

Влияние L-аргинина на качество жизни и переносимость физической нагрузки у больных с ишемической болезнью сердца

Д.М. Себов, Е.О. Пенина

Одесский Национальный медицинский университет

В статье приведены результаты лечения ишемической болезни сердца (ИБС) неатеросклеротического генеза L-аргинином в сочетании с ретардными дигидропиридидами, которое имеет клинические преимущества по сравнению со стандартной терапией β -блокаторами и может быть рассмотрено как базисная в терапии пациентов ИБС и коронарным синдромом X.

Ключевые слова: L-аргинин, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, стенокардия, коронарный синдром X.

Аргинин – условно незаменимая аминокислота, впервые выделен в 1886 г. E. Schulze и E. Steiger. Физиологическая потребность тканей и органов большинства млекопитающих в аргинине удовлетворяется его эндогенным синтезом и/или поступлением с пищей, однако для молодых особей и взрослых в условиях стресса или болезни эта аминокислота становится эссенциальной. Аргинин служит необходимым предшественником для синтеза белков и многих биологически важных молекул, таких, как орнитин, пролин, полиамины, креатин и агматин. Однако главная роль аргинина в организме человека – быть субстратом для синтеза оксида азота (NO) [1–3].

В физиологических условиях синтез NO из L-аргинина происходит с помощью ферментов NO-синтаз (NO-synthase – NOS), вторым продуктом реакции является L-цитруллин. NOS – единственный известный на данный момент фермент, использующий в этом процессе одновременно 5 кофакторов/простетических групп (флавинадениндуклеотид, флавиномононуклеотид, гем, тетрагидробиоптерин и кальций/кальмодулин), являясь таким образом одним из наиболее регулируемых в природе ферментов [4].

Существует несколько изоформ NOS, названных по типу клеток, из которых они были впервые выделены, – нейрональная (nNOS, NOS I), эндотелиальная (eNOS, NOS III) и макрофагальная (iNOS, NOS II). Изоформы eNOS и nNOS постоянно присутствуют в соответствующих клетках, то есть являются конститутивно экспрессируемыми. В сердечно-сосудистой системе eNOS в основном образуется в эндотелиоцитах, ее продукция поддерживается биохимическими стимулами, такими, как ацетилхолин и брадикинин, а также в ответ на стимуляцию механорецепторов напряжением сдвига. Активность eNOS напрямую коррелирует с концентрацией внутриклеточного кальция [5]. Изоформе eNOS отводят ведущую роль в обеспечении постоянного базисного уровня NO, который ассоциируют с реализацией механизмов локальной эндотелиальной цитопротекции и поддержанием сосудистого гомеостаза, физиологической регуляцией артериального давления (АД) [4].

По современным представлениям эндотелий – не просто полупроницаемая мембрана, выстилающая внутреннюю поверхность сердца и сосудов, а диффузно рассеянный по всем тканям активный эндокринный орган, самый большой в организме (в теле человека со средней массой тела содержится около одного триллиона эндотелиоцитов – 1,8 кг), способный к непрерывной продукции биологически активных веществ. Одной из основных функций эндотелия является сбалансированное выделение регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. Эти вещества играют важную роль в организме, отвечая за регуляцию тонуса сосудов (секреция вазоактивных медиаторов), поддержание их анатомического строения (синтез и ингибирование факторов пролиферации), сохранение гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); участвуют в процессах местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов). Основными факторами, активизирующими эндотелиальные клетки, являются механическое воздействие протекающей крови и напряжение сосудистой стенки; тромбоцитарные факторы (серотонин, АДФ, тромбин); циркулирующие и/или «внутристеночные» нейрогомоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, ангиотензин II, аденозин, гистамин); гипоксия. В норме в ответ на стимуляцию эндотелий реагирует усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Для нормально функционирующего эндотелия характерно сбалансированное образование сосудосуживающих (эндотелин-1, тромбоксан A₂, простагландин H₂) и сосудорасширяющих (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин, натрийуретический пептид С-типа и др.) субстанций [5].

Именно дисфункцию эндотелия рассматривают как главный патогенетический фактор в развитии ишемической болезни сердца, в особенности при неатеросклеротической ее форме – коронарном синдроме X (КСХ): присутствие объективных симптомов/признаков ишемии миокарда при ангиографически интактных коронарных артериях, то есть диагноз устанавливают после проведения коронарной ангиографии [6–8]. В настоящее время КСХ встречается достаточно часто – в 7–10% всех проведенных ангиографий и расценивается как другая форма стенокардии (код по МКБ – X I20.8), однако самостоятельного патогенетического подхода в лечении не имеет.

