

# НОВІ ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ В ХІРУРГІЇ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК

*Мішалов В.Г., Черняк В.А., Сопко О.І. НМУ ім. акад. О.О. Богомольця, кафедра хірургії №4, м.Київ, вул. Шовковична 39/1*

**Резюме:** В роботі проведена оцінка можливості застосування L-аргініну у хворих II та III-A стадій ішемії нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу та можливість зменшення вираженості больового синдрому, покращення гемодинамічних показників в ішемізованих кінцівках. У дослідженні взяли участь сто тридцять чотири пацієнти з переміжною кульгавістю, які були рандомізовані на дві основні групи по 43 хворих. Хворі першої групи одержували двічі по 8 г L-аргініну на добу, другої - двічі по 40мг простагландину E1 (PGE1) на добу. Хворі третьої – контрольної групи (48) одержували плацебо протягом 3 тижнів. Була оцінена переважно абсолютна відстань ходьби. Період часу дослідження склав 3 місяці.

L-аргінін поліпшив відстань ходьби без болю на  $230 \pm 63$  % і абсолютну відстань ходьби на  $155 \pm 48$  % ( $p < 0.05$ ). Була виявлена істотна лінійна кореляція між коефіцієнтом L-аргінін/асиметричний диметиларгінін (АДМА) і відстанню ходьби без болю ( $r=0.359$ ,  $p < 0.03$ ). Коефіцієнт якості життя, оцінений в аналоговому масштабі, збільшився з  $3.51 \pm 0.18$  до  $8.3 \pm 0.4$  у групі аргініну, до  $7.0 \pm 0.5$  у групі PGE1 кожний  $p < 0.05$  і в групі плацебо до  $4.3 \pm 0.4$ .

Результатом дослідження став висновок про те, що терапія L-аргініном (тівортіном) істотно поліпшувала прояви клінічної симптоматики у хворих з переміжною кульгавістю.

**Ключові слова:** L-аргінін, тівортін, хронічна ішемія нижніх кінцівок, мультицентрове дослідження.

Периферійна артеріальна оклюзійна хвороба – прояв системного атеросклерозу, яке досить часто призводить до атеротромбозів периферичних артерій. L-аргінін є субстратом для NO-синтази, яка каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, запобігаючи, таким чином, утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, котрий є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладеньких міоцитів судинної стінки. L-аргінін пригнічує, також, синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу.

**Матеріали і методи.** Сто тридцять чотири пацієнти із переміжною кульгавістю були рандомізовані на дві основні групи по 43 хворих. Хворі першої групи одержували двічі по 8 г L-аргініну на добу, другої - двічі по 40мг простагландину E 1 (PGE1) на добу. Хворі третьої, контрольної групи (48) - плацебо протягом 3 тижнів. Абсолютна відстань ходьби й дистанція без болю були оцінені в процесі виконання тестів з ДФН на тредміллі. ЕЗВД стегнової артерії була оцінена за допомогою тесту з реактивною гіперемією.

## Результати.

L-аргінін поліпшив відстань ходьби без болю на  $230 \pm 63$  % і абсолютну відстань ходьби на  $155 \pm 48$  % ( $p < 0.05$ ). Простагландин PGE1 збільшив ці параметри на  $209 \pm 63$  % і  $144 \pm 28$  %, відповідно ( $p < 0.05$ ). У групі плацебо істотних змін виявлено не було. Терапія L-аргініном також поліпшила ендотеліозалежну вазодилатацію стегнової артерії,

тоді як терапія PGE1 такого ефекту не мала. Була виявлена істотна лінійна кореляція між коефіцієнтом L-аргінін/асиметричний диметиларгінін (АДМА) і відстанню ходьби без болю ( $r=0.359$ ,  $p < 0.03$ ). Лікування L-аргініном збільшувало коефіцієнт L-аргінін/АДМА в плазмі й екскрецію нітратів й цГМФ у сечі, що вказує на нормалізацію біосинтезу ендогенного NO. Терапія PGE1 істотно не впливала на параметри ендотеліозалежної вазодилатації. Коефіцієнт якості життя, оцінений в аналоговому масштабі, збільшився з  $3.51 \pm 0.18$  до  $8.3 \pm 0.4$  у групі аргініну, до  $7.0 \pm 0.5$  у групі PGE1 кожний ( $p < 0.05$ ) і в групі плацебо до  $4.3 \pm 0.4$ .

