

Клинические перспективы эндотелиальной протекции в лечении коронарогенной сердечной недостаточности

В.Ю. Жаринова

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Введение

Коронарогенная дисфункция левого желудочка (ЛЖ) сердца стабильно доминирует в структуре причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Достижения фармакологии последних десятилетий и активное внедрение инвазивной реваскуляризации миокарда способствовали улучшению выживаемости при острых формах ишемической болезни сердца (ИБС). Однако у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в значительном проценте случаев начинается патологическое ремоделирование желудочков, приводящее к прогрессирующему снижению сократительной функции и развитию ХСН. Частота развития осложнений и смертность при данном синдроме остаются высокими: в течение 5 лет с момента установления диагноза умирает до 75% больных, а каждый второй пациент ежегодно возвращается в стационар с декомпенсацией кровообращения [1, 2].

Совершенствование свойств лекарственных средств, используемых в терапии ИБС и коронарогенной ХСН, практически не приводит к дальнейшему снижению смертности и частоты регоспитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Применение нейрогормональных ингибиторов – бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов – является современным стандартом фармакотерапии ИБС и ХСН [3]. Однако неизбежное исчерпание терапевтических ресурсов нейрогуморальной разгрузки сердца, приближающееся с каждым эпизодом декомпенсации ХСН, заставляет искать дополнительные средства терапии.

Альтернативным направлением в лечении ИБС и профилактике ХСН, развивающимся с 1980-х годов, является цитопротекция. В ее основе лежит применение гемодинамически нейтральных препаратов, которые считаются энергетическими субстратами или обладают свойствами регуляции реакций образования и депонирования макроэргических соединений в кардиомиоцитах. Принцип цитопротекции – повышение устойчивости кардиомиоцитов к ишемии, восстановление функциональной активности гибернированного (оглушенного), но жизнеспособного миокарда [4].

И наконец, третье направление исследований и практики, которое обозначилось на рубеже столетий, – это метаболическая поддержка функций сосудистого эндотелия. На сегодняшний день известно, что эффекты ренин-ангиотензиновой системы (РАС) реализуются на почве дисфункции эндотелия, окислительного стресса и системной воспалительной реакции. Термин «эндотелиальная дисфункция» прочно закрепился в медицинском и исследовательском лексиконе. Дисфункция эндотелия, при которой нарушается выработка универсального фактора релаксации сосудов – NO (оксида азота) или ответ на действие этой молекулы, влечет за собой ограничение возможностей регуляции кровотока в различных сосудистых бассейнах – коронарном, мозговом и других, а также ассоциируется с системным воспалительным ответом, протромботическим состоянием, прогрессированием атеросклероза и ИБС [5]. Найти ключ к пониманию первичных механизмов эндотелиальной дисфункции – значит найти способ сохранить молодость сосудов, предотвратить развитие атеросклероза, ИБС, сердечно-сосудистых

ТИВОРТИН®

Незаменимый
донатор оксида азота



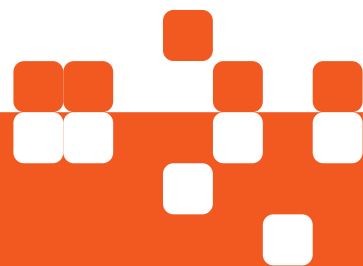
У Вас **нет**
времени
болеть



www.tivortin.com

 ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua



катастроф и ХСН. Поэтому в экспериментах и клинике активно изучаются молекулы, обладающие свойствами донаторов NO, ферментных кофакторов, антиоксидантов. Одна из таких молекул, прошедшая путь от экспериментов к клиническому применению, – L-аргинин.

Биологические эффекты L-аргинина

Условно незаменимая аминокислота L-аргинин является субстратом для эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и прекурсором для синтеза NO. Кроме того, в условиях окислительного стресса и L-, и D-формы аргинина способны взаимодействовать с пероксидом водорода (H₂O₂) и супероксидными анионами, образуя NO неферментативным путем, независимым от eNOS [6].

Эффекты L-аргинина в отношении сердечно-сосудистой системы в основном опосредованы продукцией NO. продуцируемый эндотелиоцитами NO активирует цГМФ-синтазу гладкомышечных клеток сосудистой стенки, вызывая их релаксацию [7]. Кроме того, он улучшает микроциркуляцию за счет стимуляции ангиогенеза и пролиферации клеток эндотелия, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток, экспрессию молекул адгезии и высвобождение мощного вазоконстриктора эндотелина-1 [8].