Учитывая мощное влияние L-аргинина на коррекцию эндотелиальной функции, а также прямую зависимость активности eNOS от количества ионов внутриклеточного кальция, нами предпринята попытка использования сочетания L-аргинина и Амлодипина у пациентов с неатеросклеротической формой ишемической болезни сердца (ИБС).

Результаты анализа опросников SAQ и VAS в группах пациентов с ИБС до и после лечения, n=138

Критерий	Группа К, n=46	Группа I, n=46		Группа II, n=46		p(I-II)
		M±m	p(K-I)	M±m	p(K-II)	
Ограничение физической активности	До лечения (0)	66,96±0,96	67,39±0,86		68,00±0,76	
	После (1)	72,33±1,04	69,50±0,75	0,03	74,21±1,00	0,2
	p (0-1)	0,0002	0,07		<0,0001	
Стабильность течения	До лечения (0)	41,97±2,02	45,11±1,48		45,11±1,67	
	После (1)	53,53±1,26	49,46±1,45	0,03	57,07±1,68	0,1
	p (0-1)	<0,0001	0,04		<0,0001	
Частота ангинозных приступов	До лечения (0)	55,06±1,87	54,78±2,03		55,22±2,26	
	После (1)	67,49±2,14	58,04±1,96	0,002	60,22±1,88	0,01
	p (0-1)	<0,0001	0,3		0,09	
Удовлетворенность лечением	До лечения (0)	46,96±1,37	51,22±1,16		52,45±0,60	
	После (1)	58,65±1,22	55,16±1,25	0,04	59,78±1,49	0,6
	p (0-1)	<0,0001	0,02		<0,0001	
Качество жизни	До лечения (0)	44,34±1,19	43,48±1,21		44,02±0,72	
	После (1)	49,77±1,69	48,01±1,49	0,4	52,36±1,29	0,2
	p (0-1)	0,01	0,02		<0,0001	

Цель исследования: изучить эффективность применения L-аргинина и Амлодипина на стабильность течения и число приступов стенокардии, качество жизни, ограничение физической активности и переносимость физической нагрузки у больных с ИБС и КСХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 92 пациентов с различными формами ИБС. В контрольную группу плацебо (К) вошли 46 пациентов с ИБС, стабильной стенокардией, у которых по результатам ангиографии выявлен атеросклероз коронарных артерий (стенозы без гемодинамической значимости 20–50%), получающие стандартную медикаментозную терапию, включающую биспролол в дозе 2,5–10 мг/сут и Аспирин в дозе 100 мг/сут. При повышенных уровнях холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) пациентам дополнительно назначали аторвастатин в целевой дозе 5–20 мг/сут. В качестве антиангинального препарата при приступах стенокардии пациентам рекомендовали нитроглицерин.

В первую основную группу (I) вошли 46 пациентов с идентичной группе плацебо медикаментозной терапией, изначальным диагнозом стабильной стенокардии, у которых по результатам коронарной ангиографии выявлены коронарные артерии без ангиографических признаков атеросклеротического поражения (КСХ).

Во вторую основную группу (II) вошли 46 пациентов с ИБС и КСХ (ангиографически интактных коронарных артериях), идентичной первой основной группе клинической ситуацией, которым проводили следующее лечение: L-аргинин Тивортин® 4,2% раствор внутривенно капельно 100 мл при скорости до 30 капель в 1 мин. Суточная доза препарата составляла 4,2 г в течение 10 дней. Затем назначали препарат Тивортин аспарат®, раствор для перорального применения, 5 мл (1 г) на прием 4 раза в сутки на протяжении 10 дней с перерывом 10 дней и двумя последующими пероральными курсами по 20 дней с пе-

рерывом 10 дней. Также пациентам назначали Амлодипин в дозе 2,5–10 мг/сут и Аспирин 100 мг/сут. При повышенных уровнях холестерина и ЛПНП пациентам дополнительно назначали аторвастатин в целевой дозе 5–20 мг/сут. В качестве антиангинального препарата при приступах загрудинной боли рекомендовали молсидомин в дозе 2–4 мг на прием.

Результаты наблюдали через 90 дней от момента начала лечения. Оценку качества жизни, обусловленного состоянием здоровья (HRQL), проводили с использованием Сиэтлского опросника для пациентов со стенокардией (SAQ). Опросники заполняли пациенты непосредственно до лечения и при оценке результатов лечения. Оценивали следующие параметры: степень ограничения физической активности, стабильность течения заболевания, частота приступов ангинозной боли, удовлетворенность лечением, качество жизни и общее состояние здоровья.

