

# Патогенетичне обґрунтування та клінічне значення використання аргініну для профілактики критичної ішемії нижніх кінцівок і фатальних виявів мультифокального атеросклерозу



В. Г. Мішалов, В. А. Черняк, О. І. Сопко, Д. Є. Дубенко

Національний медичний університет  
імені акад. О. О. Богомольця, Київ

**Мета роботи** — вивчити результати терапії L-аргініном у хворих з переміжною кульгавістю для профілактики критичних стадій ішемії нижніх кінцівок.

**Матеріали і методи.** Проведено дослідження з участю 86 пацієнтів з переміжною кульгавістю, яких рандомізували на дві групи по 43 хворих. Перша група отримувала по 8 г L-аргініну («Твортін») двічі на добу, друга — по 40 мг простагландину E1 (PGE1) двічі на добу.

**Результати та обговорення.** Прийом L-аргініну сприяв збільшенню відстані безбольової ходи на  $(230 \pm 63) \%$ , абсолютної відстані — на  $(155 \pm 48) \%$  ( $p < 0,05$ ), прийом PGE1 — відповідно на  $(209 \pm 63)$  і  $(144 \pm 28) \%$  ( $p < 0,05$ ). Лікування L-аргініном збільшило значення коефіцієнта L-аргінін/асиметричний диметиларгінін у плазмі та екскрецію нітратів і рівень циклічного гуанідинмонофосфату у сечі, що свідчить про нормалізацію біосинтезу ендогенного оксиду азоту. Терапія PGE1 істотно не впливала на параметри ендотелій-залежної вазодилатації. Коефіцієнт якості життя, визначений за допомогою анкет з оцінки розладів функції ходьби і якості життя, збільшився з  $3,51 \pm 0,18$  до  $8,3 \pm 0,4$  у групі аргініну та до  $7,0 \pm 0,5$  у групі PGE1 (усі  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Аргінін є препаратом вибору для запобігання тяжких форм ішемії нижніх кінцівок та інших проявів мультифокального атеросклерозу.

**Ключові слова:** атеросклероз, аргінін, критична ішемія нижніх кінцівок.

Аргінін ( $\alpha$ -аміно- $\delta$ -гуанідиновалеріанова кислота, рис. 1) — незамінна амінокислота, яка є активним та різностороннім клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму, виявляючи важливі протекторні ефекти при критичних станах організму, насамперед ішемічного характеру. Ця речовина, регулюючи процеси обміну та енергозабезпечення, має антигіпоксичну, мембра-

ностабілізуювальну, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу організму. Відомо, що аргінін збільшує вміст у крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, бере участь у синтезі проліну, поліаміну, гуанідину, фібринолізу, сперматогенезі, інгібує адгезію лейкоцитів, має мембранодеполяризуювальну дію. Як субстрат для синтази оксиду азоту (NO-синтази), L-аргінін каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію і адгезію лейкоцитів та тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, запобігаючи утворенню і розви-

---

Мішалов Володимир Григорович, д. мед. н., проф.,  
зав. кафедри хірургії № 4  
<http://orcid.org/0000-0001-7263-7375>  
01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-15-60

© В. Г. Мішалов, В. А. Черняк, О. І. Сопко, Д. Є. Дубенко, 2018

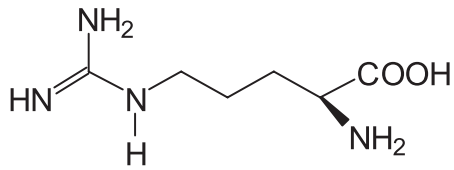


Рис. 1. Хімічна формула аргініну

тку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, котрий є потужним вазоконстриктором та стимулятором проліферації і міграції гладеньких міоцитів судинної стінки. L-аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендogenous стимулятора оксидантного стресу.

**Аргінін як лікарський засіб**

Аргінін відіграє важливу роль у процесах нейтралізації аміаку в орнітиновому циклі синтезу сечовини, а також у зв'язуванні цього нейротоксину в нетоксичний глутамін та стимуляції виведення аміаку із центральної нервової системи та організму в цілому.

**Патогенетичні механізми впливу аргініну на патологічні процеси**

Оксид азоту (NO) активно досліджують протягом останніх років. Установлено широкий спектр його біорегуляторної дії. Доведено, що NO є унікальним медіатором міжклітинної взаємодії [1, 2, 16], беручи участь у підтримці гомеостатичних параметрів організму, формуванні базального

тону судин [3], поліпшенні реологічних властивостей крові шляхом регуляції процесів агрегації формених елементів, стабілізації проникності мембрани судинної стінки, має вільнорадикальні властивості (рис. 2) [5–7].

У центральній нервовій системі система NO відіграє провідну роль [27], зокрема як медіатора який бере участь у реалізації деяких функцій, наприклад, створення пам'яті [28–31]. На периферії, де поширена мережа нервів, завдяки NO неадренергічний та нехолінергічний механізм здійснює нейрогенну вазодилатацію [4, 32] та регулює функціонування гастроінтестинального [33–35] і сечостатевого [36] тракту. Оксид азоту також сприяє контролю агрегаційної здатності елементів крові та регулюванню скоротливої здатності міокарда шляхом корекції синтезу простагландинів і тромбоксану. Виявлено залежність між обміном NO та патогенезом інфекційно-септичних процесів. Оксид азоту є також цитостатиком і цитотоксичним засобом.

Оксид азоту – продукт конверсії L-аргініну під впливом ферменту NO-синтази. Він відіграє певну роль у різних фізіологічних ситуаціях і продукується різними клітинами. Патофізіологічна роль NO є дуже поширеною, зокрема при захворюваннях серцево-судинної та дихальної систем, септичних станах, захворюваннях шлунково-кишкового тракту та сечостатевої системи. Способами нормалізації обміну NO може бути його інгаляція або введення так званих донаторів NO. Цю думку поділяють багато дослідників. Згідно із сучасними

