

Влияние L-аргинина на показатели мозгового кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа с клиническими проявлениями хронической цереброваскулярной недостаточности

Маньковский Б. Н., Лихошапко Е. А., Бульчак В. Н.

Резюме

Цереброваскулярные заболевания чаще встречаются у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в патогенезе которых значительную роль играет эндотелиальная дисфункция. L-аргинин как донатор оксида азота влияет на цереброваскулярную реактивность, тем самым улучшая мозговой кровоток. После внутривенно-капельного введения L-аргинина достоверно улучшился мозговой кровоток по церебральным артериям как в группе пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, так и в группе пациентов без него. Эта терапия может быть применена в лечении пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью.

Ключевые слова: сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания, эндотелиальная дисфункция, скорость мозгового кровотока, оксид азота, L-аргинин, цереброваскулярная реактивность, средняя мозговая артерия, транскраниальная доплерография

Сахарный диабет (СД) – хроническое заболевание, которое характеризуется состоянием хронической гипергликемии и развитием макро- и микроангиопатий, что является основной причиной инвалидизации и смертности пациентов с СД. Как известно по результатам Фрамингемского исследования у больных с СД и артериальной гипертензией, серьезные сердечно-сосудистые осложнения выявляются в 5 раз чаще, нежели в сопоставимых возрастных группах общей популяции [1]. Цереброваскулярные заболевания значительно чаще отмечаются у пациентов с СД по сравнению с лицами аналогичного возраста, не страдающими этим заболеванием [2].

Маньковский Б. Н., д. мед. н., проф.,
член-корреспондент НАМН Украины

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика, кафедра диабетологии

Лихошапко Е. А.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, кафедра диабетологии

Бульчак В. Н.

ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины»

Ауторегуляция мозгового кровотока обусловлена способностью мозговых сосудов поддерживать относительно неизменную объемную скорость мозгового кровотока при изменении системного артериального и внутричерепного давления, то есть посредством церебральной вазомоторной реактивности (ЦВР) [3]. Вазодилатация ведет к повышению мозгового кровотока путем изменения скорости кровотока в основной, хорошо визуализируемой на доплеровском ультразвуковом исследовании, средней мозговой артерии и снижению цереброваскулярного сопротивления (ЦВС) [4].

Ауторегуляция мозгового кровотока включает механизмы механо- и хеморегуляции. Хеморегуляция зависит от концентрации CO_2 и не зависит от изменений артериального давления, а механорегуляция от трансмурального градиента давления и эндотелиальной вазодилатации [5].

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли эндотелия сосудов в поддержании адекватного кровотока, в том числе в церебральных сосудах.

Эндотелий – это активный эндокринный орган, который состоит приблизительно из $10\text{-}60 \times 10^{12}$

однослойного шара эндотелиальных клеток и покрывает площадь в 300-1000 м². Эндотелий обладает множеством функций: поддерживает сосудистый тонус, сосудистую проницаемость, участвует в процессах метаболизма, катаболизма, воспаления, активации тромбоцитов, гемостаза, тромбоза и фибринолиза, ангиогенеза и миграции лейкоцитов [6].

Эндотелий поддерживает баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибирует или активирует процессы пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, подавляет или стимулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов [7]. Оксид азота, вырабатываемый эндотелием, прямо или косвенно участвует в осуществлении всех этих функций. Нарушение этого баланса приводит к эндотелиальной дисфункции.

Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в развитии атеросклеротического поражения сосудов, особенно на фоне артериальной гипертензии или гиперхолестеринемии [8].

Также эндотелиальная дисфункция развивается при различных физиологических и патологических процессах в организме человека, таких как старение, почечная и сердечная недостаточность, коронарный синдром, СД, нарушенная толерантность к углеводам, инсулинорезистентность, ожирение, постменопауза у женщин, сепсис и множество других.

L-аргинин – изомер условно незаменимой альфа-аминокислоты. Это мощнейший донатор оксида азота (NO). NO высвобождается из L-аргинина с помощью ферментной системы eNOS, которая вырабатывается не только эндотелиальными клетками, а и кардиомиоцитами и тромбоцитами [9].

Carolyn Zimmermann et al. в 2003 году выявили, что у пациентов, перенесших инсульт или преходящее нарушение мозгового кровотока, отмечается повышенная L-аргинин зависимая вазореактивность как маркер церебральной эндотелиальной дисфункции и независимый индикатор высокого риска повторного развития инсульта [10].

D. Perko et al. выявили в 2011 году, что сниженная L-аргинин-зависимая вазореактивность в задней мозговой артерии у пациентов с мигренью может быть ассоциирована с более частым развитием мигрени или мозгового инфаркта именно в этом сосудистом бассейне [11].

