

Zsolt Bagi, Attila Feher, Huijuan Dou, Zuzana Broskova  
Центр сосудистой биологии, Медицинский колледж Джорджии,  
Университет Джорджия Регентс (Georgia Regents University), г. Огаста, Джорджия, США

## Эндотелиальная дисфункция у пациентов с сахарным диабетом

**И**шемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смерти в западных странах. Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных заболеваний, которое значительно ускоряет развитие ИБС. Полученные в ходе экспериментальных исследований доказательства указывают на то, что снижение биодоступности оксида азота (NO) в эндотелии коронарных артерий способствует развитию ИБС при СД. Недавние исследования показывают, что в коронарных артериях пациентов с СД отмечается селективное нарушение синтеза NO, которое преимущественно обусловлено ограниченной доступностью предшественника эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) – L-аргинина. Важно отметить, что эти исследования продемонстрировали, что СД (независимо от наличия ИБС) приводит к селективной активации аргиназы-1. Аргиназа-1, по-видимому, играет важную роль в ограничении доступности L-аргинина в непосредственной близости eNOS в сосудах пациентов с СД. В данном кратком обзоре оцениваются последние клинические исследования, демонстрирующие патологическую роль сосудистой аргиназы-1 у людей с СД. В настоящее время активно обсуждается вопрос о том, станет ли аргиназа-1, которая имеет решающее значение в синтезе различных фундаментальных полиаминов в организме человека, мощной терапевтической мишенью для профилактики ИБС, ассоциированной с СД.

### Сахарный диабет приводит к снижению доступности NO в коронарных артериях

Сахарный диабет ассоциирован с повышенной частотой сердечно-сосудистых заболеваний, которые объясняют достоверно повышенные показатели заболеваемости и смертности в популяции пациентов с СД. Ишемическая болезнь сердца является одним из ключевых проявлений ассоциированного с СД поражения сосудов – патологии, которая предрасполагает пациентов с СД к ишемии миокарда. Механизмы, лежащие в основе развития ИБС у людей с СД, остаются не до конца ясными, поэтому

эффективные превентивные терапевтические стратегии не могут быть приняты у данной категории пациентов. Резерв коронарного кровотока, определяемый с помощью соотношения коронарного кровотока в условиях максимальной агонист-индуцированной вазодилатации и коронарного кровотока в состоянии покоя, у пациентов с СД снижен даже при отсутствии значимого стеноза эпикардиальных коронарных артерий [1]. Nemes и соавторы продемонстрировали, что у пациентов с СД 2-го типа отмечается сниженный резерв коронарного кровотока [2] – состояние, которое, как было выявлено, ассоциировано с повышенной частотой будущего эпизода ишемии миокарда у пациентов с СД [3]. У больных СД отмечается эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется нарушением потоко- и ацетилхолин (АХ)-индуцированного расслабления плечевой артерии [4] и резистивных сосудов предплечья [5]. Nitenberg и соавторы продемонстрировали, что дилатация коронарной артерии нарушена у пациентов с СД и ангиографически нормальными коронарными артериями [6]. Kaneda и соавторы провели исследование, в ходе которого 165 пациентам была выполнена внутрикоронарная инъекция АХ, и установили, что СД являлся наиболее сильным предиктором АХ-индуцированного вазоспазма [7]. Это и другие исследования пришли к выводу о том, что СД ассоциирован с нарушением дилататорной функции коронарных артерий, и это проявляется в виде сниженного вазодилататорного ответа или даже вазоконстрикторной реакции [8–10]. Предшествующие исследования показали, что у животных с экспериментальной инсулинорезистентностью и СД отмечалась сниженная NO-опосредованная, агонист-индуцированная дилатация церебральных, мезентериальных коронарных микрососудов и микрососудов скелетных мышц [11–16]. Исследования, проведенные на базе нашей лаборатории, продемонстрировали, что в модели коронарных артерий у грызунов с СД отмечалась нарушенная АХ-индуцированная дилатация, которая преимущественно обусловлена снижением синтеза и/или биодоступности NO [17–20]. Katakam и соавторы показали, что у тучных крыс Цукера еще

до нарушения АХ-опосредованной вазодилатации снижается NO-опосредованная дилатация коронарных сосудов в ответ на инсулин [14]. Это представляется особенно важным, поскольку было показано, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста I стимулируют NO-опосредованную вазодилатацию [21]. Оксидативный стресс, возникающий в ответ на гипергликемию и инсулинорезистентность [14, 22–28], считается одним из ключевых факторов, приводящих к снижению NO-зависимой вазодилатации. В поддержку этого возможного варианта развития событий свидетельствует тот факт, что пероральный прием антиоксиданта витамина С предотвращал уменьшение индуцированной метахолином дилатации плечевой артерии у пациентов с СД [29]. Однако другие исследования не смогли выявить какой-либо благоприятный эффект антиоксидантной терапии в профилактике вызванных СД сосудистых осложнений [30, 31]. Например, применение добавок на основе витамина Е на протяжении 8 недель не восстанавливало сниженную АХ- и брадикинин-индуцированную дилатацию плечевых артерий у пациентов с СД [32]. Эти вышеупомянутые наблюдения подняли вопросы об эффективности антиоксидантной терапии в предотвращении эндотелиальной дисфункции, связанной с СД. Чтобы разрешить эти очевидные противоречия, недавние исследования предполагают решающую роль в развитии связанных с СД сосудистых осложнений реактивным формам азота [33]. Константа скорости реакции между супероксид-анионом NO в 3–5 раз выше, чем скорость супероксид-аниона, утилизируемого супероксиддисмутазой [34]. Следует учитывать, что NO посредством взаимодействия с супероксид-анионом генерирует различные реактивные формы азота, такие как пероксинитрит (ONOO-), обладающий высокой реакционной способностью. ONOO- оказывает многочисленные отрицательные эффекты на сердечно-сосудистую систему и играет решающую роль в развитии сосудистой патологии, индуцированной СД [33]. ONOO- является мощным окислителем, который вызывает быстрое истощение сульфгидрильных групп, повреждение ДНК, окисление белка и нитрование ароматических аминокислотных остатков в белках, приводя, в частности, к образованию 3-нитротирозина [33]. Хотя эндогенные клеточные механизмы, направленные на предотвращение повреждающего эффекта ONOO-, четко не определены, последние доклинические исследования свидетельствуют, что более селективное целенаправленное воздействие на ONOO- имеет более значительный потенциал, чем использование традиционных антиоксидантов [35].

