p было меньше 5% ($p < 0,05$), что считается достаточным в медико-биологических исследованиях [7].

До лечения больные обеих групп предъявляли жалобы на приступы стенокардии, соответствующие II–III ФК: в контрольной группе 18 пациентов (60% обследованных), в основной — 17 пациентов (56% обследованных). Одышку при нагрузке отмечали 16 и 15 больных соответственно. Отеки у всех больных отсутствовали. Признаки сердечной недостаточности соответствовали I–II ФК в обеих группах. После лечения значительных изменений в частотах анализируемых клинических показателей

не произошло: один больной из группы сравнения отметил урежение частоты приступов стенокардии и приема нитроглицерина с 3 таблеток в сутки до одной, 5 человек отметили улучшение переносимости физической нагрузки (увеличение темпа ходьбы, времени пеших прогулок в течение дня). Среди больных основной группы у 3 больных отмечено урежение частоты приступов стенокардии и приема нитроглицерина на 1–2 таблетки в день. Улучшение переносимости физических нагрузок отметили 7 больных этой группы (увеличение расстояния до появления необходимости приема нитроглицерина). Однако выявленные различия в частоте анализируемых показателей до и после лечения в обеих группах подтверждены не были (p во всех случаях $<0,05$).

До начала лечения частота сердечных сокращений (ЧСС), уровни систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в обеих группах существенно не отличались (табл. 2), p между показателями сравниваемых групп во всех случаях $>0,05$. Проведенная терапия не оказывала существенного влияния на величины этих показателей (p в группах до и после лечения во всех случаях также $>0,05$).

Результаты проведенного нагрузочного тестирования на велоэргометре показали, что лечение Тивортином способствовало существенному повышению толерантности к физической нагрузке (на 18,7%, $p < 0,05$), чего не наблюдали в группе сравнения (табл. 3). Аналогичные результаты получены при анализе времени нагрузки как более чувствительного показателя (увеличение на 23,8%, $p < 0,05$). При этом в контрольной группе показатели времени нагрузки в ходе лечения существенно не изменялись (p между показателями до и после лечения $>0,05$).

При лечении Тивортином не отмечено изменения числа пациентов, у которых нагрузка была прекращена вследствие ишемических изменений на ЭКГ. Это может быть объяснено наличием у данной группы пациентов

Таблица 2. ЧСС, уровни офисного САД и ДАД у обследованных больных двух групп в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=30)			Контрольная группа (n=30)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
ЧСС, уд/мин	63,2±2,6	62,8±2,3	$>0,05$	61,6±2,4	60,9±2,2	$>0,05$
САД, мм рт. ст.	132,1±2,4	130,3±2,7	$>0,05$	131,6±2,5	132,0±2,6	$>0,05$
ДАД, мм рт. ст.	81,2±1,8	82,5±1,8	$>0,05$	83,1±1,9	82,4±1,7	$>0,05$

Таблица 3. Результаты велоэргометрического исследования у обследованных больных двух групп в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=30)			Контрольная группа (n=30)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Пороговая нагрузка, Вт	78,6±2,7	93,3±2,9	$<0,05$	80,2±2,4	81,3±2,6*	$>0,05$
Время нагрузки, мин	6,92±0,41	8,57±0,45	$<0,05$	6,81±0,38	7,22±0,42	$>0,05$
Ишемические изменения ЭКГ	19 (63,3%)	19 (63,3%)	$>0,05$	21 (70,0%)	21 (70,0%)	$>0,05$

* $p < 0,05$ в сравнении с показателями больных, получавших аргинина гидрохлорид.

выраженных изменений венечных сосудов, что не позволяет ликвидировать проявления ишемии, особенно учитывая небольшой срок наблюдения и ранее начатую адекватную антиангинальную терапию. В данной ситуации повышение толерантности к физической нагрузке уже можно рассматривать как успех, который приводит к улучшению качества жизни.

Лечение Тивортином показало хорошую переносимость. Ни в одном из случаев при приеме препарата не отмечали побочных эффектов, приведших к его отмене. У 7 пациентов (23,3% больных основной группы) во время инфузии препарата отмечали преходящее ощущение жара, которое прошло после уменьшения скорости инфузии. В обеих группах пациенты отметили улучшение общего состояния.