L-аргинин обладает рядом NO-независимых свойств, таких как способность регулировать pH крови и внутри клетки, вызывать деполяризацию мембран эндотелиоцитов, обезвреживать реактивные радикалы кислорода, предотвращая перекисное повреждение липидных мембран. В высоких концентрациях L-аргинин регулирует связывание макромолекул с поверхностью эритроцитов, снижая вязкость крови [9].

Согласно данным ряда экспериментальных исследований L-аргинин стимулирует высвобождение инсулина, глюкагона, пролактина и гормона роста, влияя таким образом на метаболизм глюкозы, белков, липидов и других молекул, вовлеченных в патогенез атеросклероза [10]. L-аргинин обладает свойством ингибитора АПФ, что имеет значение в регуляции артериального давления (АД). И наконец, эта аминокислота оказывает влияние на процессы тромбообразования и фибринолиза посредством снижения образования тромбосана В₂, ингибирования тромбоцитарно-фибринового комплекса, усиления продукции плазмина и деградации фибрина [11].

Таким образом, L-аргинин выполняет многочисленные функции в сердечно-сосудистой системе как субстрат образования универсального вазодилатора

NO, антигипертензивный, антиоксидантный агент, регулятор вязкости крови и системы коагуляции. Доклинические исследования демонстрируют, что перечисленные эффекты L-аргинина находят точки приложения в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, включая атеросклероз, гипертензию, ИБС и ХСН [12].

L-аргинин и сердечная недостаточность: патофизиологические предпосылки

ХСН сопровождается системной вазоконстрикцией, ростом сосудистого сопротивления и недостаточной периферической вазодилатацией [13]. Эндотелий играет важную роль в регуляции тонуса периферических сосудов. Нарушение эндотелий-зависимого механизма вазодилатации, определяемое манжеточной пробой с потокзависимой вазодилатацией (ПЗВД) периферических артерий, коррелирует с тяжестью СН и ее функциональным классом (ФК) [14], а также ассоциируется с худшей выживаемостью больных. В немецком исследовании в ходе наблюдения за пациентами со стабильным течением ХСН II-III ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) показано драматическое и достоверное различие пятилетней выживаемости пациентов с показателями ПЗВД выше и ниже медианы: 65 и 20% соответственно с учетом поправок на возраст, ФК и величину фракции выброса (ФВ) ЛЖ [15].

Следуя обратной логике, исследователи пришли к тому, что усиление синтеза NO под влиянием экзогенно вводимого субстрата этой реакции, то есть аминокислоты L-аргинина, может оказывать положительные эффекты на сердечно-сосудистую систему. По-видимому, в реализации данных эффектов играют роль и другие, NO-независимые свойства L-аргинина, о которых упоминалось выше. В целом эффекты L-аргинина, которые могут быть полезными в терапии ХСН, следующие [11]:

- улучшение эндотелийзависимой вазодилатации;
- ингибирование АПФ;
- снижение концентрации в плазме крови эндотелина-1;
- противодействие окислительному стрессу;
- ингибирование апоптоза;
- снижение системного сосудистого сопротивления;
- отрицательный хронотропный эффект;
- увеличение ударного объема ЛЖ;
- улучшение функции почек.

Перечисленные эффекты подтверждены экспериментальными и клиническими исследованиями.

Клинические исследования перорального экзогенного L-аргинина при ИБС и коронарогенной ХСН

В конце 1990-х годов появились публикации, в которых описывался антиангинальный эффект пероральных препаратов L-аргинина и его свойство улучшать эндотелийзависимую вазодилатацию у пациентов со стабильной стенокардией. Длительный прием высоких доз L-аргинина сопровождался уменьшением адгезии моноцитов к поверхности эндотелия [16], снижением плазменной концентрации молекул адгезии, эндотелина-1 и провоспалительных цитокинов [17, 18].

В рандомизированном перекрестном исследовании с участием 42 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I-II ФК по NYHA показано существенное улучшение эндотелиальной функции (прирост ПЗВД с $5,0 \pm 2,9$ до $7,8 \pm 4,1\%$), увеличение толерантности к физическим нагрузкам и снижение агрегации тромбоцитов на фоне приема 15 г/сут L-аргинина в течение 10 дней [19].

