

Применение L-аргинина и амлодипина в лечении стабильной ишемической болезни сердца

Д.М. Себов, Е.В. Маркина

Одесский Национальный медицинский университет

В данном исследовании установлено, что лечение ретардными дигидропиридинами – амлодипином в сочетании с L-аргинином имеет клинические преимущества при доказанном неатеросклеротическом генезе ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению со стандартной терапией бета-блокаторами за счет более мощной коррекции ведущего патогенетического механизма – эндотелиальной дисфункции и может быть рассмотрено как базисное в терапии больных с ИБС и коронарным синдромом X.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарный синдром X, выраженная извитость коронарных артерий, L-аргинин.

Неатеросклеротический генез ишемии миокарда известен с момента внедрения коронарной ангиографии в рутинную кардиологическую практику: описаны состояния, при которых на фоне объективных признаков ишемии миокарда при различных методах ее выявления (стресс-тест, сцинтиграфия миокарда, стресс-эхокардиография и т.д.) по данным ангиографии выявляют интактные эпикардальные коронарные артерии – коронарный синдром X (КСХ) [1–3]. Более того, в современной классификации острого инфаркта миокарда (ОИМ) III Универсального определения инфаркта миокарда определен так называемый тип II ОИМ, обусловленный дисбалансом между обеспечением кислородом мышцы и его потреблением по причине вазоспазма или эндотелиальной дисфункции [4], главная роль в которой принадлежит активности ферментов NO-синтазы (NO-synthase – NOS), при помощи которых происходит синтез NO из L-аргинина [5–7].

КСХ встречается у 10–20% всех пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), которым проводят коронарную ангиографию (КАГ), и до сих пор остается дискуссионным вопрос основной причины его возникновения [1, 3]. Согласно современной классификации ИБС КСХ относят к другим формам стенокардии (шифр МКБ X – I20.8). Таким образом, согласно протоколу приказа МОЗ № 436 от 02.07.2006 г. первой линией медикаментозной терапии у пациентов данной группы является использование ацетилсалициловой кислоты (АСК), бета-блокаторов (ББ) и дигидропиридинов ретардной формы (ДПРФ) – амлодипина, а при стабильной стенокардии III–IV функционального класса (ФК) ДПРФ рекомендовано использовать для дополнительного антиангинального и антигипертензивного эффекта вместе с ББ [8].

При ИБС амлодипин находит применение у больных со стабильной и вариантной стенокардией (включая постинфарктных пациентов, лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью). У больных с ИБС препарат оказывает отчетливое коронародилатирующее действие (что увеличивает доставку крови к миокарду), уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов и снижает постнагрузку на левый желудочек (ЛЖ) (что уменьшает потребление кислорода миокардом). Кроме того, амлодипин обладает самостоятельным отчетливым антиатеросклеротическим дей-

ствием (что убедительно продемонстрировано в исследовании PREVENT, 2000). Клинические эффекты амлодипина при ИБС включают уменьшение количества, интенсивности и продолжительности ангинальных эпизодов и эпизодов безболевого ишемии миокарда, при этом антиангинальное действие более выражено по сравнению с рядом других блокаторов кальциевых каналов (исследование CAPE II, 2002). Препарат также снижает риск развития коронарных осложнений у больных с ИБС (PREVENT) [9–11].

Однако учитывая тот факт, что пациенты с КСХ, как правило, до КАГ клинически ничем не отличаются от пациентов со стабильной стенокардией атеросклеротического генеза и на доангиографическом этапе не распознаются, они впоследствии остаются на антиангинальной базисной терапии ББ, тогда как таковой точки приложения для данной группы препаратов у пациентов с КСХ нет. Поэтому нами была предпринята попытка определить предпосылки обособления и индивидуализации стратегии и тактики лечения у данной категории пациентов.

Цель исследования: изучить эффективность применения L-аргинина и амлодипина для стабильности течения, снижения числа приступов, улучшения качества жизни и переносимости физической нагрузки у пациентов с ИБС и КСХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первичный анализ выполнен по данным 3234 КАГ, проведенных за 2008–2011 гг. на базе ООО «Святая Екатерина – Одесса» и городской клинической больницы № 9 имени А.И. Минакова г. Одессы. Из них 1475 КАГ были проведены планомерно в связи со стабильной ИБС, что составило 45,6% от всех диагностических интервенций. Интактные артерии (КСХ) были выявлены у 217 пациентов с объективными признаками ишемии миокарда, в том числе у 96 мужчин и 121 женщины, что составило 14,7% случаев КАГ у пациентов со стабильной ИБС, или 6,7% всех проведенных КАГ. Средний возраст пациентов составил $52,26 \pm 0,45$ года, в том числе мужчин – $52,31 \pm 0,65$ года, женщин – $52,01 \pm 0,60$ года ($p=0,73$), что свидетельствует о том, что большинство пациентов с КСХ являются трудоспособного возраста, что в очередной раз доказывает значимость изучения данной патологии.