Также позднее было показано, что сниженная ЦВР в ответ на введение L-аргинина в зоне переднего круга мозгового кровообращения у мужчин может указывать на высокий риск развития ишемии и мозгового инсульта именно в этой зоне [12].

Таким образом, L-аргинин может влиять на состояние церебрального кровообращения и улучшает кровоснабжение головного мозга.

В научной литературе не имеется данных о влиянии L-аргинина на показатели мозгового кровотока у лиц, болеющих СД 2 типа, а также у людей с клиническими симптомами хронической цереброваскулярной недостаточности (ХЦВН), не страдающих диабетом.

Исходя из вышесказанного, целью настоящей работы было изучение состояния церебрального кровотока в ответ на введение L-аргинина у лиц с явлениями ХЦВН, болеющих и не болеющих СД.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе кафедры диабетологии Национальной медицинской академии имени П. Л. Шупика и отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт геронтологии имени Г. Ф. Чеботарёва НАМН Украины». Нами было обследовано 40 пациентов. Из них обследовано 20 пациентов преимущественно мужского пола (70 %), болеющих СД 2 типа, у которых в анамнезе отмечались артериальная гипертензия (65 %), ожирение (60 %), курение (30 %). Средняя длительность диабета составляла $5,8 \pm 0,96$ года, возраст – от 37 до 75 лет (в среднем $58 \pm 1,9$ лет), уровень гликолизированного гемоглобина – от 6,51 до 10 % (в среднем $7,9 \pm 0,26$ %). Большинство пациентов принимали пероральные сахароснижающие препараты (85 %), на инсулинотерапии находились 10 % пациентов, на комбинированной терапии (инсулин и сахароснижающие препараты) – 5 %. Антигипертензивную терапию получали 55 %, статины – 30 %, антитромбоцитарную терапию – 35 %. Группу контроля составили 20 пациентов, которые имели клинические проявления хронической цереброваскулярной патологии, не имевшие нарушений углеводного обмена в анамнезе, возрастом от 48 до 66 лет (в среднем $56,7 \pm 1,3$ лет), преимущественно женского пола (70 %), у которых в анамнезе была артериальная гипертензия (60 %) и ожирение (15 %). Курили 5 %. Из них антигипертензивную терапию

получали 60 %, статинотерапию – 5 %, антитромбоцитарную терапию – 10 %. Пациенты не имели кардиоваскулярных событий и острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе (данные представлены как «среднее±ошибка среднего»).

Ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов головы и шеи проводили с помощью прибора Philips En Visor. Скорость мозгового кровотока по церебральным артериям оценивали с помощью транскраниальной доплерографии (ТКД) с частотой ультразвуковой волны 2 МГц, которая является общепринятым неинвазивным методом оценки состояния мозгового кровотока [13]. ТКД проводили с транстемпорального доступа. Локацию интракраниальных артерий в височной области осуществляли через чешую височной кости спереди от ушной раковины (среднее транстемпоральное окно) и идентифицировали среднюю мозговую артерию (СМА) с каждой стороны. Потом визуализировали переднюю мозговую артерию (ПМА), заднюю мозговую артерию (ЗМА) через субокципитальный доступ (или через большое затылочное отверстие) просматривали позвоночные артерии (ПА) и основную артерию (ОА). Комплекс интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) справа и слева мы оценивали с помощью экстракраниальной сонографии по задней стенке ОСА на 1-2 см ниже бифуркации.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Microsoft Excel с применением параметрических методов вариационной статистики. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Непосредственно перед исследованием, измеряли артериальное давление и глюкозу крови у больных СД 2 типа с помощью глюкометра. Уровень глюкозы крови составил от 4,6 ммоль/л до 12,9 ммоль/л (в среднем $7,5 \pm 0,46$ ммоль/л). Церебральный кровоток исследовали до и через 30 минут после внутривенного капельного введения 4,2 г L-аргинина (4,2 % раствора препарата Тивортин, производства компании «Юрия-Фарм», Украина).

Результаты

У 1 пациентки в группе СД и у 4 пациентов контроля не визуализировалась СМА из-за закрытого костного окна.

Показатели артериального давления (АД) до введения L-аргинина в группе больных СД составля-

ли: систолическое АД (САД) – $133,5 \pm 4,76$ мм. рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – $79,5 \pm 2,32$ мм. рт. ст., в группе контроля САД было $121,7 \pm 3,2$ мм. рт. ст., ДАД – $74,8 \pm 2,2$ мм. рт. ст. Через 30 минут после внутривенного капельного введения L-аргинина в группе СД САД составляло $134 \pm 6,83$ мм. рт. ст., ДАД – $81,5 \pm 2,62$ мм. рт. ст. ($p > 0,05$). А в группе контроля САД составляло $111,4 \pm 4,4$ мм. рт. ст. ($p < 0,05$), а ДАД – $73,5 \pm 2,2$ мм. рт. ст. ($p > 0,05$). Следовательно, мы получили достоверные изменения САД после введения L-аргинина только в группе контроля.

