

ТІВОРТІН®

Незамінний донатор оксиду азоту



У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

- підвищенню толерантності до фізичного навантаження¹⁻²;
- зниженню добового використання нітрогліцерину²;
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліцеридів у порівнянні із плацебо+статини³;
- нівелюванню побічної дії β-адреноблокаторів – ерективної дисфункції.

1. Коноплева Л.Ф. L-аргинин при ішемической болезни сердца: исследования продолжаются // Therapia. - 2010. - №10. - С. 64-68
2. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Український медичний часопис. - 2009. - 5.
3. Schulze F. и соавт., 2009. Nutrition Research. 2009 May; 29(5): 291-7.



www.tivortin.com

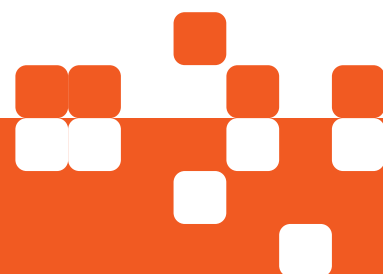
Форма випуску:

4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій
L-аргініну аспартат (1 г/5 мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

Інформація про лікарські препарати Тівортін® та Тівортін® аспартат. Тівортін® р-н. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл містяться 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспартат. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г). Покази до застосування. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стан після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатія, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі та хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. Захворювання інших систем організму: затримка розвитку плода і преєклампсія, метаболічний алкалоз, гіпоксичні та астенічні стани. Протипоказання. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). Спосіб застосування та дози. Тівортін® Розчин для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Добова доза препарату складає 100 мл розчину. При важких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл на добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. Тівортін® аспартат. Розчин для перорального застосування. Застосовують внутрішньо, приймають під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-8 разів на добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих та хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії – по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпоксичних і астенічних станах, імунокорекції при зниженні функції виличкової залози по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза – 8 г. Тривалість курсу лікування – 8-15 днів; за необхідності курс лікування повторюють. Побічні реакції. Рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, які зникають самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України №УА/9941/01/01 від 18.08.2009 р., №УА/8954/01/01 від 13.09.2013 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці.

ЮРІЯ·ФАРМ

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua



В.Ю. Жаринова, д. мед. н., профессор, Е.И. Парасюк, И.А. Самоць, Н.Н. Бенковская, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Возможности повышения эффективности антигипертензивной терапии: роль донаторов оксида азота

Роль эндотелиальной дисфункции и, в первую очередь, NO-синтазной недостаточности в патогенезе артериальной гипертензии (АГ), на первый взгляд, хорошо известна. Экспериментальные данные свидетельствуют, что специфическая инактивация гена эндотелиальной NO-синтазы сопровождается повышением среднего артериального давления (АД) примерно на 15-20 мм рт. ст. Хроническое ингибирование NO-синтазы в эксперименте быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной АГ, включая атеросклероз и сосудистые органические поражения. Доказано, что при АГ происходит тотальное повреждение эндотелия на уровне центральных и периферических сосудов, коронарного, церебрального и почечного кровотока. Изучено и подтверждено эндотелийпротекторное действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов кальция, сартанов, бета-адреноблокаторов с вазодилатирующим эффектом, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и других препаратов, входящих и не входящих в стандарты лечения АГ, однако широко используются для терапии других видов сердечно-сосудистой патологии, поскольку доказано, что представленные механизмы эндотелиальной дисфункции присущи и универсальны для всех заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В то же время АГ имеет ряд «собственных» патогенетических механизмов, существенно ухудшающих состояние органов-мишеней и негативно влияющих на исход заболевания.

На одном из таких механизмов — феномене редификации (или «разрежения») микрососудов — хотелось бы остановиться отдельно, поскольку именно он лежит в основе полиорганной недостаточности, в том числе сердечной, являющейся частым осложнением АГ.

По своей патогенетической сути феномен редификации представляет собой уменьшение количества капилляров на единицу ткани органа. При АГ формирование данного феномена тесно связано с процессом ремоделирования миокарда.

Хорошо известно, что АГ приводит к значительным морфологическим изменениям миокарда, затрагивающим все уровни — от органного до субклеточного. Макроуровень характеризуется изменением геометрии и массы миокарда: увеличением размеров, толщины стенок, в первую очередь левого желудочка (ЛЖ). На тканевом уровне в процесс ремоделирования вовлекаются все клетки миокарда: миоциты, интерстициальные, иммунные клетки и т.д. Наиболее выраженные изменения происходят в кардиомиоцитах: значительно увеличивается размер клеток, количество миофибрилл и ядер в них.