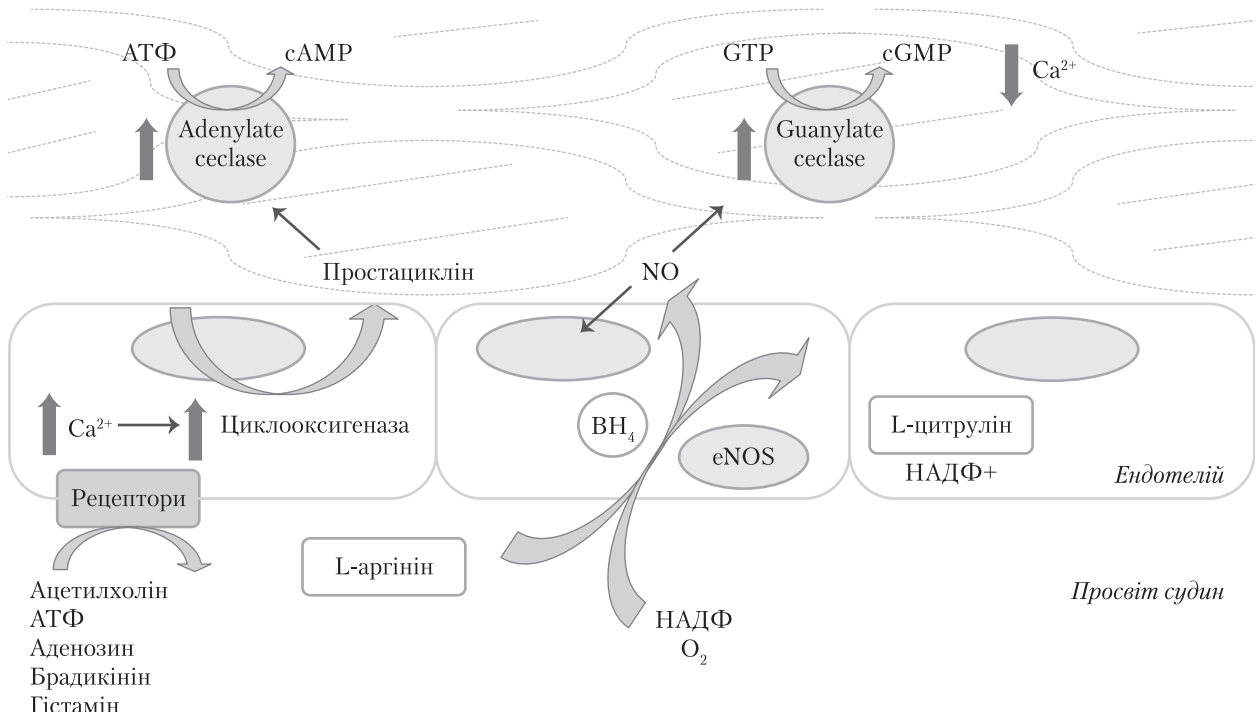


Рис. 2. Дві головні фізіологічні ланки вазодилатації

уявленнями, внаслідок окиснення L-аргініну утворюється NO та ендотелін-1 (рис. 3).

**Кардіологічні захворювання.** Синтез NO судинним ендотелієм — механізм, який відповідає за регулювання тиску крові [25, 26]. Останніми роками проведено наукові дослідження ролі NO при розвитку кардіологічних захворювань. Відомо, що лікування аргініном запобігає виникненню артеріальної гіпертензії у тварин, схильних до цього захворювання, а також спричиняє швидке зменшення тиску під час систоли та діастоли у здорових осіб і хворих на гіпертонію. Частина терапевтичного ефекту інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, можливо, зумовлена їх здатністю посилювати тривалість дії брадикініну, який стимулює утворення NO і таким чином збільшує його концентрацію в ендотелії судин. Виявлено залежність між концентрацією NO та розвитком експериментального діабету, зокрема у видалених легеневи артеріях пацієнтів, котрі перенесли трансплантацію серця і легень при термінальній стадії хронічних легеневи захворювань. Уміст NO суттєво змінюється залежно від стану організму та під час імунологічних реакцій.

Дія аргініну нормалізує, зокрема, судинну дисфункцію у хворих і дослідних тварин із гіперхолестеринемією, при цьому у тварин ефект супроводжується зменшенням товщини інтими. Доведено, що збільшення споживання із їжею аргініну спричиняє зміни в судинній реактивності та нормалізує товщину інтими при атеросклерозі та тиск крові, ліквідує надмірну проліферацію осередків гладеньких м'язів при артеріальній гіпертензії. Можливо, є й інші шляхи збільшення активної концентрації ендogenous NO, наприклад, збільшення періоду його напіврозпаду або тривалості його дії.

Ефект впливу L-аргініну на показники кровоплину в здорових осіб і хворих на хронічне обструктивне захворювання легень досліджено у багатьох роботах. Доведено, що інфузія L-аргініну в дозі 20 г у 100 мл дистильованої води протягом 30 хв у здорових осіб сприяє посиленню швидкості току крові в середньому на 19,8%, а у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень — на 36,8%. Так, при використанні як профілактичного засобу аргініну у хворих дітей до та після операції на легенях встановлено, що післяопераційна легенева гіпертензія розвинулася у 6 (30%) із 20 пацієнтів,