В отечественном исследовании изучались эффекты раствора L-аргинина аспартата для перорального применения (Тивортин аспартат) у 38 больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по NYHA. Препарат применяли по 15 мл (1,71 г) 2 р/сут в течение 2 мес в дополнение к традиционной терапии. На фоне лечения наблюдали достоверный прирост ПЗВД, времени до начала развития электрокардиографических признаков ишемии и/или начала ангинозной боли при проведении проб с дозированной физической нагрузкой, достоверное увеличение на 34% суммарной выполняемой работы, а также снижение потребности в приеме нитратов короткого действия для купирования приступов стенокардии [20].

Эффективность и безопасность орального L-аргинина у пациентов с острым ИМ (ОИМ) изучали в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ARAMI [21]. 792 пациента с ОИМ с элевацией сегмента ST в течение 24 ч после начала симптомов рандомизировали к пероральному приему L-аргинина (3,0 г 3 р/сут) в течение 30 дней или плацебо дополнительно к стандартной терапии. Комбинированная конечная точка (30-дневная сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, шок, отек легких, реанимация или возвратная ишемия миокарда) наступила у 24% пациентов группы L-аргинина и у 27% пациентов группы плацебо (отношение шансов 0,63; 95% доверительный интервал 0,39-1,02; $p=0,06$). Различия в пользу L-аргинина почти достигли уровня статистической достоверности.

Достоверными оказались различия в подгруппе 226 пациентов с гиперлипидемией (19 против 31 события конечной точки; $p<0,05$). Серьезных побочных эффектов в группе L-аргинина не зафиксировано. Это исследование впервые продемонстрировало безопасность применения L-аргинина с первых суток ОИМ и недосягаемую, однако отчетливую тенденцию к снижению частоты неблагоприятных исходов на фоне эндотелиопротекторной терапии.

У пациентов с ХСН при пероральном приеме L-аргинина в дозах 5-13 г/сут в течение 6 нед отмечалось достоверное снижение концентрации эндотелина-1 в плазме крови, улучшение ПЗВД, общего функционального статуса по результатам теста с 6-минутной ходьбой (прирост дистанции с 390 ± 91 до 422 ± 86 м; $p<0,05$), а также повышение качества жизни по опроснику Living With Heart Failure [22].

В 4-недельном исследовании у пациентов с тяжелой ХСН (ФВ $19 \pm 9\%$) лечение L-аргинином в дозе 8 г/сут улучшало эндотелийзависимую вазодилатацию, и этот эффект был более выраженным (аддитивным) в комбинации с физическими тренировками мышц руки [23].

В. Bednarz и соавт. показали повышение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с застойной ХСН II-III ФК по NYHA после перорального приема 9 г/сут L-аргинина в течение 7 дней [24].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании с участием пациентов с застойной ХСН II-III ФК по NYHA изучалось влияние L-аргинина (15 г/сут) на почечную гемодинамику [25]. Актуальность этой темы обусловлена тем, что нарушение функции почек является одним из наиболее значимых коморбидных состояний при ХСН, а ключевым механизмом развития прогрессирующей почечной недостаточности является активация РАС на фоне эндотелиальной дисфункции, системной воспалительной реакции и окислительного стресса. Результаты исследования свидетельствуют, что терапия L-аргинином положительно сказывается на функционировании почек, повышая скорость клубочковой фильтрации (на $44 \pm 31\%$) и усиливая натрийурез (на $47 \pm 12\%$).

Таким образом, в клинических исследованиях получены воспроизводимые результаты, указывающие на то, что при пероральном приеме L-аргинин реализует эндотелиопротекторные эффекты, и это положительно отражается на механизме NO-зависимой ауторегуляции периферического кровотока, прогнозе и качестве жизни пациентов с хроническими и острыми формами ИБС, а также ХСН.

Клинические исследования с парентеральным введением L-аргинина

Многочисленные исследования с внутривенными и внутриартериальными инфузиями L-аргинина были выполнены у пациентов с ИБС. В ряде работ показаны дилатация проксимальных сегментов эпикардиальных артерий и снижение их реакции на вазоконстрикторы после введения L-аргинина у пациентов с приступами стенокардии при ангиографически интактных коронарных артериях (микровазкулярная стенокардия). Быстрый NO-зависимый механизм действия L-аргинина реализуется в течение нескольких минут после парентерального введения [26, 27]. Дилатация в ответ на интракоронарное введение L-аргинина также отмечалась у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Коронарные стенозы со сложной морфологией бляшек лучше реагировали на L-аргинин, что подтверждает гипотезу о существенном дефиците этого прекурсора NO, коррелирующим со степенью атеросклеротического поражения артерии, и указывает на терапевтический потенциал L-аргинина при ИБС [28].