Указанные изменения наряду с повышенным уровнем АД создают предпосылки для значительного ухудшения кровоснабжения миокарда на уровне микрососудов. Очевидно, что основная задача микроциркуляции заключается в оптимальной доставке питательных веществ и кислорода к тканям в зависимости от их потребностей и удаления продуктов обмена. Кроме того, именно состояние микроциркуляции в наибольшей степени определяет величину периферического сосудистого сопротивления. Поэтому при длительном повышении уровня АД происходит ряд изменений микроциркуляции: наблюдаются нарушения вазомоторного тонуса артериол в виде усиления вазоконстрикции и/или ослабления вазодилатации; развиваются изменения структуры прекапиллярных артериол с увеличением соотношения толщина стенки/просвет сосуда и возникает феномен так называемой редификации, что выражается в уменьшении плотности капилляров и суммарной поверхности обменных сосудов. Prewitt выдвинул теорию о том, что вызванное АГ сужение сосудов способствует функциональной (обратной) разреженности капилляров, которая в дальнейшем сопровождается необратимой структурной разреженностью (анатомическое отсутствие капилляров). Учитывая, что радиус диффузии кислорода вокруг капилляра — величина постоянная, развивающаяся при АГ гипертрофия миокарда постепенно приводит к возникновению участков межкапиллярной гипоперфузии, являющихся морфологической предпосылкой для развития сердечной недостаточности (а также недостаточности всех органов, подвергшихся указанной сосудистой перестройке). Особое значение редификация приобретает у больных АГ старшего возраста, когда скорость роста массы миокарда превышает скорость неоваскуляризации.

Основным физиологическим механизмом для борьбы с прогрессирующей тканевой гипоксией является физиологический компенсаторный ангиогенез.

Физиологический ангиогенез — комплексный многоэтапный процесс образования новых капилляров от посткапиллярных венул, являющийся неотъемлемой частью нормального эмбриогенеза и онтогенеза. В норме он наблюдается при росте волос, в эндометрии в фолликулярной фазе менструального цикла и в плаценте. Физиологический ангиогенез представляет собой тканевый ответ либо на гормональную стимуляцию (ангиогенез в репродуктивной системе), либо на изменение окружающей среды (ткань способна расширять сосудистую сеть в ответ

на ишемию). В обычных условиях процессы ангиогенеза протекают с умеренной интенсивностью и активизируются только при регенерации поврежденных тканей, канализации тромбов, ликвидации очагов воспаления, образовании рубца, коллатерализации, стимулированной ишемией, а также при росте и развитии организма.

Ангиогенез впервые был описан английским хирургом Джоном Хантером в 1787 году.

Процесс ангиогенеза состоит из нескольких последовательных этапов: 1) деградация базальной мембраны, фибрина и внеклеточного матрикса; 2) миграция эндотелиальных клеток; 3) пролиферация эндотелиальных клеток; 4) формирование новых капиллярных трубок и новой базальной мембраны.

Основными стимулами к активации ангиогенеза являются гипоксия или ишемия тканей, в результате которых индуцируемый гипоксией фактор (от англ. Hypoxia-Inducible Factor-1 — HIF-1) проникает в ядро клетки, связывается с соответствующим HIF-ответственным участком и изменяет транскрипцию многих генов, в том числе генов фактора роста эндотелия сосудов. Как следствие, наблюдается увеличение экспрессии проангиогенных факторов и, прежде всего, основного регулятора ангиогенеза как в эмбриональном, так и в постнатальном периоде развития организма — фактора роста эндотелия сосудов (от англ. Vascular endothelial growth factor — VEGF) и его рецепторов. Для поддержания процесса физиологического компенсаторного ангиогенеза уровень основного медиатора ангиогенеза — VEGF — может колебаться в пределах от 40 до 400 пг/мл.

Фактор роста эндотелия сосудов является одним из важнейших и специфических проангиогенных факторов, который обладает способностью индуцировать ангиогенез и васкулогенез.