Нами найдено достоверное улучшение скорости мозгового кровотока под влиянием внутривенного капельного введения L-аргинина. Так, в правой СМА в группе больных СД базальная средняя скорость мозгового кровотока составляла $96,31 \pm 3,9$ см/с, а после введения L-аргинина – $102,5 \pm 3,8$ см/с ($p < 0,05$). В группе контроля до введения – $97 \pm 5,2$ см/с и $108,6 \pm 5,9$ см/с после введения ($p < 0,05$). В левой СМА скорость мозгового кровотока в группе пациентов с СД до введения L-аргинина составляла $102,8 \pm 4,3$ см/с, после введения – $110,2 \pm 4,8$ см/с ($p < 0,05$). Результаты контрольной группы – соответственно $96,7 \pm 5,3$ см/с и $105,7 \pm 5,0$ см/с ($p < 0,05$) (рис.1).

Также улучшение мозгового кровотока отмечалось и при исследовании кровотока в других церебральных артериях после введения L-аргинина. Средняя скорость мозгового

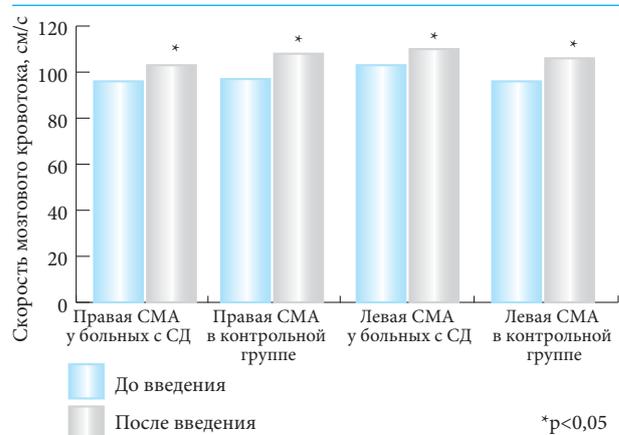


Рис. 1. Средняя скорость мозгового кровотока в СМА до и после введения L-аргинина у пациентов, болеющих и не болеющих СД

Примечание: СД – сахарный диабет; СМА – средняя мозговая артерия.

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 бета-адреноблокаторів – еректильної дисфункції.

1. Коноплева Л.Ф., L-аргінин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются // 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 et al., 2009. Nutrition Research. 2009 May; 29(5):291-7.

Скорочена інформація щодо медичного застосування. Будь ласка, уважно прочитайте повну інструкцію для медичного застосування перед призначенням препаратів Тівортін® розчин для інфузій. Форма випуску: Розчин для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містить 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспарат. Форма випуску: Розчин для перорального застосування у флаконах по 100 та 200 мл. Склад: 5 мл розчину містить L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). Показання. 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: ХОЗЛ, 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 плоду і прееклампсія, гіпоксичні та астенічні стани. Імунокорекція при зниженні функції вилочкової залози. Інформація про спосіб застосування та дози — у повній інструкції щодо медичного застосування препарату. Протипоказання. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). Побічні реакції. Рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безосередньо після застосування препарату, які зникають самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. При застосуванні Тівортіну® необхідно враховувати, що сумісне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіролактону – підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний з тіопенталом.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/8954/01/01 від 18.09.2008 р. № UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р.

ЮРІЯ·ФАРМ

ТОВ «Юрія-Фарм»
Адреса: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
телефон/факс: 275-01-08; 275-92-42
e-mail: mtk@urifarm.com.ua
www.tivortin.com
www.uf.ua



кровотока по правой внутренней сонной артерии (ВСА) у пациентов, болеющих СД, до введения препарата составляла $60,9 \pm 2,5$ см/с, после введения – $64,6 \pm 2,3$ см/с ($p < 0,05$), в группе контроля – исходно $68,6 \pm 1,9$ см/с, после введения – $71,4 \pm 2,3$ см/с ($p = 0,05$). В левой ВСА у пациентов в группе СД исходная скорость мозгового кровотока была $63,3 \pm 2,9$ см/с, после введения L-аргинина – $70,4 \pm 3,1$ см/с ($p < 0,05$). В группе контроля исходная скорость по левой ВСА составляла $66,9 \pm 2,3$ см/с, а после введения – $72,7 \pm 2,1$ см/с ($p < 0,05$). В правой ПА в группе СД до введения скорость мозгового кровотока составляла $38,4 \pm 2,4$ см/с, после введения – $42,26 \pm 2,4$ см/с ($p < 0,05$), в группе контроля – соответственно $43,3 \pm 1,1$ см/с и $45,0 \pm 0,8$ см/с ($p < 0,05$). В левой ПА в группе СД показатели средней скорости мозгового кровотока до введения препарата составляли $41,96 \pm 2,3$ см/с, после введения –

$46,2 \pm 2,4$ см/с ($p < 0,05$), а в сопоставимой группе до введения – $46,2 \pm 1,8$ см/с, после введения – $48,5 \pm 1,6$ см/с ($p < 0,05$).

