

## L-Аргинин в комплексной терапии хронической ишемии нижних конечностей при атеросклерозе



А. Б. Кутовой, И. В. Люлько,  
Аммар Амро, Д. А. Кисилевский

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

**Цель работы** — оценить эффективность L-аргинина в лечении хронической ишемии нижних конечностей при окклюзионно-стенотических поражениях магистральных сосудов на почве атеросклероза.

**Материалы и методы.** Обследованы 62 пациента с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, с хронической ишемией ИБ степени согласно классификации Фонтейна — Покровского. Возраст больных составил от 53 до 76 лет, средний возраст —  $(58,0 \pm 2,4)$  года. Всем больным проводили комплексную консервативную терапию в условиях стационара в течение 10 дней и с последующим амбулаторным лечением в соответствии с международными рекомендациями (TASK-II, 2007). В зависимости от терапии больных разделили на 2 группы. В основную группу вошло 30 пациентов, которые в комплексе лечения дополнительно принимали внутривенно 100,0 мл 4,2 % раствора L-аргинина гидрохлорида и перорально раствор L-аргинина аспартата по 5 мл (1 мерная ложка — 1 г препарата) 3 раза в сутки во время еды. Контрольную группу составили 32 пациента, которые не получали раствор L-аргинина гидрохлорида и перорально раствор L-аргинина аспартата.

**Результаты и обсуждение.** После проведенного лечения все больные отметили положительный клинический эффект. Объективная оценка результатов показала увеличение дистанции безболевой ходьбы после проведенного лечения у больных обеих групп в среднем более чем на 100,0 м ( $p < 0,01$ ) после применения 4,2 % раствора L-аргинина гидрохлорида в комбинации с L-аргинином аспартатом. Использование названных препаратов также способствовало заметному снижению интенсивности боли. Полученные результаты демонстрируют тенденцию к увеличению уровня лодыжечно-плечевого индекса по сравнению с контрольной группой. Отмечено положительное влияние L-аргинина на состояние кровообращения в дистальных отделах нижних конечностей при их хронической ишемии на почве атеросклероза.

**Выводы.** Внутривенное применение 4,2 % раствора L-аргинина гидрохлорида в сочетании с пероральным приемом L-аргинина аспартата в комплексном лечении хронической ишемии нижних конечностей ИБ степени на почве атеросклероза сосудов имело заметный положительный клинический эффект, что выражалось снижением остроты болевых ощущений в икроножных мышцах при ходьбе и увеличением дистанции безболевой ходьбы с  $(182,5 \pm 21,4)$  до  $(349,1 \pm 19,1)$  м, а также способствовало росту показателей регионального систолического давления и лодыжечно-плечевого индекса.

**Ключевые слова:** атеросклероз, ишемия нижних конечностей, лечение, L-аргинин, хроническая ишемия.

Лечение пациентов с окклюзионно-стенотическими заболеваниями артерий таза и нижних конечностей на почве атеросклероза является сложной и до конца не решенной проблемой [5]. Главные задачи лечения — восстановление магистрального кровотока и адекватной перфузии тка-

ней [6]. Для этого применяют комплексную терапию, приоритетом в которой при хронической ишемии I—II степени признано консервативное лечение, при III—IV степени — хирургическое [5, 6]. Цель консервативной терапии — максимальное восстановление трофики ишемизированных тканей путем улучшения коллатерального кровообращения, реологических свойств крови и ее оксигенации. Кроме того, лечение обязательно должно сопровождаться коррекцией липидного обмена, уровня глюкозы при сахарном диабете, артериального давления при гипертонической болезни, полным отказом от курения, нормализацией массы

Стаття надійшла до редакції 16 травня 2014 р.

Кутовой Олександр Борисович, д. мед. н., проф., зав. кафедри 49040, м. Дніпропетровськ, ж. м. Тополь І, буд. 15, корп. 1, кв. 191

© О. Б. Кутовой, И. В. Люлько, Аммар Амро, Д. О. Кисилевський, 2014

тела, соблюдением режима дозированной ходьбы и гигиены конечности [7]. При этом основной проблемой остается то, что использование комплекса методов лечения не позволяет достичь стойкого и длительного терапевтического эффекта [5]. Это побуждает к модернизации лечения ишемии нижних конечностей на почве атеросклероза, в том числе путем применения современных медикаментозных средств. Препаратами выбора являются L-аргинина гидрохлорид и L-аргинина аспартат [4].

