

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА ФЕНОМЕН ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Абдуллаев Р.Ф., Меликов А.А., Гусейнова Р.Р.

НИИ кардиологии им. Д.М. Абдуллаева, Баку, Азербайджан

Резюме. Целью настоящего исследования явилась оценка влияния L-аргинина на феномен ишемического прекодиционирования (ИП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Обследованы 42 пациента (средний возраст $51,4 \pm 2,1$ года) со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса. Всем больным дважды проводили парные тредмил-тесты (ТТ) с 20-минутным интервалом между каждой нагрузочной пробой. Первая пара ТТ (1-й и 2-й) выполнялась на чистом фоне. Вторая пара ТТ (3-й и 4-й) проводилась после 5-дневного лечения L-аргинином (тивортин, «Юрия-фарм», Украина), который вводился внутривенно в виде 4,2%-го раствора по 100 мл ежедневно. До и после лечения тивортином отмечалось достоверное повышение показателей толерантности к ишемии, что характеризовало наличие феномена ИП при проведении как первого так и второго парного ТТ. При сравнении результатов 4-й пробы со 2-й было зарегистрировано дополнительное повышение показателей толерантности миокарда к ишемии. Это дает основание полагать, что тивортин обладает потенцирующим влиянием на феномен ИП у больных ИБС. Этот эффект может быть обусловлен синергизмом тивортина и брадикинина для стимуляции образования азота оксида (NO), который как один из триггеров ИП участвует в реализации защитного эффекта этого феномена.

Ключевые слова: L-аргинин, ишемическая болезнь сердца.

В настоящее время имеются убедительные данные об участии эндотелиальных клеток в развитии атеросклероза сосудов сердца [1, 2, 5]. Важнейшей функцией эндотелия является регуляция сосудистого тонуса. Эта функция осуществляется путем синтеза и выделения ряда биологически активных соединений. Среди них наибольшее значение имеет оксид азота (NO), который является одним из мощных известных в настоящее время вазодилататоров. NO синтезируется из L-аргинина под влиянием фермента NO-синтетазы. Проникая из эндотелиальных клеток в гладкомышечные клетки сосудистой стенки, NO активизирует гуанилатциклазу, что ведет к повышению уровня цГМФ, который приводит к расслаблению сосудов.

Описанный в 1986 г. С. Murry и соавт. [8] феномен ишемического прекодиционирования (ИП) миокарда характеризуется повышением устойчивости миокарда к ишемическому повреждению после коротких эпизодов ишемии. Предполагают, что, помимо аденозина, брадикинина, норадреналина, ацетилхолина, свободных радикалов и др., потенциальным триггером ИП является также NO.

Анализ литературных источников последних лет свидетельствует о возможности эффективного и безопасного применения L-аргинина как активного донатора NO в клинической практике при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы [3, 4, 6, 7, 10, 11]. Однако мы не встретили исследований, посвященных изучению влияния L-аргинина на феномен ИП у больных ИБС.

Целью работы явилась оценка влияния L-аргинина на феномен ИП у больных стабильной стенокардией напряжения путем проведения парных нагрузочных тестов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 42 мужчины в возрасте от 39 до 65 лет (в среднем $51,4 \pm 2,1$ года) со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Давность проявления приступов стенокардии состояла от 1 до 15 лет. 11 больных ранее перенесли инфаркт миокарда. 32 пациентам была произведена коронарография, и во всех случаях выявлено стенозирование на 75% и более по меньшей мере одной основной коронарной артерии. Все антиангинальные препараты были отменены за 3–4 дня исследования, кроме сублингвального приема нитроглицерина во время приступа стенокардии.

Парные нагрузочные тесты на тредмиле проводили по стандартному протоколу Bruce на компьютеризованном аппарате «Carello Stress Test Cardiolaine RHC 500». ЭКГ записывали в 12 стандартных отведениях исходно, затем на каждой минуте исследования и в течении 10 минут восстановительного периода. У всех обследованных был положительный нагрузочный тест. Отдых между окончанием первого и началом второго тредмил-теста составил 20 минут. Оценивали продолжительность нагрузки (в с), максимальную депрессию сегмента ST (в мм), время достижения депрессии сегмента ST (в с), «двойное произведе-

ние» – ДП (в уд/в мин. × мм рт.ст./100 – у.е.), количество метаболических единиц (МЕ), время восстановления сегмента ST до исходного уровня (в с). На следующий день после первого парного тредмил-теста больным был назначен L-аргинин-гидрохлорид (тивортин, «Юрия-Фарм», Украина) в виде 4,2% раствора внутривенно по 100 мл 1 раз в сутки на протяжении 5 дней. На 6-й день проводили повторные парные тредмил-тесты по тому же протоколу, что и первый. Критериями прекращения нагрузки были типичный приступ стенокардии и горизонтальное смещение сегмента ST на 1 мм и более на расстоянии 0,08 с от точки J.