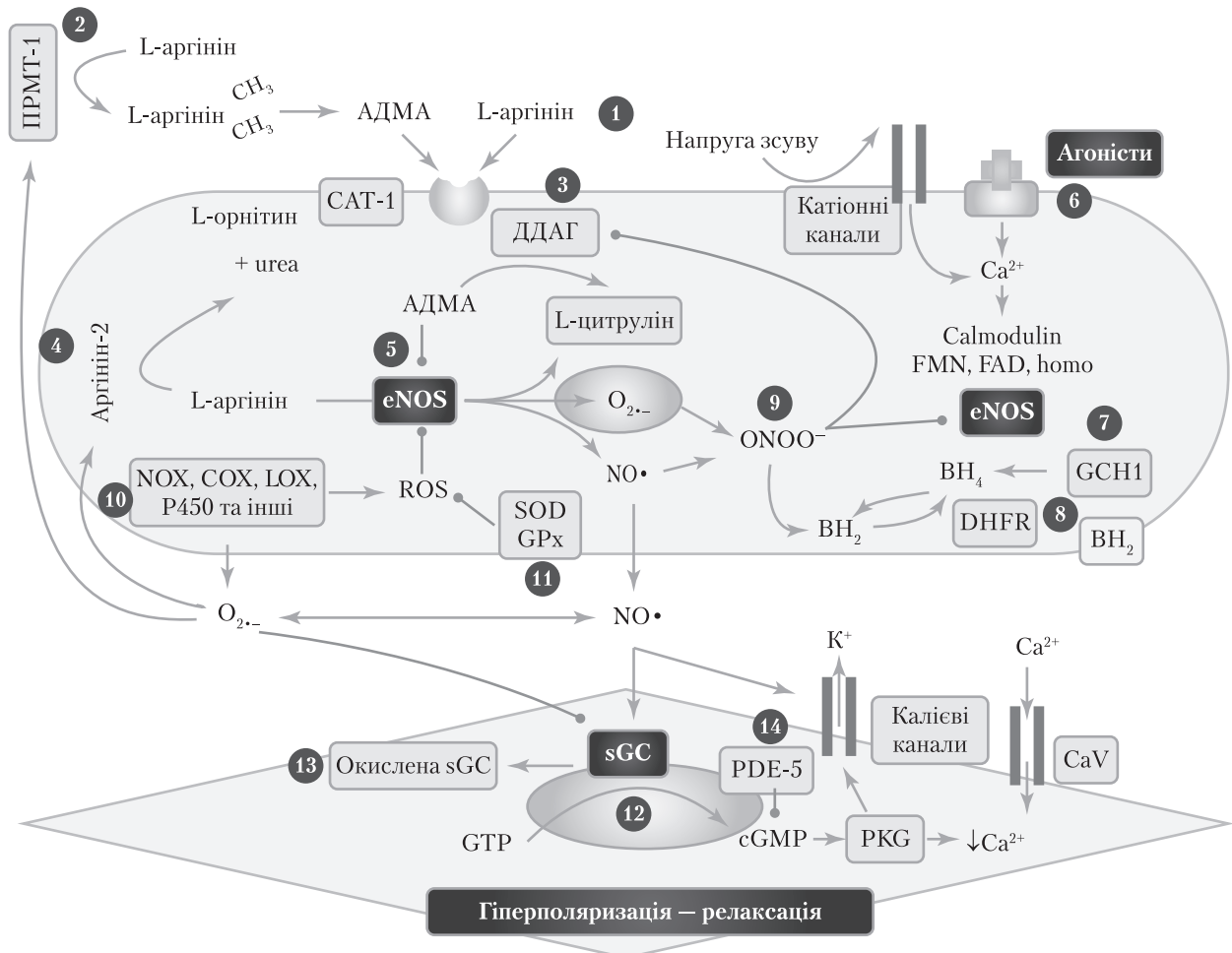


Рис. 3. Механізм впливу L-аргініну на вазодилатацію

що не отримували аргінін та у 3 (15%) із 20 пацієнтів, які отримували аргінін, що є свідченням протекторної дії аргініну на розвиток порушень легеневої гемодинаміки. Крім того, L-аргінін зменшує вияви легеневої гіпертензії, зумовленої гострою емболією, шляхом стимуляції механізмів синтезу NO за підвищеної активності металопротеїназ (ММР-2 та ММР-9) у легенях. Діючою є концентрація аргініну 0,5, 3,0 та 10,0 ммоль/л. Зменшення ступеня легеневої гіпертензії становило від 25 до 42%. Відомо, що L-аргінін сприяє також редукції синтезу позаклітинного колагенового матриксу та підвищує його деградацію, що позитивно позначається на кровоплинні у разі високої легеневої гіпертензії. З цим погоджуються й інші дослідники.

Оскільки L-аргінін у сироватці крові людини є субстратом для ендотеліальної NO-синтази, досліджено теорію про залежність концентрації NO та його дериватів від ступеня післяопераційної легеневої гіпертензії у хворих, прооперованих у зв'язку із передсердним септальним дефектом, міжшлуночковим септальним дефектом, відкритою баталовою протокою тощо.

**Ідіопатична легенева гіпертензія.** Клінічну ефективність L-аргініну доведено на прикладі лікування ідіопатичної легеневої гіпертензії. Доза L-аргініну при внутрішньовенному введенні становила 50 мкмоль/хв протягом 30 хв) із контролем розпаду NO за вмістом у сечі <sup>15</sup>N-нітритів та <sup>15</sup>N-нітратів. Ефективність аргініну за цієї патології підтвердили й інші дослідники.

Вивчення метаболітів обміну NO (нітратів та нітритів) було проведено в умовах кардіохірургічної клініки при призначенні L-аргініну як попередника NO.

З урахуванням ролі NO за різних патологічних станів (гіперхолестеринемія, ішемія, порушення системної та легеневої гемодинаміки) та особливостей шляху перетворення NO, його фармакокінетики та фармакодинаміки припускають можливість корекції його обміну шляхом додаткового призначення або NO, або його донаторів.

За результатами численних мультицентрових міжнародних досліджень, проведених останніми роками, запропоновано гіпотезу визначення прогнозу в хворих, які перенесли гострі коронарні події (ГКП), інсульти та атеротромбози периферійних артерій [16]. Відомо, що патогенез атеросклерозу залежить від генотипу людини і впливу чинників довкілля. Доведено, що першим бар'єром для несприятливих чинників є ендотелій [7, 12]. Втрата нормальної функції ендотелію — перший етап розвитку атеросклеротичного процесу. Вплив чинників ризику на ендотелій послідовно призводить до виникнення його дисфункції, стовщення інтими, розвитку артеріальних стенозів, зрештою — до розриву бляшки і атеротромбозу. Ця послідовність подій є ключовою в сучасній теорії атеросклерозу.

Здоров'я артеріальної стінки визначається функціональним станом ендотелію, який синтезує вазодилатувальні та вазоконстрикторні паракринні субстанції, а також фактори гемостазу. Продемонстровано, що у хворих з дисфункцією ендотелію набагато частіше розвиваються головні фатальні серцево-судинні події.

Доведено, що гомеостаз ендотелію регулюється іншими (крім NO) чинниками, насамперед NO-синтазою та її природним антагоністом — асиметричним диметиларгініном (АДМА). Блокуючи біосинтез NO, АДМА запускає процес атерогенезу, що призводить до виникнення та росту бляшки, а потім до її розриву. Крім біодоступності ендотеліального NO, активності NO-синтази та концентрації АДМА в плазмі крові, показниками виразності дисфункції ендотелію є фактори гемостазу: фактор Віллебранда та інгібітор тканинного фактора [28].

Модифікації способу життя та медикаментозні інтервенції зменшують виразність дисфункції ендотелію [15].

**Ішемічна хвороба серця.** Як відомо, у патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС) ключову роль відіграють два гемодинамічних компоненти — збільшення потреби міокарда в кисні та неможливість його адекватного постачання внаслідок атеросклеротичних коронаростенозів або динамічних порушень кровотоку. Загальновизнано, що один з найважливіших механізмів регуляції тону коронарних судин — функція ендотелію. Секретуючи вазодилататори (NO, простагліцилін і ендотеліозалежний гіперполяризувальний фактор) і констриктори (ангіотензин II, ендотелін-1, тромбоксан), ендотеліоцити впливають на тонус гладеньких м'язів судинної стінки [21, 33]. Судинорозширювальні речовини також запобігають розвитку тромбозів на поверхні нормального ендотелію та пригнічують ріст гладеньких м'язів судинної стінки. Під час розвитку ІХС здатність ендотелію до синтезу та секреції судинорозширювальних речовин зменшується, а синтез вазоконстрикторів збільшується. Пригнічення біосинтезу NO призводить до активації агрегації тромбоцитів, гіперсекреції тромбіну та катехоламінів, що спричиняє розвиток тромбозів і провокує вазоспазм, тобто відіграє ключову роль в ініціюванні оклюзійного процесу. Відкриття ролі ендотеліальних клітин при розширенні ізольованих артерій у відповідь на ацетилхолін ініціювало вивчення ролі ендотелію в нормальному функціонуванні серцево-судинної системи [12].