Аргинин — условно незаменимая аминокислота, которая выступает регулятором многочисленных жизненно важных функций. Аргинин используется в организме как строительный и энергетический материал. Из аргинина как глюкогенной аминокислоты образуются D-глюкоза и гликоген. Аргинин стимулирует образование ряда цитокинов, а также высвобождение из гипофиза гормона роста и пролактина, а из поджелудочной железы глюкагона и инсулина; активирует углеводный и липидный обмен [9]. Аргинин является источником синтеза таких биологически значимых веществ, как орнитин, пролин, полиамины, креатин, агметин и ряд других [1]. Регулируя тонус гладкой мускулатуры, проницаемость и микроциркуляцию сосудов, аргинин снижает кровяное давление и ускоряет кровоток, что облегчает доставку кислорода к миокарду, головному мозгу, конечностям и другим органам. Аргинин противодействует тромбообразованию, снижает уровень холестерина в крови и предупреждает развитие атеросклероза, существенно улучшает функцию эндотелия. Такую многоплановость действия аргинина многие исследователи относят к его способности при введении в организм усиливать синтез оксида азота [8].

Разносторонняя направленность действия L-аргинина позволяет предположить возможность его использования при многих патологических состояниях. В настоящее время убедительно показана его лечебная эффективность при заболеваниях, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией, таких как атеросклероз, хронические обструктивные заболевания легких, гепатиты, преэклампсия, гипоксические состояния [2, 3].

**Цель работы** — оценить эффективность L-аргинина в лечении хронической ишемии нижних конечностей при окклюзионно-стенозированных поражениях магистральных сосудов на почве атеросклероза.

## Материалы и методы

За период с 2012 по начало 2013 г. специально обследованы 62 пациента с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, хронической ишемией ИБ степени согласно классификации Фонтейна — Покровского, которые находились на лечении в отделении сосудистой хирургии

Днепропетровской областной клинической больницы им. И. И. Мечникова. Возраст больных составил от 53 до 76 лет, средний возраст —  $(58,0 \pm 2,4)$  года. Среди сопутствующей патологии наиболее часто диагностировали ишемическую болезнь сердца — у 52 (83,9%) пациентов, гипертоническую болезнь — у 46 (74,2%), язвенную болезнь гастродуоденальной зоны — у 7 (11,3%), хронический бронхит — у 3 (5,7%). В прошлом 19 (29,0%) больных перенесли острый инфаркт миокарда, 14 (22,6%) — острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу.

Критериями включения в исследование были: атеросклеротическая окклюзия бедренно-подколенного и подколенно-берцового сегментов, ишемия нижних конечностей ИБ степени по классификации Фонтейна — Покровского. Критерии исключения: выраженная сердечно-сосудистая патология (наличие кардиостимулятора, гипертоническая болезнь II—III стадии), нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда или операция на открытом сердце в течение последних трех месяцев, тяжелые сопутствующие заболевания центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, легких, печени, почек, крови, нарушения обмена веществ, почечная недостаточность (уровень креатинина в сыворотке крови более 110 мкмоль/л).

Всем больным проводили комплексную консервативную терапию в условиях стационара в течение 10 дней и с последующим амбулаторным лечением в соответствии с международными рекомендациями (TASK-II, 2007).

Все больные в зависимости от терапии были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту и сопутствующей патологии. В основную группу вошло 30 пациентов, которые в комплексе лечения дополнительно принимали внутривенно 100,0 мл 4,2% раствора L-аргинина гидрохлорида и перорально раствор L-аргинина аспартата по 5 мл (1 мерная ложка — 1 г препарата) 3 раза в сутки во время еды.

Проведенные специальные исследования включали измерение дистанции безболевого ходьбы, оценку интенсивности боли в ногах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), предложенной E. C. Huskisson в 1974 г., определение состояния магистральных артерий — комплекса интима — медиа (КИМ), процента стеноза (визуально и с помощью программного обеспечения) и его протяженности, лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и измерение регионального систолического давления (РСД) с помощью ультразвукового ангиосканирования кардиоваскулярной системой Vivid-7 (General Electric, США). Исследование проводили в два этапа: первый — перед лечением и второй — через 30 дней после выписки из стационара. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Т а б л и ц я

**Критерии оценки состояния кровообращения в конечностях у больных с хронической ишемией нижних конечностей (M ± m)**

Показатель	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 32)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Дистанция безболевого ходьбы, м	182,5 ± 21,4	349,1 ± 19,1*	191,7 ± 20,1	254,8 ± 22,6***
Интенсивность боли по ВАШ, см	6,7 ± 1,4	2,0 ± 0,5***	6,9 ± 1,2	4,7 ± 0,8
РСД, мм рт. ст.	68,8 ± 3,5	83,9 ± 4,2**	69,1 ± 3,0	74,7 ± 4,6
ЛПИ	0,65 ± 0,05	0,81 ± 0,06**	0,63 ± 0,04	0,72 ± 0,07**

Различия относительно показателей до лечения статистически значимы: \* p < 0,001; \*\* p < 0,05; \*\*\* p < 0,01.