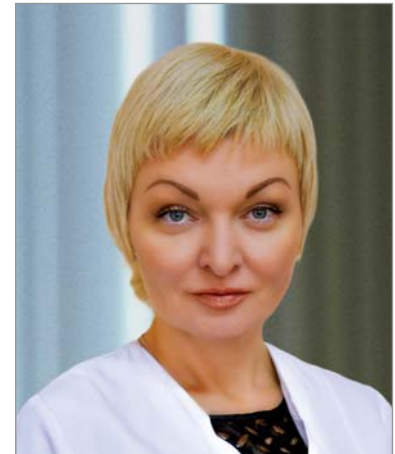
К сожалению, активность физиологического компенсаторного ангиогенеза в организме взрослого человека не всегда соответствует потребностям ишемизированного органа. Особенно это касается миокарда, регенераторные возможности сосудистой сетки которого крайне невелики — несмотря на наличие факторов, способствующих активации ангиогенеза (гипоксия, воспаление), самостоятельное развитие достаточной коллатеральной сети, особенно у пациентов с АГ, ниже потребности гипертрофированного миокарда. Доказано, что зона повреждения миокарда при трансмуральных и не трансмуральных инфарктах и нестабильной стенокардии непосредственно связана с резервом микрососудистого русла, плотностью капилляров, развитием коллатералей, гемореологическими показателями. В большом количестве патоморфологических исследований продемонстрировано, что АГ ассоциируется со значительным ухудшением указанных показателей.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что стимуляция физиологического компенсаторного ангиогенеза может быть перспективным направлением оптимизации лечения АГ.

В связи с этим с 1990-х годов медицинская наука начала активно заниматься поиском возможных путей стимуляции физиологического компенсаторного ангиогенеза. На протяжении последних 20 лет было опубликовано несколько тысяч статей, описывающих результаты сотен исследований, посвященных различным подходам к стимуляции ангиогенеза.

Существующие на сегодня подходы к стимуляции ангиогенеза можно разделить на пять основных направлений:

- введение в зону гипоперфузии рекомбинантных факторов роста;
- использование в качестве стимуляторов ангиогенеза генов, связанных с длительной экспрессией трансгенов;
- введение предшественников эндотелиальных клеток (стволовых клеток);



В.Ю. Жаринова

- применение аппаратных методик (усиленная наружная контрпульсация, кардиологическая ударно-волновая терапия);
- фармакологическая коррекция.

Следует заметить, что во всех представленных направлениях есть часть исследований, результаты которых всеяют надежду на успех, и вторая часть, результаты которых наводят на мысль о полной бесперспективности подобных работ.

Возможность неоваскуляризации ишемизированных тканей с помощью фактора роста фибробластов (от англ. Fibroblast growth factor — FGF-2) и VEGF доказана в многочисленных экспериментах с применением гистологических, ангиографических, радионуклидных методов на моделях ишемии миокарда и скелетных мышц у грызунов (мыши, крысы, кролики), собак, свиней и овец. Эти факторы роста использовали как в виде рекомбинантных белков, так и конструкций в плазмидных или аденовирусных векторах. Первые неконтролируемые клинические исследования с применением рекомбинантных белков были проведены с участием пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и больных с критической ишемией нижних конечностей, и получены весьма обнадеживающие предварительные результаты в отношении эффективности. Однако данные двойных слепых плацебо-контролируемых исследований оказались менее оптимистичными. В двух крупных исследованиях, в которых тестировали внутрикоронарное введение рекомбинантных факторов роста (VEGF в исследовании VIVA и FGF-2 в исследовании FIRS) у больных ИБС, имеющих противопоказания к хирургической реваскуляризации, не наблюдалось различий в клинической картине пациентов в группах лечения стимуляторами ангиогенеза и в группе плацебо через несколько месяцев после процедуры.

Похожая ситуация возникла и в исследовании TRAFFIC, в котором более выраженное увеличение времени безболевого ходьбы у группы больных, получавших FGF-2 в первые 3 мес, нивелировалось через 6 мес за счет увеличения времени безболевого ходьбы в группе пациентов, получавших плацебо. Однако результаты этого исследования внушают некоторый оптимизм относительно возможности использования рекомбинантного FGF-2 при критической ишемии нижних конечностей.

Использовались факторы роста и для лечения пациентов кардиологического профиля. Интрамиокардиальное введение рекомбинантных FGF-1 и FGF-2 проводили при аортокоронарном шунтировании. Было достигнуто достоверное улучшение перфузии миокарда у больных, получивших капсулы с FGF-2.