NO-синтаза міститься переважно в ендотеліальних клітинах (NO-синтаза III) [21]. Активність цього ферменту залежить від внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію в ендотеліоцитах. Для нормальної роботи фермент потребує наявності в певній концентрації нікотинамід-аденін-динуклеотидфосфату (NADPH) і 5,6,7,8-тетрагідробіоптерину (BH<sub>4</sub>). Роботу NO-синтази інгібують

структурні аналоги L-аргініну: N-монометил-L-аргінін і N-нітро-L-аргінін. Відомі дві інші ізоформи цього ферменту: нейрональна (тип I) та індукційна (тип II). Остання є кальцій-незалежною й активується під впливом ендотоксину, фактора некрозу пухлин та інших цитокінів. Її надлишкова експресія вносить значний вклад у патогенез токсемічного шоку. NO стимулює розчинну гуанілатциклазу, що призводить до збільшення внутрішньоклітинної концентрації цГМФ та розслаблення гладеньких м'язів стінки судин.

NO є важливим чинником регуляції тону коронарних судин як у спокої, так і під час збільшеного метаболічного запиту (фізичного або емоційного навантаження). Коронарний кровоплин залежить від величини перфузійного тиску та потреби міокарда в кисні. NO модулює коронарний кровоплин, знижуючи тонус коронарних артерій. У вищих концентраціях NO виявляє цГМФ-незалежний негативний іотропний ефект, пролонгуючи вихідний калієвий потік. Показано, що NO поліпшує ефективність роботи лівого шлуночка (ЛШ), даючи змогу виконувати інтенсивнішу роботу при меншому споживанні кисню. У нормі потреба міокарда в кисні задовольняється можливістю його адекватного постачання. При виникненні та прогресуванні обструктивних уражень коронарних артерій цей баланс змінюється: зменшується адекватність доставки кисню, а коефіцієнт його утилізації збільшується. Є дані, що NO зменшує потребу в кисні як у нормальному, так і в ішемізованому міокарді, а отже, утилізація кисню є економічною. Індуковане ішемією порушення скоротливості ЛШ, збільшується при супутній блокаді NO-синтази, при цьому споживання кисню не змінюється.

Доведено, що в місцях атеросклеротичних уражень епікардіальних коронарних судин синтез і біодоступність NO знижені. Це змінює динамічну рівновагу між чинниками, котрі впливають на тонус судин, і провокує розвиток вазоконстрикції [14]. Такий процес закономірно призводить до розвитку епізодів ішемії (особливо за наявності підвищеної потреби міокарда в кисні) [25]. Доведено, що дисфункція ендотелію виникає раніше за стенозування епікардіальних артерій. В регуляції перфузії міокарда провідну роль відіграють атеросклеротичні ураження епікардіальних артерій. Однак на цей процес також впливають судини опору, переважно за рахунок змін ендотеліозалежного розширення. Продемонстровано тісну кореляцію між ступенем дисфункції ендотелію в судинах опору та порушеннями коронарного кровообігу [1].

Клінічний досвід свідчить, що L-аргінін може істотно поліпшувати стан пацієнтів із серцево-судинною патологією [5]. В експериментальних дослідженнях показано, що короткочасне призначення L-аргініну тваринам з моделями гіперхолестеринемії істотно поліпшувало ендотеліозалежну

вазодилатацію (ЕЗВД) як у судинах опору, так і на рівні мікроциркуляції. На цих моделях продемонстровано, що тривале пероральне лікування L-аргініном поряд зі зменшенням виразності дисфункції ендотелію знижує швидкість формування атером в аорті та коронарних артеріях.

Основні механізми впливу аргініну на процеси розвитку і прогресування атеросклерозу:

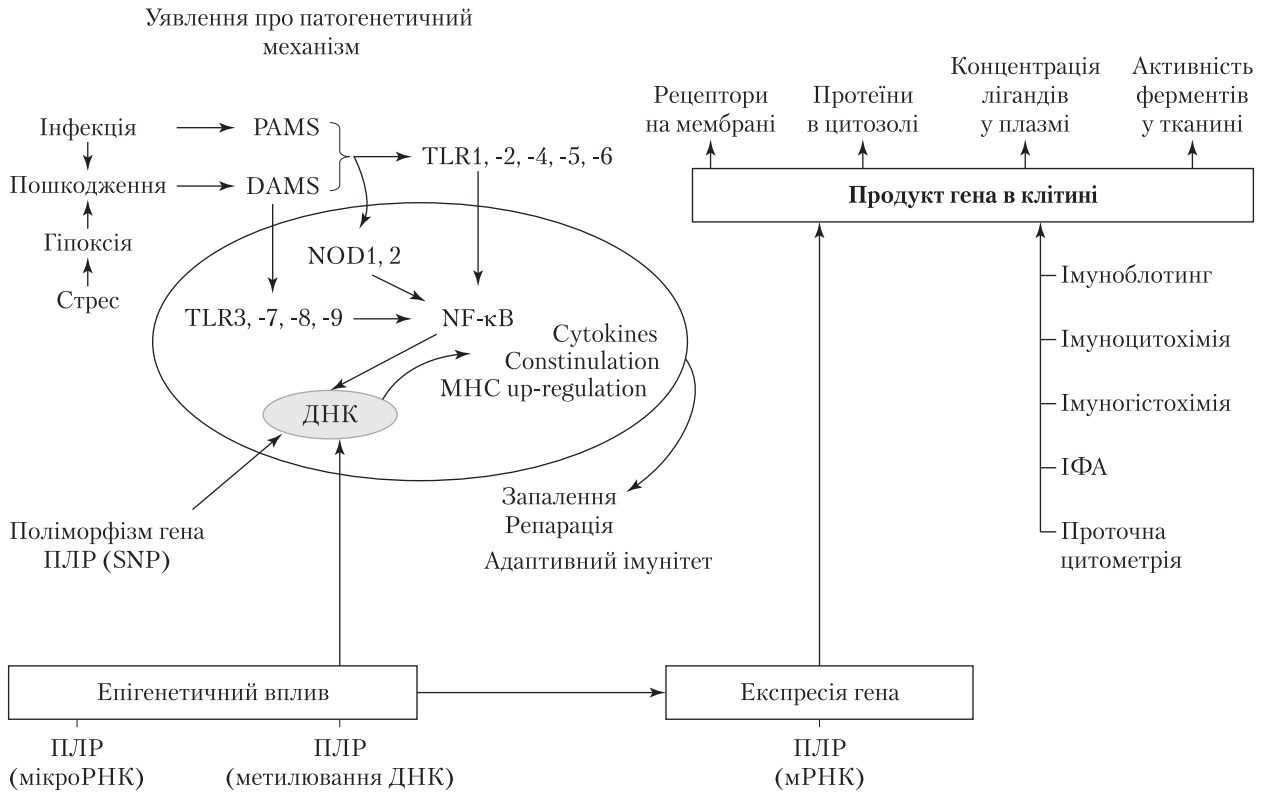
- пригнічує активацію й адгезію лейкоцитів до ендотелію;
- пригнічує синтез протеїнів адгезії (VCAM-1, MCP-1);
- ефективно знижує продукцію і концентрацію вільних радикалів у плазмі та тканинах (NO — найпотужніший ендогенний антиоксидант). Надлишкова продукція вільних радикалів (через механізм NF-κB є універсальним стимулятором зазначених процесів. Обґрунтованою є гіпотеза, що механізм NF-κB є кінцевою точкою впливу різних чинників ризику розвитку ІХС);
- пригнічує синтез ендотеліну-1 — ендогенного вазоконстриктора і стимулятора проліферації та міграції гладеньких м'язів судинної стінки;
- запобігає надлишковому нагромадженню позаклітинного матриксу;
- пригнічує синтез АДМА — чинника ризику розвитку ІХС, ендогенного стимулятора оксидативного стресу;
- зменшує адгезію тромбоцитів і підвищене згортання крові.