Стресс-тест велоэргометрия выполняли по стандартному протоколу многоступенчатой нагрузки, с начальной нагрузкой 2,55 кгс м/с с постепенным ее возрастанием на 2,55 кгс м/с продолжительностью каждой ступени 2 мин. Оценивали максимальную мощность выполненной нагрузки, продолжительность выполняемой нагрузки, полученный продукт (двойное произведение) и функциональный класс (ФК) больных с ИБС.

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 56,6±1,4 года, без статистически достоверного различия по возрасту и полу после распределения больных в группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов опросников SAQ до и после лечения представлен в табл. 1. У пациентов со стабильной ИБС и начальным атеросклерозом коронарных артерий в результате лечения прослеживалась достоверная поло-

Переносимость физической нагрузки в группах пациентов с ИБС до и после лечения, n=138

Критерий		Группа К, n=46	Группа I, n=46		Группа II, n=46		p(I-II)
			M±m	p (K-I)	M±m	p(K-II)	
Пиковая нагрузка, кгс м/с	До лечения (0)	9,49±0,20	9,70±0,23		9,60±0,24		
	После (1)	10,48±0,23	10,17±0,18	0,3	10,82±0,20	0,3	0,02
	p (0-1)	0,002	0,1		<0,0001		
Двойное произведение, ед.	До лечения (0)	231,66±2,00	233,56±2,72		235,99±2,63		
	После (1)	243,14±2,66	238,64±2,46	0,2	252,47±3,26	0,03	0,001
	p (0-1)	0,0009	0,2		0,0001		
ФК больных с ИБС, ед.	До лечения (0)	2,24±0,06	2,22±0,07		2,15±0,06		
	После (1)	2,1±0,07	2,07±0,05	0,7	1,89±0,05	0,01	0,01
	p (0-1)	0,2	0,07		0,001		

жительная динамика – со стороны ограничения физической активности ($p=0,0002$), качества жизни ($p=0,01$), с высокой степенью достоверности повысились индекс стабильности течения стенокардии, частоты ангинозных приступов и удовлетворенности лечением ($p<0,0001$ в сравнении с результатом до лечения по всем трем шкалам).

Результаты лечения первой основной группы пациентов (ИБС с КСХ) по стандартной схеме оказались по многим параметрам достоверно хуже по сравнению с контрольной группой. Так, окончательные показатели ограничения физической активности и частоты приступов стенокардии оказались достоверно хуже в сравнении с контрольной группой ($p=0,03$ и $p=0,002$ соответственно), причем результат лечения не имел достоверного различия с результатом до лечения ($p>0,05$). Также в контрольной и первой основной группах достоверно отличались показатели удовлетворенности лечением ($p=0,04$) и стабильности течения стенокардии ($p=0,03$), а прирост с результатами до лечения хоть и был достоверным, но коренным образом отличался от результатов второй основной группы сразу по четырем показателям ($p<0,05$) – ограничению физической активности, стабильности течения стенокардии, удовлетворенности лечением и качеству жизни. Данный факт доказывает, что в случае неатеросклеротического повреждения коронарных артерий стандартная терапия ИБС является менее эффективной. Причиной этого может быть то, что механизм развития ишемии миокарда в данном случае имеет иные механизмы развития, и в первую очередь – через эндотелиальную дисфункцию.

Во второй основной группе, где в базисное лечение входили Амлодипин и L-аргинин, динамика жалоб была значительно позитивней. Динамика в ходе лечения была выраженной и достоверной по всем показателям опросника SAQ, что, скорее всего, связано с изменением патогенетического подхода с преимущественной коррекцией функции эндотелия. Однако стоит отметить, что балльный показатель частоты приступов стенокардии все же был достоверно меньше в сравнении с контрольной группой ($p=0,03$). Скорее всего, это связано с тем фактом, что в когорту пациентов с КСХ входят пациенты с выраженной извитостью коронарных артерий (ВИКА), которая имеет самостоятельную гемодинамическую значимость в ограничении коронарного резерва, требует дополнитель-

ного изучения и разработки индивидуальных патогенетических подходов в лечении.