В качестве альтернативы рекомбинантным белкам с целью стимуляции ангиогенеза была предложена генная терапия. В отличие от рекомбинантных белков генетические конструкции обеспечивали менее резкое и более длительное повышение содержания ангиогенного фактора, что позволяет избежать частых и многократных инъекций или инфузий.

В первых неконтролируемых клинических исследованиях по изучению эффективности генной терапии при ИБС были получены положительные результаты: доказаны хорошая переносимость и кратковременная безопасность введения в миокард генетических конструкций, кодирующих ангиогенные факторы при использовании как плазмидных, так и аденовирусных векторов. Однако

Продолжение на стр. 46.

В.Ю. Жарінова, д. мед. н., професор, Е.І. Парасюк, І.А. Самоць, Н.Н. Бенковська,
ГУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарева НАМН України», г. Київ

Возможности повышения эффективности антигипертензивной терапии: роль донаторов оксида азота

Продолжение. Начало на стр. 45.

в ходе двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (фазы II/III), посвященных применению генной терапии для стимуляции ангиогенеза, получены смешанные результаты. Так, в исследовании KAT (введение в коронарную артерию VEGF-165 в плазмидных и аденовирусных векторах с помощью инфузионно-перфузионного катетера после ангиопластики и стентирования) существенное улучшение перфузии миокарда отмечено только при использовании гена VEGF в аденовирусном векторе. В исследовании EVROINJECT-1 (плазмид с VEGF-165 вводили в зону гибернированного миокарда трансэндокардиально с помощью катетера 80 больным ИБС с III-IV функциональным классом – ФК стенокардии) через 3 мес улучшилась локальная сократимость стенки ЛЖ в группе пациентов, получавших генную терапию. В рандомизированном исследовании REVASC при внутреннем миокардиальном введении путем малой торакотомии VEGF-121 в аденовирусном векторе повышалась толерантность к нагрузке и уменьшался ФК стенокардии у 67 неоперативных больных ИБС. Однако эти данные нельзя оценивать однозначно, поскольку дизайн указанного исследования исключал обследование адекватной контрольной группы пациентов. Нельзя также исключить, что торакотомия может стимулировать васкуляризацию миокарда.

Кроме того, генная терапия имеет недостатки, связанные с введением чужеродного генетического материала и возможностью иммунного ответа при использовании для доставки генов аденовирусных векторов.

Еще одним перспективным методом стимуляции ангиогенеза, который обеспечивает достаточно оптимистичные на сегодняшний день результаты, является использование в качестве стимуляторов ангиогенеза стволовых клеток. В большинстве исследований по применению стволовых клеток для улучшения перфузии миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью получены результаты, указывающие на усиление глобальной функции ЛЖ и уменьшение признаков его ремоделирования. В крупнейшем клиническом исследовании в этой области BOOST (Bone Marrow Transfer to Enhance ST-Elevation Infarct Regeneration Trial) показано, что у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших перкутанное коронарное вмешательство, которым с пятого дня была назначена терапия клетками костного мозга, величина фракции выброса ЛЖ статистически значимо увеличилась по сравнению с пациентами контрольной группы (6,7 против 0,7%). Вместе с тем окончательные результаты в отношении продолжительности и устойчивости эффекта данного вида лечения, а также частоты развития возможных побочных эффектов пока что не получены.

Среди аппаратных методов стимуляции ангиогенеза следует выделить усиленную внешнюю контрпульсацию – неинвазивный метод терапии, в последнее время применяющийся в лечении больных ИБС, у которых неэффективны нитраты и невозможно проведение таких инвазивных процедур, как шунтирование, ангиопластика или стентирование. Основой клинической эффективности данного метода является увеличение напряжения сдвига, стимулирующее синтез NO и повышение проангиогенной активности эндотелия. Следствием этого является стимуляция открытия или формирования коллатералей (мелких ветвей кровеносных сосудов) для создания естественных шунтов в обход стенозированных артерий. Клинические эффекты применения усиленной наружной контрпульсации – уменьшение частоты приступов стенокардии, улучшение кровоснабжения ишемизированного участка миокарда по данным радионуклидной скintiграфии с таллием, снижение дозы нитратов, повышение толерантности к физической нагрузке.

Однако, несмотря на то что метод является неинвазивным, безболезненным и почти не имеет побочных эффектов, наличие многочисленных противопоказаний ограничивает его широкое применение.