З кінця 1990-х почали з'являтися праці, в яких описано самостійний антиангінальний ефект препарату. Лікування L-аргініном спричиняло збільшення часу до розвитку депресії сегмента ST (із  $531 \pm 195$  до  $700 \pm 173$ ) с. Різниця за цим показником між групою L-аргініну та групою плацебо була статистично значущою ( $p < 0,02$ ) [6].

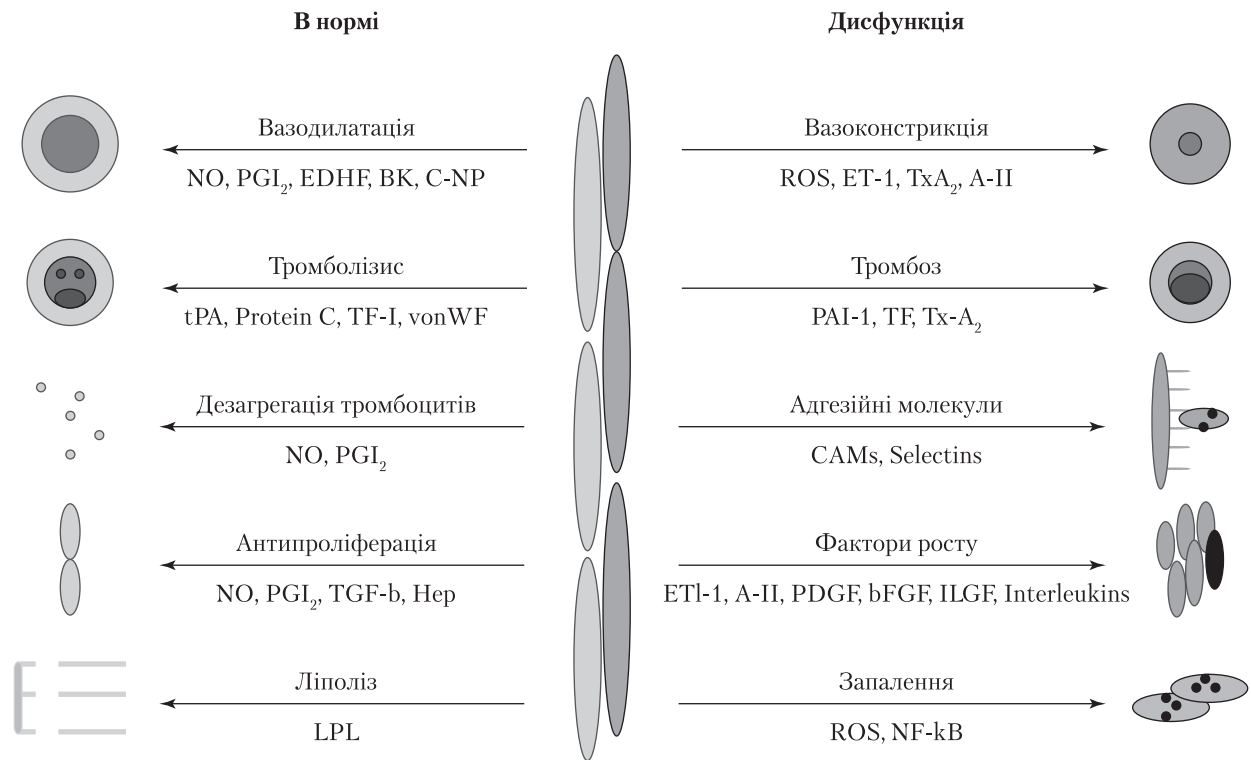
Згідно з європейськими рекомендаціями, саме час до розвитку депресії сегмента ST глибиною 1 мм у лівих грудних відведеннях є найоб'єктивнішим критерієм «позитивності» тесту. Збільшення часу до розвитку депресії сегмента ST 2 хв і більше — показник наявності антиішемічного ефекту препарату.

**Ефекти L-аргініну на стан коронарної мікроциркуляції при коронарному синдромі.** Ацетилхолін-індуковане розширення коронарних судин порушується за різних патологічних станів, зокрема при мікроvasкулярній стенокардії. Внутрішньокоронарні інфузії L-аргініну поліпшують ацетилхолін-індуковане розширення коронарних судин та мікроциркуляцію у пацієнтів з коронарним синдромом X.

Як зазначено вище, ацетилхолін-індуковане розширення коронарних судин залежить переважно від синтезу та біодоступності ендотеліального NO. Можна припустити, що порушене ендотеліозалежне розширення коронарних судин у пацієнтів з коронарним синдромом X зумовлене пригніченим синтезом і/або виділенням NO.



**Рис. 4.** Запуск генетичного механізму ендотеліальної дисфункції



**Рис. 5.** Молекулярні механізми функцій ендотеліоцитів в нормі та за патології генів

Лікування L-аргініном поліпшує коронарний кровоплин під час виконання тесту із дозованим фізичним навантаженням (ДФН) у пацієнтів з коронарним синдромом Х.

Тести із ДФН і сцинтиграфію міокарда з <sup>201</sup>Tl провели 12 пацієнтам до та після внутрішньовенного введення L-аргініну. Тривалість навантаження збільшилася на тлі L-аргініну порівняно з контролем (540 проти 482 с,  $p < 0,05$ ), тобто терапія L-аргініном поліпшила перфузію міокарда під час тестів з ДФН у пацієнтів зі стенокардією та нормальними коронарними артеріями, ймовірно, збільшуючи продукцію NO.