Внутривенные инфузии L-аргинина в небольшом исследовании у пациентов с ХСН достоверно снижали частоту сердечных сокращений (с 88 ± 15 до 80 ± 16 уд/мин), среднее системное АД (с 84 ± 17 до 70 ± 18 мм рт. ст.) и системное сосудистое сопротивление (с 24 ± 8 до 15 ± 6 единиц Вуда), что сопровождалось достоверным приростом минутного сердечного выброса (с $3,4 \pm 0,7$ до $4,1 \pm 0,8$ л/мин) и ударного объема крови (с 40 ± 9 до 54 ± 14 мл) [29].

Израильские исследователи изучали эффекты БРА лосартана в комбинации с L-аргинином у пациентов с коронарогенной ХСН [30]. Лосартан назначали по 50 мг перорально в течение 2 дней, а на второй день, через 1 ч после приема лосартана, пациентам вводили 20 г L-аргинина внутривенно. Через 4 ч после приема лосартана отмечено достоверное снижение системного сосудистого сопротивления. На второй день, через 1 ч после инфузии L-аргинина, наблюдали аддитивный гемодинамический эффект с достоверным повышением сердечного индекса и ударного объема, дальнейшим снижением сосудистого сопротивления и уменьшением конечно-диастолического давления в ЛЖ по данным эхокардиографии. Недостоверная тенденция к улучшению ПЗВД наблюдалась после приема лосартана; комбинированная терапия обеспечивала достоверный прирост ПЗВД. Повышение экскреции нитритов и нитратов (производных NO) с мочой достоверно

коррелировало с улучшением гемодинамических параметров и улучшением ПЗВД. Исследователи пришли к заключению, что комбинация L-аргинина с БРА обеспечивает аддитивные эффекты эндотелий-зависимой вазодилатации, уменьшение постнагрузки на миокард и оптимизацию параметров гемодинамики у пациентов с коронарогенной ХСН.

Безопасность и переносимость

Терапевтическое использование L-аргинина привлекательно еще и с точки зрения безопасности. Являясь аминокислотой и естественным нутриентом, L-аргинин в сочетании с базисной терапией практически не нагружает пациентов дополнительными побочными эффектами. Максимальная зафиксированная скорость внутривенных инфузий, при которой не наблюдалось побочных эффектов, — 30 г за 60 мин. Наиболее приемлемый режим орального дозирования L-аргинина, при котором наблюдалась максимальная польза сердечно-сосудистых эффектов препарата при минимуме побочных, — 7 г 3 р/сут. В этой дозе пациенты редко отмечали дискомфорт в желудке, диарею и тошноту. Данные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, по-видимому, обусловлены повышением продукции NO в кишечнике и конкурентным снижением абсорбции других аминокислот [11].

Выводы и перспективы

Таким образом, L-аргинин в парентеральных и пероральных формах демонстрирует многообещающие результаты при лечении пациентов с ИБС и ХСН. Следует особо подчеркнуть, что достоверное повышение производительности работы сердца и оптимизация частоты сердечных сокращений у пациентов с ХСН в упомянутых клинических исследованиях достигались только влиянием на функцию эндотелия и тонус сосудистого русла, без изменения сократительной функции миокарда. Также обращает на себя внимание аддитивный эффект L-аргинина при назначении в комбинации с блокаторами РАС, которые составляют основу современной прогнозмодифицирующей терапии ХСН. Немаловажно для общего прогноза у пациентов с ХСН и улучшение функции почек на фоне приема L-аргинина. Безусловно, направление эндотелиопротекции и терапевтические эффекты L-аргинина у пациентов с ИБС и ХСН заслуживают изучения в новых клинических исследованиях с большей численностью выборки и жесткими конечными точками.