В исследование вошли 115 пациентов с различными формами ИБС. В контрольную группу плацебо вошли 23 пациента с ИБС и стабильной стенокардией, у которых по результатам ангиографий выявлен начальный атеросклероз коронарных артерий (стенозирование до 50%), получавших стандартную терапию, включающую ББ – бисопролол в дозе 2,5–10 мг/сут и АСК 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. При приступах загрудинной боли пациентам рекомендовали нитроглицерин сублингвально.

В основную группу I вошли 46 пациентов с изначальным диагнозом ИБС, стабильной стенокардией, у которых по результатам КАГ выявлены коронарные артерии без ангиографических признаков атеросклеротического поражения

Таблица 1

Характеристики состояния здоровья (по данным опросника SAQ) в результате лечения пациентов с различными формами

Показатель		Контрольная группа, n=23	Основная группа I, n=46		Основная группа II, n=46	
			1а, n=23	1б, n=23	2а, n=23	2б, n=23
Ограничение физической активности, ед.	До лечения	67,63±1,41	66,91±1,36	67,87±1,13	66,79±1,29	68,12±1,10
	После лечения	71,62±1,49	69,81±1,20	69,20±0,98	76,09±1,65	72,34±1,09
	$P_{до-после}$ $P_{1а-2а, 1б-2б}$	0,04	0,1	0,4	0,00006 0,004	0,009 0,04
Стабильность течения стенокардии, ед.	До лечения	42,39±2,91	43,48±2,34	46,74±1,8	44,57±2,7	45,65±3,18
	После лечения	53,26±1,8	48,91±2,47	50,00±1,57	58,7±2,54	55,43±2,25
	$P_{до-после}$ $P_{1а-2а, 1б-2б}$	0,003	0,1	0,2	0,0004 0,008	0,01 0,05
Частота приступов стенокардии, ед.	До лечения	54,78±2,72	54,35±2,86	55,22±3,07	53,91±3,2	56,62±3,38
	После лечения	67,83±3,15	57,39±2,89	58,7±2,82	63,04±2,91	57,39±2,42
	$P_{до-после}$ $P_{1а-2а, 1б-2б}$	0,003	0,45	0,4	0,04 0,2	0,8 0,72
Удовлетворенность лечением, ед.	До лечения	52,17±1,78	51,36±1,76	51,09±1,55	51,90±0,83	52,99±0,87
	После лечения	58,15±1,73	54,62±1,85	55,71±1,71	60,33±2,06	59,24±2,18
	$P_{до-после}$ $P_{1а-2а, 1б-2б}$	0,02	0,02	0,06	0,0004 0,04	0,01 0,2
Качество жизни, ед.	До лечения	44,57±1,74	43,84±1,87	43,12±1,66	44,57±1,02	43,48±1,07
	После лечения	49,28±2,46	48,19±1,77	47,83±2,62	49,64±0,84	55,07±2,38
	$P_{до-после}$ $P_{1а-2а, 1б-2б}$	0,1	0,09	0,1	0,0004 0,5	0,00006 0,04

(КСХ) с идентичной контрольной группе терапией. Группа была разделена на две подгруппы: в подгруппу 1а были включены данные пациентов с ИБС, КСХ с интактными по результатам КАГ коронарными артериями (23 пациента), в подгруппу 1б – 23 пациента с выраженной извитостью коронарных артерий (ВИКА), где под ВИКА подразумевают наличие двух и более 180-градусных последовательных поворота коронарной артерии по данным КАГ [12].

Во основную группу II вошли 46 пациентов с ИБС и КСХ с идентичной I основной группе клинической ситуацией, которым проводили базисную терапию, включающую 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 Аспартат®, 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 перерывом в 10 дней. Также пациентам назначали: ДПРФ – амлодипин в суточной дозе 2,5–10 мг и АСК 100 мг/сут, а при повышенных уровнях холестерина – аторвастатин в целевой дозе 5–20 мг/сут. В качестве антиангинального препарата при приступах за-

Таблица 2

Динамика объективных признаков ИБС по данным велоэргометрии у пациентов с различными формами ИБС