**Аргінін і артеріальна гіпертензія**

З'являються праці про використання L-аргініну в хворих з артеріальною гіпертензією [26]. Було обстежено 13 пацієнтів з артеріальною гіпертензією і мікровакулярною стенокардією до та після лікування L-аргініном (6 г/добу протягом 4 тиж). L-аргінін значно поліпшив якість життя, функціональний клас стенокардії, знизив систолічний та діастолічний артеріальний тиск, а ЕЗВД передпліччя, концентрація L-аргініну в плазмі та величина коефіцієнта L-аргінін/АДМА значно збільшилися після лікування.

**Периферійна артеріальна оклюзійна хвороба**

Необхідним елементом медикаментозного лікування пацієнтів з периферійною артеріальною оклюзійною хворобою з урахуванням мультифокальності уражень вважаємо використання L-аргініну. Цей препарат каталізує синтез NO в ендотеліоцитах, активує гуанілатциклазу і підвищує рівень цГМФ в ендотелії судин, зменшує активацію і адгезію лейкоцитів та тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії (VCAM-1 і MCP-1), запобігаючи утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, котрий є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладеньких міоцитів судинної стінки. L-аргінін пригнічує також синтез АДМА – потужного ендогенного стимулятора оксидантного стресу.

**Причини браку ендогенного аргініну в організмі людини**

Єдиною причиною розвитку атеросклерозу є генетичні трансформації, які можуть бути як вродженими, так і набутими. Вони спричиняють каскад патологічних порушень, який призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції (рис. 4, 5). Тому комплекс доопераційного обстеження має

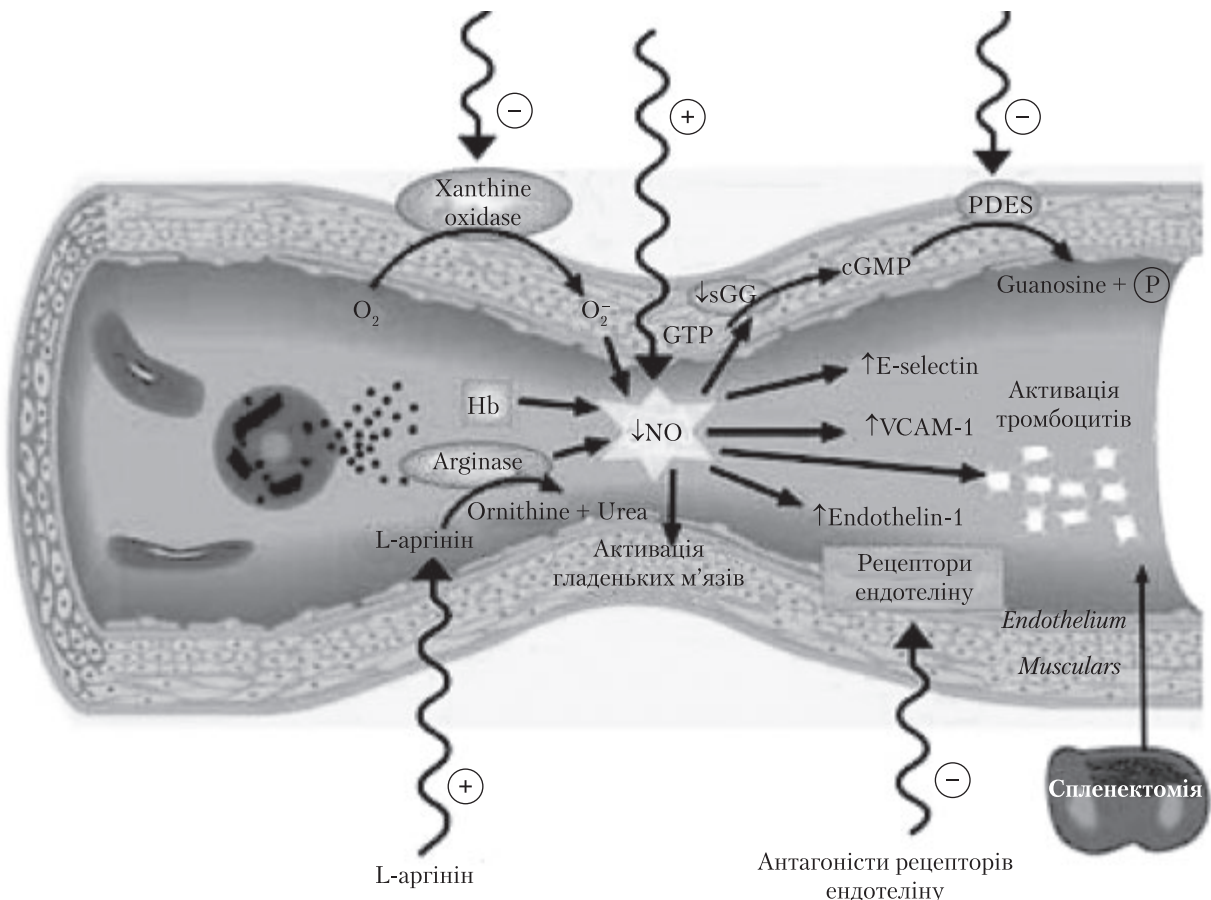


Рис. 6. Механізм впливу екзогенного аргініну на ре моделювання артерій, процес вазодилатації і тромбоутворення

передбачати, крім загальноклінічних методів, ультразвукового моніторингу функції міокарда, екстракраніальних судин, кровопостачання нирок, кишківника, нижніх кінцівок, коагулограми і гемограми, визначення якості генів, котрі відповідають за ендотеліальну функцію та мітохондріальну дисфункцію в організмі людини. Саме поломки у цих генах мають визначати тактику лікування.

Ми визначали насамперед гени які відповідають за синтез ендотеліальної NO-синтази (rs1799983SNP) та функцію мітохондрій (rs1801252SNP). Поломки цих генів свідчили про вроджену або набуту схильність до ендотеліальної та мітохондріальної дисфункції, розвитку атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, серцевої недостатності. Окрім якості генів, важливо визначити продукти їх діяльності — білки, тобто маркери того, що ген є сплячим чи патологічно функціонуючим.

**Мета роботи** — вивчити результати терапії L-аргініном у хворих з переміжною кульгавістю для профілактики критичних стадій ішемії нижніх кінцівок.

### Матеріали і методи

Проведено дослідження з участю 86 пацієнтів з переміжною кульгавістю, яких рандомізували на дві групи по 43 хворих. Перша група отримувала по 8 г L-аргініну («Тівортін») двічі на добу, друга — по 40 мг простагландину E1 (PGE1) двічі на добу.