Различия относительно показателей основной группы после лечения статистически значимы: \* p < 0,01; \*\* p < 0,05.

**Результаты и обсуждение**

После проведенного лечения все больные отметили положительный клинический эффект (таблица). Каких-либо побочных явлений от использования комплекса медикаментов мы не наблюдали.

Объективная оценка результатов показала статистически значимое увеличение дистанции безболевого ходьбы после проведенного лечения у больных как опытной (p < 0,001), так и контрольной (p < 0,05) групп, причем в большей мере, в среднем более чем на 100,0 м (p < 0,01), после применения 4,2 % раствора L-аргинина гидрохлорида в комбинации с L-аргинина аспаратом. Полученные данные сопоставимы с результатами использования препаратов с доказанным клиническим эффектом (уровень доказательств А), такими как нафтидрофурил и цилостазол [4]. Использование названных препаратов также способствовало заметному снижению интенсивности боли (p < 0,01). Кроме того, представленные данные демонстрируют тенденцию к увеличению значений исследуемых показателей гемодинамики, а также ЛПИ у больных основной группы по сравнению с контрольной и достоверно (p < 0,05) под-

тверждают заметный их рост у больных основной группы после проведенного лечения по сравнению с контрольной группой (p < 0,05). Представленные результаты являются свидетельством положительного влияния L-аргинина на состояние кровообращения в дистальных отделах нижних конечностей при их хронической ишемии на почве атеросклероза.

**Выводы**

Таким образом, внутривенное применение 4,2 % раствора L-аргинина гидрохлорида в сочетании с пероральным приемом L-аргинина аспаратом в комплексном лечении хронической ишемии нижних конечностей ПБ степени на почве атеросклероза сосудов имело заметный положительный клинический эффект. Это нашло отражение в увеличении дистанции безболевого ходьбы с (182,5 ± 21,4) до (349,1 ± 19,1) м, снижении интенсивности болевых ощущений в икроножных мышцах при ходьбе по ВАШ более чем в 3 раза, увеличении показателя РСД с (68,8 ± 3,5) до (83,9 ± 4,2) мм рт. ст., повышении ЛПИ с 0,65 ± 0,05 до 0,81 ± 0,06.

**Литература**

1. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Укр. мед. часопис. — 2009. — 6 (74) XI/XII. — С. 1–6.
2. Бабушкина А. В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией // Укр. мед. часопис. — 2010. — 1 (75) I/II. — С. 24–30.
3. Грищенко О. В., Лісідина Н. В., Коровай С. М., Пак С. О. Тівортін як потужний регулятор судинного тонуусу та його місце в патогенетичній терапії преекламсії // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2010. — № 3. — С. 101–106.
4. Гудзь І. М., Гудзь В. О. Лікування пацієнтів із переміжною кульгавістю згідно рекомендацій доказової медицини // Клін. флєбол. — 2014. — № 1, Т. 7. — С. 62–64.
5. Дрюк Н. Ф. Новые подходы в лечении облитерирующих заболеваний сосудов нижних конечностей // Здоров'я України. — 2008. — № 21/1. — С. 62–63.
6. Нікульников П. І., Мішалов В. Г., Кобза І. І. та ін. Діагностика і лікування пацієнтів з хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок, поєднаною з мультифокальним атеросклерозом // Укр. консенсус. — 2006.
7. Покровский А. В. Клиническая ангиология: В 2 т. — Т. 2. — М.: Медицина, 2004. — 188 с.
8. Buger R. The Pharmacodynamics of L-Arginine // J. Nutr. — 2007. — 137. — P. 1650S–1655S.
9. Collier S. R., Casey D. P., Kanaley J. A. Growth hormone responses to varying doses of oral arginine // Growth Horm. IGF Res. — 2005. — 15, N 2. — P. 136–139.

## L-Аргінін у комплексній терапії хронічної ішемії нижніх кінцівок при атеросклерозі

О. Б. Кутувий, І. В. Люлько, Аммар Амро, Д. О. Кисілевський

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

**Мета роботи** — оцінити ефективність L-аргініну в лікуванні хронічної ішемії нижніх кінцівок при оклюзійно-стенотичних ураженнях магістральних судин на тлі атеросклерозу.