Статистическую обработку показателей проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6. Результаты представлены в виде M+m, различие считали достоверным при $p < 0,05$ (табл.).

Таблица

Результаты парных нагрузочных тестов до и после лечения тивортином (M+m)

Показатели	До лечения тивортином		После лечения тивортином		Достоверность			
	тредмил-тест							
	1-й тест	2-й тест	3-й тест	4-й тест	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₃₋₄	P ₂₋₄
Продолжительность нагрузки, с	305±28	375±30	455±25	540±30	<0,05	<0,01	<0,01	<0,001
Максимальная ЧСС, уд/мин.	116±6	124±4	129±3	139±5	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Максимальная депрессия сегмента ST, мм	2,2±0,2	1,8±0,3	1,6±0,2	1,3±0,3	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Время до появления депрессии сегмента ST, с	318±38	390±25	480±42	545±36	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01
ДП, у.е.	185±6,0	195±5,0	195±6,5	214±4,5	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01
Время восстановления сегмента ST, с	352±30	280±21	345±19	240±24	<0,05	>0,05	<0,05	<0,01
Количество метаболических единиц, МЕ	5,5±0,4	7,0±0,5	8,6±0,4	9,0±0,5	<0,05	<0,01	>0,05	<0,01

Результаты и обсуждение

Данные, полученные при проведении парных тредмил-тестов, представлены в таблице. Как видно при проведении как первой (1-й и 2-й тредмил-тест), так и второй пары нагрузочных проб (3-й и 4-й тредмил-тест), отмечалось повышение показателей толерантности миокарда к ишемии. Это означало наличие феномена ИП у обследованных больных при проведении как первой, так и второй пары нагрузочных проб. При первом парном тредмил-тесте на чистом фоне отмечалось достоверное увеличение продолжительности нагрузки, времени до появления депрессии сегмента ST, ДП, количества МЕ и достоверное уменьшение максимальной депрессии сегмента ST и времени ее восстановления до исходного уровня. При сравнении тех же показателей второго парного тредмил-теста на фоне лечения тивортином также наблюдались достоверные изменения этих показателей и повышение толерантности миокарда к ишемии. При сопоставлении результатов 1-го и 3-го нагрузочного теста (после лечения тивортином) полученные результаты подтверждают наличие антиангинального действия этого препарата и согласуются с данными В.А. Слободского, где было достигнуто повышение толерантности миокарда к физической нагрузке после перорального приема тивортина [3]. Интересные данные были получены при сравнении результатов 2-го и 4-го тредмил-тестов.

Как следует из таблицы, здесь получено дополнительное достоверное увеличение продолжительности нагрузки на 44%, максимальной ЧСС на 12%, времени до появления депрессии сегмента ST на 39%, ДП на 9%, количества МЕ на 14%, а также достоверное уменьшение максимальной депрессии сегмента ST на 27% и времени восстановления сегмента ST до исходного уровня на 28%.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что тивортин обладает не только антиангинальным действием, но и способствует усилению эффекта ИП миокарда у больных ИБС.

Известно, что одним из триггеров ИП является также брадикинин, выделяющийся из эндотелиальных клеток при ИП. Он также стимулирует образование NO, который в свою очередь инициирует взаимодействие между эндотелием и миоцитами. Следствием этого может быть ингибирование медленного Ca⁺⁺-тока прямо или через стимуляцию цАМФ-зависимой фосфодиэстеразы, вызывающей снижение уровня цГМФ, т.е. реакцию, эквивалентную стимуляции аденозиновых рецепторов [9].

Таким образом, представляется вероятным, что введенный парентерально L-аргинин и образовавшийся при транзиторной ишемии миокарда брадикинин, действуя синергично и усиливая образование NO как

одного из триггеров ИП, в конечном счете потенцируют полезный эффект ИП у обследованных больных ИБС.

ВЫВОДЫ

1. При проведении парных нагрузочных тестов внутривенное введение тивортина в виде 4,2% раствора по 100 мл в сутки на протяжении 5 дней оказывает стимулирующее действие на феномен ишемического preconditionирования у больных стабильной стенокардией напряжения.