Література

- Lee D.S., Gona P., Vasan R.S., et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart study of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation*, 2009; 119: 3070-3077.
- Bottle A., Aylin P., Bell D. Effect of the readmission primary diagnosis and time interval in heart failure date. *Europ. J. Heart Failure*, 2014; 16: 846-853.
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 128; 356: 1140-1151.
- Пархоменко А.Н. Метаболическая терапия, или кардиопротекция при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы. *Український медичний часопис*, 2008; № 4 (66): 15-19.
- Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*, 2015; Т. 96, № 4: 659-665.
- Nagase S., Takemura K., Ueda A., et al. A novel nonenzymatic pathway for the generation of nitric oxide by the reaction of hydrogen peroxide and d- and l-arginine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 233: 150-153.
- Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J. Pathol.* 2000; 190: 244-254.
- Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 2153-57.
- Wascher T.C., Posch K., Wallner S., et al. Vascular effects of l-arginine: anything beyond a substrate for the NO-synthase? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 234: 35-38.
- Maxwell A.J., Cooke J.P. Cardiovascular effects of l-arginine. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1998; 7: 63-70.
- Tousoulis D., Antoniadis C., Tentolouris C., et al. L-arginine in cardiovascular disease: dream or reality? *Vascular Medicine*, 2002; 7: 203-211.
- Mohammadi M., Hajhossein Talasaz A., Alidoosti M. Preventive effect of l-carnitine and its derivatives on endothelial dysfunction and platelet aggregation. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2016 Oct; 15: 1-10.
- Drexler H. Endothelium as a therapeutic target in heart failure. *Circulation*, 1998; 98: 2652-2655.
- Mendes Rineiro A.C., Brunini T.M.C., Ellory J.C., Mann G.E. Abnormalities in l-arginine transport and nitric oxide biosynthesis in chronic renal and heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2001; 49: 697-712.
- Fischer D., Rossa S., Landmesser U., et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur. Heart J.* 2005 Jan; 26 (1): 65-69.
- Adams M.R., McCredie E., Jessup W., et al. Oral l-arginine improves endothelium dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary disease. *Atherosclerosis*, 1997; 129: 261-269.
- Blum A., Porat R., Rosenschein U., et al. Clinical and inflammatory effects of dietary l-arginine in patients with intractable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 1488-90.
- Lerman A., Burnett J.C., Higano S.T., McKinley L.J., Holmes D.R.Jr. Long-term l-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation*, 1998; 97: 2123-2128.
- Созыкин А.В., Ноева Е.А., Балахонова Т.В. и др. Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. *Тер. архив*. 2000; 72 (8): 24-27.
- Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження. *Укр. мед. часопис*, 2009; 5 (73): 40-43.
- Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Maciejewski P., et al. Efficacy and safety of oral l-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. *Kardiol. Pol.* 2005 May; 62 (5): 421-427.
- Rector T.S., Bank A.J., Mullen K.A., et al. Randomized double-blind placebo controlled study of supplemental oral l-arginine in patients with heart failure. *Circulation*, 2000; 93: 2135-2141.
- Hambrecht R., Hilbrich L., Erbs S., et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral l-arginine supplementation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 706-713.
- Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Gebalska J., et al. L-arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure. *Kardiol. Pol.* 2004; 60 (4): 348-353.
- Watanabe G., Tomiyama H., Doba N. Effects of oral administration of l-arginine on renal function in patients with heart failure. *J. Hypertens.* 2000; 18: 229-234.
- Tousoulis D., Tentolouris C., Crake T., Stefanadis C., Toutouzas P. Effects of l- and d-arginine on the basal tone of human diseased coronary arteries and their responses to substance P. *Heart*. 1999; 81: 505-511.
- Egashira K., Hirooka Y., Kuga T., Mohri M., Takeshita A. Effects of l-arginine supplementation on endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Circulation*, 1996; 94: 130-134.
- Tentolouris C., Tousoulis D., Crake T., et al. L-arginine administration enhances the endothelium-dependent dilation in atherosclerotic arteries and stenoses. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (suppl): 379.
- Bocchi E.A., Vilella de Moraes A.V., Esteves-Filho A., et al. L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure. *Clin. Cardiol.* 2000; 23: 205-210.
- Koifman B., Topilski I., Megidish R., et al. Effects of losartan + L-arginine on nitric oxide production, endothelial cell function, and hemodynamic variables in patients with heart failure secondary to coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2006; Jul 15; 98 (2): 172-177. ■