**Матеріали і методи.** Обстежено 62 пацієнтів з атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок, хронічною ішемією ІІБ ступеня згідно з класифікацією Фонтейна—Покровського. Вік хворих становив від 53 до 76 років, середній вік —  $(58,0 \pm 2,4)$  року. Усім хворим проводили комплексну консервативну терапію в умовах стаціонару протягом 10 днів з подальшим амбулаторним лікуванням відповідно до міжнародних рекомендацій (TASK-II, 2007). Залежно від терапії хворих розділили на 2 групи. В основну групу ввійшло 30 пацієнтів, яким у комплексному лікуванні додатково використовували внутрішньовенно 100,0 мл 4,2% розчину L-аргініну гідрохлориду та перорально розчин L-аргініну аспартату по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3 рази на добу під час їжі. Контрольну групу становили 32 пацієнти, які не отримували розчин L-аргініну гідрохлориду та перорально розчин L-аргініну аспартату.

**Результати та обговорення.** Після проведеного лікування всі хворі відзначили позитивний клінічний ефект. Об'єктивна оцінка результатів показала збільшення дистанції безболісної ходьби після проведеного лікування у хворих обох груп у середньому більш ніж на 100,0 м ( $p < 0,01$ ) після застосування 4,2% розчину L-аргініну гідрохлориду в комбінації з L-аргініном аспартатом. Використання названих препаратів також сприяло помітному зниженню інтенсивності болю. Отримані результати демонструють тенденцію до збільшення рівня кісточно-плечового індексу порівняно з контрольною групою. Відзначено позитивний вплив L-аргініну на стан кровообігу в дистальних відділах нижніх кінцівок при їх хронічній ішемії на тлі атеросклерозу.

**Висновки.** Внутрішньовенне застосування 4,2% розчину L-аргініну гідрохлориду в поєднанні з пероральним прийомом L-аргініну аспартату в комплексному лікуванні хронічної ішемії нижніх кінцівок ІІБ ступеня на тлі атеросклерозу судин мало помітний позитивний клінічний ефект, що виражалось зниженням гостроти больових відчуттів у литкових м'язах під час ходьби і збільшенням дистанції безболісної ходьби зі  $(182,5 \pm 21,4)$  до  $(349,1 \pm 19,1)$  м, а також сприяло зростанню показників регіонального систолічного тиску та кісточно-плечового індексу.

**Ключові слова:** атеросклероз, ішемія нижніх кінцівок, лечение, L-аргінін, хронічна ішемія.

## L-arginine in complex therapy of chronic lower limbs ischemia in case of atherosclerosis

O. B. Kutovyi, I. V. Lulko, Ammar Amro, D. O. Kysilevskyi

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine»

**Purpose** — to assess the effectiveness of L-arginine in chronic lower limb ischemia management in case of occlusive-stenotic involvement of great vessels with regard to atherosclerosis.

**Materials and methods.** According to Fonteyn — Pokrovsky, 62 patients were examined with atherosclerotic arterial lower limb involvement with IIB level of chronic ischemia. The age of each patient varied from 53 to 76 years, the average age —  $58.0 \pm 2.4$ . All patients had complex medical therapy in hospital for 10 days followed by ambulatory treatment in accordance with international recommendations (TASK-II, 2007). According to the therapy, patients were divided into 2 groups. The main group consisted of 30 patients, who in addition took 100.0 ml of 4.2% arginine hydrochloride solution intravenously and 5 ml of arginine aspartate solution (1 measuring spoon — 1 g of drug) orally 3 times a day with food. The control group consisted of 32 patients who took none of those solutions.

**Results and discussion.** All patients noted a positive clinical effect after this treatment. Objective evaluation of results showed that after medical treatment and administration of 4.2% arginine hydrochloride solution with arginine aspartate, all patients of both group increased their pain-free walking distance on an average by more than 100.0 m ( $p < 0.001$ ). The use of such solutions also contributed to remarkable reduction in pain intensity. These results also demonstrate a tendency towards the increase of ABI level values in comparison with the control group. Due to atherosclerosis, it was noted the positive L-arginine impact on blood circulation state in distal chronic lower limbs ischemia.

**Conclusions.** Because of the atherosclerotic vascular disease, the positive clinical effect was caused by intravenous 4.2% arginine hydrochloride with oral L-arginine aspartate solutions in complex medical treatment of chronic lower limbs ischemia of IIB level, which was expressed by the pain attenuation in gastronemius muscles during the walking and the increase of the pain-free walking distance from  $(182.5 \pm 21.4)$  to  $(349.1 \pm 19.1)$  meters. Such effect also encouraged the growth of local systolic pressure indicators and ankle-brachial indexes.

**Key words:** atherosclerosis, lower limb ischemia, treatment, L-arginine, chronic ischemia. □