### Дефицит кофакторов eNOS при ишемической болезни сердца

Известно, что адекватный уровень субстратов и кофакторов для NO-синтаз, таких как L-аргинин [36] и тетрагидриобиптерин (BH4), крайне важен для синтеза NO [37, 38]. Было показано, что СД влияет на доступность этих кофакторов, тем самым приводя к уменьшению синтеза NO. Чтобы предоставить экспериментальные доказательства для этого возможного варианта развития событий, Ihlemann и соавторы продемонстрировали, что у здоровых людей индуцированное с помо-

щью глюкозотолерантного теста снижение кровотока в сосудах предплечья восстанавливается с помощью предварительного применения BH4 [39]. Сочетанная инфузия BH4 и предшественника эндотелиальной синтазы NO (eNOS) L-аргинина в вены предплечья у пациентов с СД предотвращала индуцированную ишемией и реперфузией эндотелиальную дисфункцию в плечевой артерии [40].

### Применение L-аргинина для предотвращения эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца

L-аргинин – субстрат для NO-синтазы – является предшественником для синтеза NO в сосудистом эндотелии. Ранее проведенные клинические исследования указывали на то, что применение L-аргинина может повышать биодоступность NO и расширять коронарные артерии [47]. Например, внутрикоронарная инфузия L-аргинина у пациентов с ИБС ослабляла вазоконстрикторный ответ на внутрикоронарное введение АХ и повышала коронарный кровоток [48]. Legman и соавторы исследовали эффект длительного применения L-аргинина (9 г в сутки) у пациентов с необструктивной коронарной болезнью и выявили значительно улучшившийся коронарный вазодилататорный ответ на АХ [49]. Ограниченное количество исследований доступно для оценки острых и долгосрочных эффектов лечения L-аргинином у пациентов с СД. В недавнем исследовании крупной когорты, включавшей 2236 пациентов, набранных в рамках исследования LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health), пациенты с СД 2-го типа имели достоверно меньшую доступность L-аргинина, чем пациенты без диабета [52]. Исследование показало, что лечение L-аргинином (8,3 г в сутки на протяжении 21 дня) улучшало эндотелиальную дилататорную функцию и повышало чувствительность к инсулину у пациентов с СД 2-го типа [53]. Авторы заключили, что L-аргинин проявляет свои благоприятные эффекты посредством снижения уровня глюкозы крови натощак и постпрандиального уровня глюкозы и нормализации соотношения адипонектин/лептин [53]. Таким образом, определенные доказательства указывают на то, что у пациентов с СД уровень L-аргинина снижен, и назначение L-аргинина может улучшать эндотелиальную функцию. Пока не выяснено, опосредован ли этот эффект напрямую через повышение сосудистой доступности NO или косвенно – через повышение чувствительности к инсулину. Учитывая эти эффекты в совокупности, возможно, что пациенты с СД могут получить пользу от применения L-аргинина, но открытыми все еще остаются несколько важных вопросов, включая безопасность и эффективность лечения L-аргинином больных СД с сопутствующей ИБС, в особенности пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

*Список литературы находится в редакции.*

*Печатается в сокращении.*

*Статья впервые опубликована 26.09.2013 г. в журнале «Frontiers in immunology», т. 4, стр. 293.*

*Перевод: Елена Терещенко*

①

# ТІВОРТІН® Незамінний донатор оксиду азоту



## У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

- підвищенню толерантності до фізичного навантаження<sup>1-2</sup>;
- зниженню добового використання нітрогліцерину<sup>2</sup>;
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліцеридів у порівнянні із плацебо+статини<sup>3</sup>;
- нівелюванню побічної дії  $\beta$ -адреноблокаторів – ерекtilьної дисфункції.



[www.tivortin.com](http://www.tivortin.com)

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

### Форма випуску:

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

Інформація про лікарські препарати Тівортін® та Тівортін® аспарат. Тівортін® р-н. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспарат. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспаратної – 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 міокарду, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічна обструктивна захворювання легень, інтестинальна 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 плоду і преєклампсія, метаболічний алкалоз, гіпоксичні та астеничні 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, гіпокії, астеничних 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® аспарат. Розчин для перорального застосування. Застосовують внутрішньо, приймають під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, гіперхолестеринемії, стані після перенесеного гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-6 разів на добу. При хронічній обструктивній захворювання легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, гострих та хронічних гепатитів різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії – по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпоксичних і астеничних станах, імунорекорції при зниженні функції вищокової 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. Головинний біль, відчуття жару, флєбіт в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України №ІА/9941/01/01 від 18.08.2009 р., ІА/А/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](http://www.uf.ua)