Показатель		Контрольная группа, n=23	Основная группа I, n=46		Основная группа II, n=46	
			1а, n=23	1б, n=23	2а, n=23	2б, n=23
Мах мощность нагрузки, кгс·м/с	До лечения	9,53±1,35	9,76±0,26	9,65±0,39	9,58±0,39	9,62±0,3
	После лечения	10,53±0,33	10,20±0,16	10,13±0,33	10,55±0,24	11,09±0,3
	$P_{до-после}$ $P_{1а-2а, 1б-2б}$	0,02	0,2	0,3	0,04 0,2	0,001 0,04
Двойное произведение, ед.	До лечения	231,67±2,92	232,27±3,83	234,86±4,12	234,83±4,56	237,14±2,93
	После лечения	243,14±3,89	237,62±3,47	239,67±3,70	248,90±4,67	256,04±4,75
	$P_{до-после}$ $P_{1а-2а, 1б-2б}$	0,002	0,3	0,4	0,04 0,06	0,001 0,009
ФК больных с ИБС, ед.	До лечения	2,26±0,10	2,22±0,09	2,22±0,11	2,17±0,10	2,13±0,07
	После лечения	2,00±0,09	2,09±0,06	2,04±0,08	1,96±0,04	1,83±0,08
	$P_{до-после}$ $P_{1а-2а, 1б-2б}$	0,05	0,2	0,2	0,06 0,09	0,008 0,06

грудиной боли рекомендовали молсидомин в дозе 2–4 мг на прием. В зависимости от наличия или отсутствия ВИКА пациенты также были разделены на 2 подгруппы (2а и 2б), идентичные по числу пациентов подгруппам 1а и 1б.

Результаты лечения оценивали через 90 дней от момента начала лечения. Оценивание качества жизни, обусловленное состоянием здоровья (HRQL), проводили с использованием Сиэтлского опросника для пациентов со стенокардией (SAQ) [13]. Опросники заполняли пациенты непосредственно как до лечения, так и при оценивании результатов лечения. Оценивались степень ограничения физической активности, стабильность течения заболевания, частота приступов ангинозной боли, удовлетворенность лечением, качество жизни и общее состояние здоровья.

Стресс-тест велоэргометрии выполняли по стандартному протоколу Брюса. Оценивали пиковую мощность выполненной нагрузки, полученный продукт (двойное произведение) и установленный по данным показателям ФК больных с ИБС.

Как отмечено выше, изначально всем пациентам по клиническим данным и объективным доказательствам ишемии миокарда устанавливали диагноз стабильной стенокардии того или иного ФК и только после ангиографической визуализации интактных артерий у пациентов с КСХ этот диагноз исключали. Стоит отметить, что изначально ФК больных с ИБС был идентичным во всех клинических группах ($p > 0,3$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов в динамике опросника SAQ представлен в табл. 1.

Расчет по шкале ограничения физической активности показал, что после лечения у пациентов контрольной группы (с начальным атеросклерозом коронарных артерий) балльный показатель физической активности достоверно повысился ($p < 0,05$), также отмечена положительная достоверная динамика стабильности течения стенокардии, частоты ангинозных приступов, повышение баллов по шкале удовлетворенности лечением ($p = 0,003$, $p = 0,003$, $p = 0,02$ соответственно). Однако результаты I основной группы показали достоверное улучшение данных показателей как в подгруппе пациентов без ВИКА, так и с ВИКА ($p > 0,05$ во всех показателях), что свидетельствует о меньшей эффективности стандартного лечения у пациентов с КСХ.

Результаты лечения во II основной группе показали значительную положительную динамику со стороны характеристик состояния здоровья пациентов с КСХ. Так, отмечена достоверная ($p < 0,01$) положительная динамика со стороны ограничения физической активности, стабильности течения стенокардии. Стоит также отметить, что результаты лечения достоверно отличались и от таковых в основной группе, причем при наличии или отсутствии ВИКА. Однако у пациентов с КСХ при наличии ВИКА отсутствовала положительная динамика по частоте приступов стенокардии и удовлетворенности лечения.

Застосування L-аргініну та амлодипіну в лікуванні стабільної ішемічної хвороби серця Д.М. Себов, К.В. Маркіна

У даному дослідженні встановлено, що лікування ретардними дигідропіридинами – амлодипіном у поєднанні з L-аргініном має клінічні переваги при доведеному неатеросклеротичному генезі ІХС порівняно зі стандартною терапією бета-блокаторами за рахунок більш потужної корекції провідного патогенетичного механізму – ендотеліальної дисфункції і може бути розглянуте як базисне в терапії хворих з ІХС та КСХ.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, коронарний синдром Х, виражена звивистість коронарних артерій, L-аргінін.

ем, что свидетельствует о том, что извитость коронарных артерий требует дополнительного изучения и, возможно, разработку индивидуальных подходов к диагностике и лечению.

Стоит отметить, что показатель качества жизни по опроснику SAQ достоверно улучшился только в подгруппах L-аргинина и амлодипина ($p = 0,004$ и $p = 0,00006$ соответственно), что убеждает в его преимуществах для лечения пациентов с КСХ по сравнению со стандартной терапией ББ.

Нами также была проведена сравнительная характеристика переносимости физической нагрузки и коронарного резерва по данным стресс-теста велоэргометрии в группах пациентов с КСХ (основных) и начальным атеросклерозом (контрольной) (табл. 2).