Таким образом, становится очевидным, что, невзирая на многолетние усилия, значительных успехов в решении проблемы терапевтического ангиогенеза достичь не удалось. В настоящее время существует несколько причин того, что результаты многочисленных исследований не оправдали ожиданий. Во-первых, большинство исследований, в которых была продемонстрирована физиологическая эффективность ангиогенных методов терапии, были проведены на здоровых молодых животных, тогда как в клинические исследования обычно включают пациентов пожилого возраста с наличием различных факторов риска повреждения эндотелия. Во-вторых, существует

опасность развития системного эффекта стимуляторов ангиогенной активности не только в зоне введения, но и в нежелательных местах. Также одной из причин является быстрое разрушение вводимых ростовых факторов и их предшественников. Однако особое место среди «виновников» недостаточной эффективности попыток активации ангиогенеза отводят эндотелию: именно его функциональная несостоятельность у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы является важным фактором отсутствия адекватной проангиогенной реакции на введение стимуляторов сосудистого роста.

Эндотелий является основным «игровым полем» в реализации ангиогенеза. По образному сравнению Marina Ziche, NO является режиссером и главным актером данного процесса. Как известно, оксид азота образуется путем окисления L-аргинина при участии цитохром-P450-подобных гемопротеинов – NO-синтазы (NOS). Существует два уровня секреции оксида азота: базальная секреция NO в физиологических условиях поддерживает тонус сосудов в покое и обеспечивает неадгезивность эндотелия по отношению к форменным элементам крови; стимулированная секреция NO обеспечивает вазодилатацию в ответ на приток крови. Синтез NO усиливается при динамическом напряжении мышечных элементов сосуда, снижении содержания кислорода в ткани, в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, гистамина, норадреналина, брадикинина, аденозинтрифосфата и др.

Роль оксида азота в обеспечении проангиогенных программ эндотелия разнообразна, поскольку NO является триггером и трансдуктором роста и дифференциации клеток, участвующих в ангиогенезе посредством активации конститутивной NO-синтазы, повышения уровня цГМФ, митоген-активированной киназы, экспрессии фактора роста эндотелия сосудов. Результатом повышения уровня NO в поврежденной ткани является уменьшение признаков воспаления, повреждения и проявлений сосудистых поражений.

Показательным подтверждением роли оксида азота в активации процесса ангиогенеза можно считать данные экспериментального исследования, в котором было продемонстрировано, что блокирование синтеза NO эндотелием снижает синтез фактора роста эндотелия сосудов на 40%.

Как уже было сказано выше, эндотелиальная дисфункция – один из основных патогенетических механизмов АГ. Однако сама по себе дисфункция эндотелия – процесс многогранный, и его основными проявлениями являются:

- нарушение биодоступности NO (считается, что именно это нарушение играет ключевую роль в возникновении дисфункции эндотелия под влиянием различных факторов риска – АГ, курения, дислипидемии, сахарного диабета);
- угнетение экспрессии/инактивация эндотелиальной NO-синтазы и, как следствие, снижение синтеза NO;
- снижение плотности на поверхности эндотелиальных клеток рецепторов (в частности, мускариновых), раздражение которых в норме приводит к образованию NO;
- повышение деградации NO – разрушение NO наступает раньше, чем вещество достигнет места своего действия (так действует, например, супероксид анион, один из продуктов оксидативного стресса).

Целостность и функциональная сохранность эндотелия играют важную роль в поддержании достаточной активности физиологического компенсаторного ангиогенеза, поскольку эндотелий является местом синтеза и основной мишенью для действия ростовых факторов. Улучшение функционального состояния эндотелия будет способствовать повышению его проангиогенной активности и активации физиологического компенсаторного ангиогенеза, что важно для предупреждения развития осложнений и улучшения прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Следовательно, уменьшение повреждения, коррекция и поддержание адекватного функционирования эндотелия являются одними из наиболее актуальных задач современной терапии сердечно-сосудистой патологии.

На сегодняшний день существует немало препаратов, способных улучшать функциональное состояние эндотелия:

- замещающие органические протекторные эндотелиальные вещества (аналоги простаглицина и нитроглицерина);
- стимуляторы синтеза эндотелиальных вазодилататоров (ИАПФ, ингибиторы фосфодиэстеразы, небиволол);
- ингибиторы или антагонисты эндотелиальных вазоконстрикторов (антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ингибиторы рецепторов эндотелина, ингибиторы тромбосансинтазы и тромбосана);

- антиоксиданты;
- мембранопротекторы (статины, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, эссенциальные фосфолипиды).