Абсолютну відстань ходьби та дистанцію безбольової ходьби оцінювали за результатами виконання тестів з ДФН на тредмілі, ЕЗВД стегнової артерії — за допомогою тесту з реактивною гіперемією.

### Результати та обговорення

Прийом L-аргініну сприяв збільшенню відстані безбольової ходьби на  $(230 \pm 63)$  %, абсолютної відстані — на  $(155 \pm 48)$  % ( $p < 0,05$ ), прийом PGE1 — відповідно на  $(209 \pm 63)$  і  $(144 \pm 28)$  % ( $p < 0,05$ ). Лікування L-аргініном збільшило величину коефіцієнта L-аргінін/АДМА у плазмі та екскрецію нітратів і цГМФ у сечі, що свідчить про нормалізацію біосинтезу ендogenous NO, поліпшило ендотеліальну вазодилатацію стегнової артерії, тоді як терапія PGE1 такого ефекту не мала. Виявлено тісну прямо пропорційну кореляцію між коефіцієнтом L-аргінін/АДМА і відстанню безбольової ходьби ( $r = +0,359$ ,  $p < 0,03$ ).

Коефіцієнт якості життя, оцінений в аналоговому масштабі, збільшився з  $3,51 \pm 0,18$  до  $8,3 \pm 0,4$  у групі аргініну та до  $7,0 \pm 0,5$  у групі PGE1 (усі  $p < 0,05$ ).

Таким чином, результати міжнародних досліджень і наш власний досвід дають підставу для впровадження персоналізованого лікування у хворих, у яких діагностовано ранні форми ендотеліальної дисфункції, спричиненої генними мутаціями (рис. 6). Так, за результатами вивчення транскрипції генів виділено групу хворих, у яких з профілактичною метою застосовували препарат «Тіворель» (4,2 г аргініну гідрохлориду + 2,0 г L-карнітину), котрий вводили внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 10 крапель на хвилину протягом перших 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель на хвилину. Добова доза препарату — 100 мл розчину. Ендотеліальну функцію в цієї групи хворих оцінювали натще за величиною ПОВД, яка відображує здатність плечової артерії розширюватися у відповідь на індуковану ішемією гіперемію, а також дає змогу оцінити локальну біологічну активність.

### Висновки

Основні механізми впливу L-аргініну на процеси розвитку та прогресування атеросклерозу: пригнічує активацію й адгезію лейкоцитів до ендотелію, синтез протеїнів адгезії (VCAM-1, MCP-1), ефективно знижує продукцію і концентрацію вільних радикалів у плазмі та тканинах (NO — найпотужніший ендogenous антиоксидант), пригнічує синтез ендотеліну-1 — ендogenous вазоконстриктора і стимулятора проліферації та міграції гладеньких м'язів судинної стінки, запобігає надлишковому нагромадженню позаклітинного матриксу, пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну — чинника ризику розвитку ішемічної хвороби серця, ендogenous стимулятора оксидантного стресу, зменшує адгезію тромбоцитів і підвищене зсідання крові.

Ендотеліальна дисфункція — це стадія атеросклерозу.

Вивчення мутацій генів, які спричиняють ендотеліальну дисфункцію, і продуктів їх діяльності дає змогу персоналізовано лікувати ранній атеросклероз уведенням в організм екзogenous L-аргініну та інших препаратів замісної терапії.

Установлено, що терапія L-аргініном істотно поліпшувала вияви клінічної симптоматики у хворих з переміжною кульгавістю і запобігала критичній ішемії нижніх кінцівок.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — В. М., В. Ч.;*

*збір і обробка матеріалу — В. Ч., Д. Д., написання тексту — В. М., В. Ч., О. С.;*