При анализе данных стресс-теста велоэргометрии (табл. 2) получена позитивная динамика по отдельным показателям (пороговая нагрузка, двойное произведение) в контрольной и второй основной группах, в то время как в первой основной группе прирост показателей в результате лечения оказался статистически недостоверным ($p=0,1$ и $p=0,2$ соответственно). Следует отметить, что при анализе интегративного показателя (ФК больных с ИБС) выявили достоверное его снижение только во второй основной группе, что доказывает эффективность предложенного лечения Амлодипином и L-аргинином.

Таким образом, в лечении пациентов с ИБС и КСХ, в отличие от случаев ИБС, обусловленных атеросклеротическим поражением коронарного русла, требуется коррекция иных патогенетических механизмов развития ИБС, что доказывает необходимость внедрения новых стандартов лечения неатеросклеротических форм, включающих в первую очередь коррекцию эндотелиальной функции.

ВЫВОДЫ

1. Лечение пациентов с ИБС и стенокардией, подтвержденной ишемией миокарда при отсутствии атеросклеротического коронарного поражения (коронарный синдром X), требует разработки индивидуального стандарта, так как результаты лечения первой основной группы (стандартная антиангинальная терапия) были достоверно хуже по сравнению с контрольной группой по показателям опросника SAQ – ограничения физической нагрузки ($p=0,03$), стабильности течения стенокардии ($p=0,03$), частоты ангинозных приступов ($p=0,002$), удовлетворенности лечением ($p=0,04$).

2. Включение L-аргинина в сочетании с антагонистом кальция Амлодипином у пациентов с ИБС и КСХ статистически достоверно ($p<0,0001$) повышает физическую активность, стабилизирует течение ИБС, повышает удовлетворенность лечением, улучшает качество жизни и толерантность к физической нагрузке.

3. Лечение ИБС неатеросклеротического генеза L-аргинином в сочетании с ретардными дигидропиридинами имеет клинические преимущества по сравнению со стандартной терапией β -блокаторами и может быть рассмотрено как базисное в терапии пациентов с ИБС и КСХ.

Вплив L-аргініну на якість життя і переносимість фізичного навантаження у пацієнтів з ішемічною хворобою серця
Д.М. Себов, О.О. Пеніна

У статті наведені результати лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) неатеросклеротичного генеза L-аргініном у поєднанні з ретардними дигідропіридинами, яке має клінічні переваги у порівнянні зі стандартною терапією бета-блокаторами і може бути розглянуто як базисне у терапії пацієнтів з ІХС та коронарним синдромом X.

Ключові слова: L-аргінін, ішемічна хвороба серця, ендотеліальна дисфункція, стенокардія, коронарний синдром X.

Effect of L-arginine on the quality of life and exercise tolerance in patients with coronary heart disease
D.M. Sebov, E.O. Penina

The results of treatment of coronary heart disease (CHD) neateroskleroticheskogo genesis with L-arginine in combination with retard dihydropyridines, which has clinical advantages compared with standard therapy in-blocker and can be considered as a basic therapy in IHD patients and coronary syndrome X.

Key words: L-arginine, coronary heart disease, endothelial dysfunction, angina, coronary syndrome X.

Сведения об авторах

Себов Денис Михайлович – Одесский национальный медицинский университет, 65082, г. Одесса, пер. Валиховский, 2.
 E-mail: seboff@mail.ru

Пеніна Елена Олеговна – Одесский национальный медицинский университет, 65082, г. Одесса, пер. Валиховский, 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Visek W.J. (1986) Arginine needs, physiological state and usual diets. A reevaluation. *J. Nutr.*, 116: 36–46.
2. Wu G., Morris S.M. Jr. (1998) Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem. J.*, 336: 1–17.
3. Böger R.H. (2007) The pharmacodynamics of L-arginine. *J. Nutr.*, 137: 1650S–1655S.
4. Bryan N.S., Bian K., Murad F. (2009) Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Frontiers in Bioscience*, 14: 1–18.
5. Ельський В.Н., Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Салахова А.М. (2008). Роль дисфункції ендотеліа в генезі серцево-судинних захворювань. *Журн. НАМН України*, 14(1): 51–62.
6. Kemp H.G. (1973) Left ventricular function in patients with anginal syndrome and normal coronary arteriograms / *Am J Cardiol*, 32: 375–376.
7. Kaski J.C., Rosano G.V., Collins P. et al. (1995) Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function; long-term follow-up study / *J Am Coll Cardiol*, 25: 807–814.
8. Cannon R.O.III, Camici P.G., Epstein S.E. (1992) Pathophysiological dilemma of syndrome X / *Circulation*, 85: 883–892. 9,10,11.

Статья поступила в редакцию 16.04.2014