2. Усиление защитных эффектов preconditionирования миокарда тивортином проявляется достоверным увеличением продолжительности нагрузки, максимальной ЧСС, времени появления депрессии сегмента ST, ДП, количества ME, а также достоверным уменьшением максимальной депрессии сегмента ST и времени восстановления сегмента ST до исходного уровня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т. Коррекция эндотелиальной функции – ключ к успеху лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце. Журнал для практикующих врачей. 2003; 1: 22–26.
2. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Харьков, 2000: 432 с.
3. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тивортин® аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження. Укр. мед. часопис, 2009; 5(73): 40–43.
4. 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.
5. Brutsaert D.I. Cardiac endothelial myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance and rhythm. Phsiol. Rev. 2005; 1: 59–115.
6. George J., Shmuel S.B., Roth A. et al. L-arginine attenuates lymphocyte activation and anti-oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty. Atherosclerosis 2004; 174(2): 323–327.
7. Maxwell A.J., Anderson B., Zapfen M.P., Cooke J.P. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is reversed by a nutritional product designed to enhance nitric oxide activity Cardiovasc. Drugs Ther. 2000; 14(3): 309–316.
8. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986; 74: 1124–1136.
9. Parrat J. Protection of the heart by ischemic preconditioning: mechanisms and possibilities for pharmacological exploitation. Trend Pharmacol. Sci. 1994; 15: 19–25.
10. 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(2): 229–234.
11. Zimmermann C., Haberl R.L. L-arginine improves diminished cerebral CO₂ reactivity in patients. Stroke 2003; 34(3): 643–647.

ВПЛИВ L-АРГІНІНУ НА ФЕНОМЕН ІШЕМІЧНОГО ПРЕКОНДИЦІОНУВАННЯ У ХВОРИХ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУГИ

Абдуллаєв Р.Ф., Меліков А.А., Гусейнова Р.Р.

Резюме. Метою дослідження є оцінка впливу L-аргініну на феномен ішемічного preconditionування (ІП) у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС). Обстежено 42 пацієнти (середній вік 51,4±2,1 року) зі стабільною стенокардією напруги ІІ–ІІІ функціонального класу. Всім хворим два рази проводили парні тредміл-тести (ТТ) з 20-хвилинним інтервалом між кожною навантажувальною пробою. Перша пара ТТ (1-й і 2-й) виконувалася на чистому фоні. Друга пара ТТ (3-й і 4-й) проводилася після 5-денного лікування L-аргініном (Тивортин, «Юрія-фарм», Україна), який вводився внутрішньовенно у вигляді 4,2%-го розчину по 100 мл щоденно. До і після лікування тивортином спостерігалось достовірне підвищення показників толерантності до ішемії, що характеризувало наявність феномену ІП при проведенні як першого, так і другого парного ТТ. При порівнянні результатів 4-ї проби з 2-ю було зареєстровано додаткове підвищення показників толерантності міокарда до ішемії. Це дає підстави стверджувати, що тивортин має потенційований вплив на феномен ІП у хворих на ІХС. Цей ефект може бути обумовлений синергізмом тивортину й брадикініну задля стимуляції утворення азоту оксиду (NO), який як один із тригерів ІП бере участь в реалізації захисного ефекту цього феномена.

Ключові слова: L-аргінін, ішемічна хвороба серця.

THE INFLUENCE OF L-ARGININE ON PHENOMENON OF ISCHEMIC PRECONDITIONING IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA OF STRAIN

Abdullayev R.F., A Malikov.A., Huseynova R.R.

Summary. The aim of present research was the assessment of the influence of L-arginine on the phenomenon of ischemic preconditioning (IP) in patients with coronary heart disease (CHD). Were reviewed 42 patients (at average age of 51,4+/- 2,1

years) with stable angina of strain of II-III functional classes. For each patient there were hold 2 double tread-mill tests with interval in 20 minutes between each loading test. The first couple of TT (1-st and 2-nd) was fulfilled on the clear background. The second couple of TT (3-rd and 4-th) was hold after 5 days of treatment with L-arginine (Tivortin, «Yuria-farm», Ukraine) that was injected intravenous daily 4,2 % fluid 100 ml each. Before and after treatment with tivortin there was noticed definite increase of indicators of tolerance to ischemia that characterized existence of IP phenomenon during the first as well as the second double TT. In comparison with the results of the second test in the fourth one there was noticed additional increase of tolerance of myocardium to ischemia. This gives us reason to believe that tivortin has potentiating influence on IP phenomenon in patients with IИH. This effect may be provided by synergism of tivortin and bradykinin for stimulation of forming of NO that participates in realization of defense effect of this phenomenon as one of IP triggers.

Keywords: *L-arginine, coronary heart disease.*

Адреса для листування:

Абдуллаев Р.Ф.

НИИ кардиологии им. Д.М. Абдуллаева, Баку, Азербайджан

AZ 1000, Баку, ул. Фатали Хана Хойского, 101

Тел. (99412) 441-41-78, 441-49-72