Однако в настоящее время известно, что длительное применение у больных АГ групп препаратов, направленных на стимуляцию синтеза оксида азота эндотелием (в том числе ИАПФ), приводит к истощению запасов NO в эндотелии, что требует новых подходов к проблеме коррекции эндотелиальной дисфункции. Оптимальным подходом, на наш взгляд, является назначение L-аргинина – препарата, который не только стимулирует функцию эндотелия, но и предоставляет субстрат для синтеза оксида азота.

С целью подтверждения этого предположения нами было обследовано 60 больных в возрасте 60–74 лет с гипертонической болезнью II стадии I и 2 степени. 40 пациентам из обследованных к стандартной антигипертензивной терапии был добавлен L-аргинин (Тивортин®, Юрия-Фарм) в дозе 1,5 г перорально в виде раствора для питья. 20 больных, получавших только стандартную терапию, вошли в группу плацебо. Длительность наблюдения составила 14 дней.

Все пациентам до и после лечения были проведены суточное мониторирование АД, изучение сосудодвигательной функции эндотелия, определен уровень VEGF.

Результаты исследования показали, что добавление Тивортина к стандартной антигипертензивной терапии способствует улучшению функционального состояния эндотелия микрососудов, о чем свидетельствовало увеличение объемной скорости кровотока после создания реактивной гиперемии.

Поскольку было подтверждено, что повышение синтеза NO эндотелием увеличивает его проангиогенную активность и способствует активации процесса ангиогенеза, нами был исследован уровень фактора роста эндотелия сосудов у пациентов.

Согласно полученным данным в группе больных, принимавших Тивортин®, уровень VEGF был достоверно выше, чем в группе сравнения.

Отмечено наличие корреляционной связи процента прироста показателя микроциркуляции с уровнем фактора роста эндотелия сосудов, что свидетельствует о взаимосвязи улучшения функционального состояния эндотелия на фоне лечения L-аргинином с активацией компенсаторного ангиогенеза.

Способность L-аргинина стимулировать процессы ангиогенеза подтверждают также многочисленные исследования других авторов. Впервые это было показано в исследованиях на животных моделях. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) EMAT (Endothelial Modulation in Angiogenic Therapy) с участием пациентов с ИБС с одновременным поражением 3 сосудов и тяжелым диффузным поражением передней нисходящей ветви левой коронарной артерии, перенесших аортокоронарное шунтирование, было выявлено улучшение перфузии и сократимости передней стенки миокарда наряду с тенденцией к менее выраженному возникновению перфузионных дефектов после курса 10 инъекций VEGF в сочетании с пероральным приемом в течение 3 мес L-аргинина в дозе 6 г/сут.

Еще одним положительным моментом терапии L-аргинином в нашем исследовании было улучшение суточного профиля АД. Так, на фоне добавления L-аргинина к лечению АГ количество больных с суточным профилем АД non-dipper уменьшилось с 18 (30%) до 3 (5%). Соответственно, количество пациентов с суточным профилем АД dipper увеличилось с 42 (70%) до 57 (95%).

Полученные нами данные относительно улучшения суточного профиля АД на фоне приема L-аргинина подтверждены в исследованиях других авторов. Так, в небольшом контролируемом исследовании у больных АГ, рефрактерной к эналаприлу и гидрохлоротиазиду, был обнаружен благоприятный ответ при добавлении в схему лечения L-аргинина перорально в дозе 6 г/сут. В проспективном двойном слепом РКИ было продемонстрировано значительное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации (с $1,7 \pm 3,4$ до $5,9 \pm 5,4\%$; $p=0,008$) у 18 пациентов с эссенциальной гипертензией на фоне приема L-аргинина в дозе 6 г/сут.

В другом исследовании было обследовано 13 больных с АГ и микроваскулярной стенокардией до и после лечения L-аргинином (6 г/сут в течение 4 нед). Под влиянием терапии L-аргинином наблюдалось улучшение качества жизни, снижение уровня АД и ФК стенокардии.

Таким образом, применение L-аргинина на фоне стандартной антигипертензивной терапии улучшает функциональное состояние эндотелия, усиливает его NO-продуцируемую способность и уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции. Кроме того, назначение L-аргинина одновременно с улучшением функционального состояния эндотелия обеспечивает повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови, что свидетельствует об активации физиологического компенсаторного ангиогенеза.

Список литературы находится в редакции.