В результате 90-дневного применения L-аргинина в сочетании с амлодипином у пациентов с неатеросклеротической ИБС отмечали достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке ($p = 0,04$ и $p = 0,001$ соответственно), в подгруппах применения ББ достоверного прироста не было ($p > 0,05$). Также следует отметить достоверное снижение ФК у больных с ИБС во II основной группе наряду с контрольной группой, в отличие от пациентов I основной группы, у которых ФК ИБС в результате лечения снизился достоверно, что в очередной раз свидетельствует о большей эффективности ДПРФ в сочетании с L-аргином по сравнению с ББ у пациентов с неатеросклеротической ИБС.

ВЫВОДЫ

1. В ходе анализа ангиографических данных выяснено, что у 14,7% пациентов со стабильной ИБС и объективными признаками ишемии миокарда в ходе проведения коронарной ангиографии выявляются интактные коронарные артерии (коронарный синдром Х – КСХ). Другими словами, практически у каждого седьмого пациента с клинической картиной стабильной ИБС объективные признаки ишемии миокарда имеют неатеросклеротическое происхождение. Соответственно имеются предпосылки к пересмотру и адаптации стандартов лечения ИБС, в первую очередь – у данной группы пациентов.

2. У пациентов с ИБС и КСХ (без атеросклеротического поражения коронарных артерий) с выраженной извитостью коронарных артерий (ВИКА; подгруппа 1б) результаты лечения различались по шкалам частоты приступов стенокардии, удовлетворенности лечением, а также по переносимости физической нагрузки по сравнению с таковыми без ВИКА (подгруппа 1а). Данная гетерогенность определяет ВИКА как самостоятельную причину развития ишемии миокарда и доказывает ее гемодинамическую значимость.

3. Лечение ретардными дигидропиридинами – амлодипином в сочетании с L-аргином имеет клинические преимущества при доказанном неатеросклеротическом генезе ИБС по сравнению со стандартной терапией бета-блокаторами за счет более мощной коррекции ведущего патогенетического механизма – эндотеліальної дисфункції і може бути розглянуто як базисне в терапії хворих з ІХС та КСХ.

Application of L-arginine and the amlodipine in the treatment of coronary heart disease, stable D.M. Sebov, E.V. Markina

This study found that the treatment retard dihydropyridines – amlodipine in combination with L-arginine has proven clinical benefits when neateroskleroticheskom genesis of coronary heart disease compared with standard therapy with beta-blockers due to more powerful correction leading pathogenetic mechanism – endothelial dysfunction and can be considered as the basic therapy in patients with coronary artery disease and COAG.

Key words: coronary heart disease, coronary syndrome X, expressed tortuosity of the coronary arteries, L-arginine.

Сведения об авторах

Себов Денис Михайлович – Одесский национальный медицинский университет, 65082, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (067) 481-10-64. E-mail: seboff@mail.ru

Маркина Екатерина Владимировна – Одесский национальный медицинский университет, 65082, г. Одесса, пер. Валиховский, 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kemp H.G. (1973) Left ventricular function in patients with anginal syndrome and normal coronary arteriograms / *Am J Cardiol*, 32: 375–376.
2. 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.
3. Cannon R.O.III, Camici P.G., Epstein S.E. (1992) Pathophysiological dilemma of syndrome X / *Circulation*, 85: 883–892. 9,10,11.
4. Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe et al. EXPERT CONSENSUS DOCUMENT. Third universal definition of myocardial infarction / *European Heart Journal* (2012) 33, 2551–2567/doi:10.1093/eurheartj/ehs184.
5. Visek W.J. (1986) Arginine needs, physiological state and usual diets. A reevaluation. *J. Nutr.*, 116: 36–46.
6. Wu G., Morris S.M. Jr. (1998) Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem. J.*, 336: 1–17.
7. Buger R.H. (2007) The pharmacodynamics of L-arginine. *J. Nutr.*, 137: 1650S–1655S.
8. Наказ МОЗ України № 436 від 02.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія». http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_436.html
9. Deanfield J.E., Detry J.M., Sellier V.P. et al. Medical treatment of myocardial ischemia in coronary artery disease: effect of drug regime and irregular dosing in the CAPE II trial // *J Am Coll Cardiol*. – 2002. – 40. 917–925.
10. Kaplan N.M., Victor R.G. Kaplan's clinical hypertension. – 2010. – LWW. – P. 469.
11. Opie L., Hersh M. Drugs for the heart. – LWW. – 2010. – P. 36.
12. Groves SS, Jain AC, Warden BE, Gharib W, Beto RJ 2nd. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease. *W V Med J* 2009; 105 (4):14–7.
13. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA 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: 333–41.

Статья поступила в редакцию 19.06.2014