ВЫВОДЫ

Включение Тивортина в стандартную терапию больных со стабильной стенокардией I–III функциональных классов повышает толерантность к физической нагрузке по данным велоэргометрического исследования на 18,7% и времени выполнения нагрузки на 23,8%.

При стабильной стенокардии и постинфарктном кардиосклерозе без выраженной сердечной недостаточности включение Тивортина в комплексное лечение хорошо переносится больными и не влияет на уровень АД и ЧСС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т. Коррекция эндотелиальной функции - ключ к успеху лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Ф.Т.Агеев // Сердце. Журнал для практикующих врачей.- 2003.-№1.-С.22-26.
2. Внутрішня медицина у 3т.- Т.1./ К.М. Амосова, О.Я. Бабак, В.М. Зайцева та ін.; За ред. проф. К.М. Амосової.-К.: Медицина, 2008.- с.68-78
3. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии // Харьков, 2006.- 92 с.
4. Здоров'я та охорона здоров'я населення України: європейський вимір // За редакцією член.кор. АМН України професора В.Ф. Москаленка. - К.- 2009.- 240 с.
5. Зиньковский М.Ф. Оксид азота и легочная артериальная гипертензия // Здоровье Украины.- 2009.- №13-14. – стр. 62.
6. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Х.: 2000,-432 с.
7. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б. Статистика в медицине и биологии. Руководство в 2-х томах // «Медицина», - 2001, - 764 с.
8. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу. Аналітично-статистичний посібник // За редакцією член-кор АМН України, проф. Коваленка В.М. - МВЦ «Медінформ».- 2009.- 146 с.
9. Медведь В.И. Долгожданный донатор оксида азота // Здоровье Украины.- 2009.- №13-14.- стр.62.
10. Нетяженко В.З., Тащук В.К. Лікування стабільної стенокардії згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів. Зміни та сучасні положення // Внутрішня медицина- 2007.-№1.- с.9-19.
11. Савченко В.И. Обновленные рекомендации АНА//АСС по ведению пациентов со стабильной стенокардией (2007) // Практическая ангиология. Сборник клинических рекомендаций. -Киев, 2008.- с. 74-82.
12. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та Савченко В.И. Обновленные рекомендации АНА//АСС по ведению пациентов со стабильной стенокардией (2007) // Практическая ангиология. Сборник клинических рекомендаций. -Киев,2008.-с.74-82.
13. Сидорова Л.Л. Эффективная органопротекция – современная стратегия лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Therapia №10.- 2009.- стр. 37-42.
14. Слободской В.А. Роль L-аргинина в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Здоровье Украины.- 2009.- №13-14. – стр. 62.
15. Brutsaert D.I. Cardiac endothelial myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance and rhythmcity// Physiol.Rev.- 2005.-Vol.1.-P.59-115.
16. Das Sidhartha, T. K. Mishra, C. Satpathy et al. Endothelins and endothelin receptor antagonists // J. Jama.- 2004.- Vol. 5.- P. 55-5
17. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPAstudy). Lancet 2003;362:782–788.
18. Fox K., Alonso Garsia M.A., Ardissino D. angina pectoris. The Task Fet al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Tast Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology// Europ. Heart J.- 2006.-Vol.27.- 11.-P.1341-1381.
19. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine//.-1980.-Ibid.- 288.- P.373 – 376.
20. Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)// European Heart Journal (2007) 28, 14
21. Guidelines on the management of stable angina pectoris: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehl001
22. Lauer T., Kleinbongard P., Kelm M. Indexes of NO bioavailability in human blood// News Physiol. Sci.-2002.- V.17, N 12.- P. 251-255.
23. Palmer R.M., Ferrige A.G, Moncada S. Nitric oxide release accounts the biological activity of endothelium-derived relaxing factor// Ibid.- 1987/- #327.- p.524-526.
24. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH et al. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:2805–2816.
25. Vane J.R., Anggard E.E., Batting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium// New. Engl. J. of Med. – 1990.-V. 323.- P. 27-36.