*редагування — В. Ч.*



## Література

- Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D. et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1995. — Vol. 26. — P. 1235–1241.
- Bednarz B., Wölk R., Chamiec T. et al. Effects of oral L-arginine supplementation on exercise-induced QT dispersion and exercise tolerance in stable angina pectoris // *Int. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 75 (2–3). — P. 205–210.
- Blum A., Reuven Porat, Rosenschtein U. Clinical and inflammatory effects of dietary L-arginine in patients with intractable angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. — 80. — P. 1488–1490.
- Boger R.H., Bode-Boger M., Thiele W. et al. Restoring vascular nitric oxide formation by L-Arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 32. — P. 1336–1334.
- Boger R.H., Bode-Boger S.M., Thiele W. et al. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease // *Circulation.* — 1997. — Vol. 95. — P. 2068–2074.
- Ceremuzynski L., Chamiec T., Herbaczynska-Cedro K. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80. — P. 331–333.
- Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — III–27–III–32.
- Decking U.K., Williams J.P., Dahmann R. et al. The nitric oxide-induced reduction in cardiac energy supply is not due to inhibition of creatine kinase // *Cardiovasc. Res.* — 2001. — Vol. 51. — P. 213–221. DOI: 10.1016/S0008-6363 (01)00317-0
- Drexler H., Fischell T.A., Pinto F.J. et al. Effect of L-arginine on coronary endothelial function in cardiac transplant patients: relation to vessel wall morphology // *Circulation.* — 1994. — Vol. 89. — P. 1615–1623.
- Drexler H., Zeiher A.M., Meinzer K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine // *Lancet.* — 1991. — Vol. 338. — P. 1546–1550.
- Fujita H., Yamabe H., Yokoyama M. Effect of L-arginine administration on myocardial thallium-201 perfusion during exercise in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms // *J. Nucl. Cardiol.* — 2000. — Vol. 7 (2). — P. 180–184.
- Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.* — 1980. — Vol. 288. — P. 373–376.
- Gokce N., Keaney J.F. Jr., Menzoian J.O. et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 1567–1572.
- Gordon J.B., Ganz P., Nabel E.G. et al. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise // *J. Clin. Invest.* — 1989. — Vol. 83. — P. 1946–1952.
- Hambrecht R., Adams V., Erbs S. et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 3152–3158.
- Hirsch A., Folsom A. The continuum of risk vascular pathophysiology, function, and structure // *Circulation.* — 2004. — N 10. — P. 2774–2777. doi: 10.1161/01.CIR.0000147616.76919.99
- Kensuke Egashira, Yoshitaka Hirooka, Masahiro Mohri. Effects of L-arginine Supplementation on endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms // *Circulation.* — 1996. — Vol. 94, N 2. — P. 130–134.
- Kugiyama K., Yasue H., Okumura K. et al. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina // *Circulation.* — 1996. — Vol. 94. — P. 266–272.
- Kuo L., Davis M.J., Cannon M.S., Chilian W.M. Pathophysiological consequences of atherosclerosis extend into the coronary microcirculation. Restoration of endothelium-dependent responses by L-arginine // *Circ. Res.* — 1992. — Vol. 70. — P. 465–476.
- Lerman A., Bumett J.C. Jr., Higano S.T. et al. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans // *Circulation.* — 1998. — Vol. 97. — P. 2123–2128.
- Luscher T.F., Klibaner M.I., Haber H.E. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor disease: the TREND (Trial on dysfunction in patients with coronary artery Reversing ENdothelial Dysfunction) Study // *Circulation.* — 1996. — Vol. 94. — P. 258–265.
- Martin C., Schulz R., Post H. et al. Effect of NO synthase inhibition on myocardial metabolism during moderate ischemia // *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. H2320–2324.
- Massion P.B., Feron O., Dessy C., Balligand J.L. Nitric oxide cardiac function: ten years after, and continuing // *Circ Res.* — 2003. — Vol. 93. — P. 388–398. DOI: 10.1161/01.RES.0000088351.58510.21
- Maxwell A.J., Zapien M.P., Pearce G.L. et al. Randomized trial of a medical food for the dietary management of chronic, stable angina // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39 (1. — P. 37–45.
- Meredith I.T., Yeung A.C., Weidinger F.F. et al. Role of impaired endothelium-dependent vasodilation in ischemic manifestations of coronary artery disease // *Circulation.* — 1993. — Vol. 87 (suppl. V). — P. V56–V66.
- Miller A.L. The effects of sustained-release-L-arginine formulation on blood pressure and vascular compliance in 29 healthy individuals // *Altern. Med. Rev.* — 2006. — Vol. 11 (1). — P. 23–29.
- Moncada S., Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 2002–2012.
- Morange P.E., Simon C., Alessi M.C. et al. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) study // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 1343–1348.
- Pallosi A., Fragasso G., Piatti P. et al. Links effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93 (7). — P. 933–935. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.12.040.
- Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 499–511.
- Post H., d'Agostino C., Lionetti V. et al. Reduced left ventricular compliance and mechanical efficiency after prolonged inhibition of NO synthesis in conscious dogs // *J. Physiol.* — 2003. — Vol. 552. — P. 233–239. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.048769.
- 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.* — 1996. — Vol. 93. — P. 2135–2141.
- Rubanyi G.M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 22 (suppl. 4). — P. S1–S14.
- Schulz R., Kelm M., Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia-reperfusion injury // *Cardiovasc Res.* — 2004. — Vol. 61. — P. 402–413. DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.09.019
- Setty S., Tune J.D., Downey H.F. Nitric oxide modulates right ventricular flow and oxygen consumption during norepinephrine infusion // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. H696–703. DOI: 10.1152/ajpheart.00398.2001
- Sozykin A.V., Noeva E.A., Balakhonova T.V. et al. Effect of L-arginine on platelet aggregation, endothelial function and exercise tolerance in patients with stable angina pectoris // *Ter. Arkh.* — 2000. — Vol. 72 (8). — P. 24–27.
- Yang E.H., Barsness G.W., Gersh B.J. et al. Current and future treatment strategies for refractory angina // *Mayo Clin. Proc.* — 2004. — Vol. 79 (10). — P. 1284–1292.

# Патогенетическое обоснование и клиническое значение использования аргинина для профилактики критической ишемии нижних конечностей и фатальных проявлений мультифокального атеросклероза

В. Г. Мишалов, В. А. Черняк, А. И. Сопко, Д. Е. Дубенко

Национальный медицинский университет имени акад. А. А. Богомольца, Киев

**Цель работы** — изучить результаты терапии L-аргинином у больных с перемежающейся хромотой для профилактики критических стадий ишемии нижних конечностей.

**Материалы и методы.** Проведено исследование с участием 86 пациентов с перемежающейся хромотой, которые были рандомизированы на две группы по 43 больных. Первая группа получала по 8 г L-аргинина («Тивортин») дважды в сутки, вторая — по 40 мг простагландина E1 (PGE1) дважды в сутки.

**Результаты и обсуждение.** Прием L-аргинина способствовал увеличению расстояния безболевого ходьбы на  $(230 \pm 63) \%$ , абсолютного расстояния ходьбы — на  $(155 \pm 48) \%$  ( $p < 0,05$ ), прием PGE1 — на  $(209 \pm 63)$  и  $(144 \pm 28) \%$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Лечение L-аргинином увеличило значение коэффициента L-аргинин/асимметричный диметиларгинин в плазме и экскрецию нитратов и цГМФ в моче, что свидетельствовало о нормализации биосинтеза эндогенного NO. Терапия PGE1 существенно не влияла на параметры эндотелийзависимой вазодилатации. Коэффициент качества жизни, оцененный в аналоговом масштабе, увеличился с  $3,51 \pm 0,18$  до  $8,3 \pm 0,4$  в группе аргинина и до  $7,0 \pm 0,5$  в группе PGE1 (все  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Аргинин является препаратом выбора для предотвращения тяжелых форм ишемии нижних конечностей и других проявлений мультифокального атеросклероза.

**Ключевые слова:** атеросклероз, аргинин, критическая ишемия нижних конечностей.

# Pathogenetic justification and clinical significance of using arginine for prevention of critical ischemia of lower extremities and fatal manifestations of multifocal atherosclerosis

V. G. Mishalov, V. A. Chernyak, O. I. Sopko, D. Ye. Dubenko

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

**The aim** — to investigate the results of treatment with L-arginine of patients with intermittent claudication for prevention of critical stages of limb ischemia.

**Materials and methods.** 86 patients with intermittent claudication were randomly divided into two groups of 43 patients each. Patients of the first group received 8 g of L-arginine (*Tivortin*) twice a day, patients of the second group — 40 mg of prostaglandin E1 (PGE1) twice a day.

**Results and discussion.** Administration of L-arginine contributed to an increase in the distance of painless walk by  $230 \pm 63 \%$ , the absolute walk distance — by  $155 \pm 48 \%$  ( $p < 0.05$ ), the administration of PGE1 — by  $209 \pm 63 \%$  and  $144 \pm 28 \%$ , respectively ( $p < 0.05$ ). Treatment with L-arginine increased the value of the coefficient of L-arginine/asymmetric dimethylarginine in plasma and the excretion of nitrates and cGMP in the urine, which indicated the normalization of the biosynthesis of endogenous NO. PGE1 therapy did not significantly affect endothelium-dependent vasodilation parameters. The coefficient of quality of life, estimated in an analog scale, increased from  $3.51 \pm 0.18$  to  $8.3 \pm 0.4$  in the arginine group and to  $7.0 \pm 0.5$  in the PGE1 group (all  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Arginine is a drug of choice to prevention of severe forms of lower limbs ischemia and other manifestations of multifocal atherosclerosis.

**Key words:** atherosclerosis, arginine, critical ischemia of lower extremities.