Найденное нами улучшение мозгового кровотока в исследованных внутримозговых артериях обусловлено наличием вазодилатирующих свойств L-аргинина. Достоверных отличий в реакции на введение препарата между группой пациентов, страдающих СД 2 типа, и группой контроля не было.

Полученные результаты могут свидетельствовать об эффективном и положительном влиянии L-аргинина на состояние церебрального кровотока у лиц с ХЦВН, как болеющих, так и не болеющих СД. Эти данные служат основанием для включения L-аргинина в схему комплексной терапии этих пациентов.

Литература

1. S.S.Mahmood. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. // Lancet. - 2013; DOI:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
2. Мохорт Т.В. Цереброваскулярная патология при сахарном диабете // Журнал Медицинские новости. - 2011. - №6. - с.15-18.
3. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии цереброваскулярного поражения у пациентов с сахарным диабетом / С.А.Мартынов, Е.П. Кособян, И.Р. Ярек-Мартынова, А.Н. Ясаманова, Т.И. Колесникова // Журнал Сахарный диабет. - 2012. - №1. - с.42-48.
4. J. Pretnar-Oblak. Cerebral endothelial function determined by cerebrovascular reactivity to L-arginine. // BioMed research International volume. - 2014 - p.8-15.
5. Особенности церебральной гемодинамики у больных сахарным диабетом 2 типа при кардиоваскулярной форме диабетической автономной нейропатии / И.А. Бондарь, И.И. Волкова, В.А.Онянова, О.Ю.Шабельникова // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - №1. - с.82-87.
6. Matouk C.C. Epigenetic regulation of vascular endothelial gene expression. / C.C. Matouk, P.A. Marsden // Circ Res. 102, 2008. - №102. - p.87-90.
7. Michel Félétou. The endothelium. Part 1: Multiple Functions of the Endothelial Cells—Focus on Endothelium-Derived Vasoactive Mediators/ Michel Félétou - 2011, p. 5-136.
8. Попова Л.А. Современные представления о сосудистом эндотелии с позиции общей теории систем./ Л.А. Попова, О.Е. Ваизова// Фундаментальные исследования. - 2011. - №10. - с.354-358.
9. Matouk C.C. Epigenetic regulation of vascular endothelial gene expression. / C.C. Matouk, P.A. Marsden // Circ Res. 102, 2008. - №102. - p.87-90.
10. C.Zimmermann. L-arginine-mediated vasoreactivity in patients with a risk of stroke. / C.Zimmermann, M.Wimmer, R.Haberl / Cerebrovascular diseases. - 2003. - №17. - p.128-133.
11. Perko D. Cerebrovascular reactivity to L-arginine in the anterior and posterior cerebral circulation in migraine patients. / D. Perko, J. Pretnar-Oblak, M.Sabovič, B.Zvan, M.Zaletel. // Acta Neurol Scand. - 2011. - №124(4). - p.74-269.
12. Perko D. Differences between cerebrovascular reactivity to L-arginine in the anterior and posterior cerebral circulation. / D.Perko, J.Pretnar-Oblak, M.Sabovič, B.Zvan, M.Zaletel // Cerebrovascular Disease. - 2011. - №31(4). - p.64-358.
13. Цвибель В. Ультразвуковое исследование сосудов. / В.Цвибель, Д.Пеллерито / Видар-М. - 2008. - с.223-249.

Abstract

Cerebrovascular disease is common complication of type 2 diabetes mellitus. L-arginine a nitric oxide donor influences cerebrovascular reactivity, thereby improving cerebral blood flow. The aim of our study was to investigate cerebral blood flow in response to the L-arginine in patients with signs of cerebrovascular disease, with and without type 2 diabetes. We examined 40 patients with signs of chronic cerebrovascular disease, including 20 patients with type 2 diabetes. Intravenous infusion of L-arginine led to significantly improvement of cerebral blood flow either in patients with and without type 2 diabetes. There were no difference in response to L-arginine administration in patients with type 2 diabetes and in the control group.

Our results may indicate a positive effect of L-arginine on cerebral blood flow in patients with chronic cerebrovascular insufficiency with and without diabetes which can be the rationale for the inclusion of L-arginine in treatment of such patients.

Keywords: diabetes mellitus, cerebrovascular disease, endothelium dysfunction, mean flow velocity, nitric oxide, L-arginine, cerebrovascular reactivity, middle cerebral artery, transcranial Doppler sonography