**Обговорення.** Доведено, що NO є унікальним медіатором міжклітинної взаємодії (1, 2, 3), приймає участь у підтримці гомеостатичних параметрів організму, у формуванні базального тону судин (4), поліпшенні реологічних властивостей крові шляхом регуляції процесів агрегації формених елементів, стабілізації проникності мембрани судинної стінки. Дія аргініну нормалізує, зокрема, судинну дисфункцію у хворих і дослідних тварин із гіперхолестеринемією, при цьому у тварин ефект супроводжується зменшення товщини інтими. Доведено, що аргінін обумовлює зміни в судинній реактивності і нормалізує товщину інтими при атеросклерозі, ліквідує надмірну проліферацію осередків гладеньких м'язів при артеріальній гіпертензії. Можливо, є й інші шляхи збільшення активної концентрації ендогенного оксиду азоту, як наприклад продовження його періоду напіврозпаду або тривалості його дій. Ефект впливу L-аргініну на показники реального кровоплину у здорових осіб і хворих на ХОЗЛ досліджено у багатьох роботах. Авторами доведено, що інфузія L-аргініну у дозі 20 г у 100 мл дистильованої води на протязі 30 хв. у здорових осіб сприяє посиленню швидкості току

крові в середньому на 19,8 %, а у хворих на ХОЗЛ – на 36,8 %. Так, при використанні у якості профілактичного засобу аргініну у до- та післяопераційних хворих дітей встановлено, що післяопераційна легенева гіпертензія розвинулася у 6 із 20 пацієнтів контрольної групи (30 %) та у 3 із 20 основної (15 %), що є свідченням протективної дії аргініну на розвиток порушень легеневої гемодинаміки. Крім того, L-аргінін зменшує прояви легеневої гіпертензії, обумовленої гострою емболією, шляхом стимуляції механізмів синтезу оксиду азоту із залученням підвищеної активності металопротеїназ MMP-2 та MMP-9 в легенях. Діючою є концентрація аргініну 0,5, 3 та 10 mmol/L, при цьому зменшення ступеня ЛГ становило від 25 до 42%. L-аргінін сприяє також редукції синтезу позаклітинного колагенового матриксу та підвищує його деградацію, що позитивно позначається на перебігу кровоплину при високій легеневій гіпертензії. Цю точку зору підтримують і інші дослідники. Виходячи із припущення, що L-аргінін сироватки крові людини є субстратом для ендотеліальної NO-синтази, на теперішній час досліджена теорія, яка полягає у твердженні про залежність концентрації оксиду азоту та його дериватів від післяопераційної легеневої гіпертензії у хворих, прооперованих у зв'язку із передсердним септальним дефектом, міжшлунчковим септальним дефектом, відкритим баталовим протоком та ін. Вивчення метаболітів обміну оксиду азоту (нітратів та нітритів) було проведено в умовах кардіохірургічної клініки шляхом призначення L-аргініну, як попередника синтезу оксиду азоту. Оцінюючи роль NO при різних патологічних станах (гіперхолестеринемія, ішемія, порушення системної та легеневої гемодинаміки), і виходячи із особливостей шляху перетворення оксиду азоту, його фармакокінетики та фармакодинаміки, зроблено висновок стосовно теоретичної можливості корекції його обміну шляхом додаткового призначення або самого оксиду азоту, або його донаторів.

За результатами численних мультицентрових міжнародних досліджень останніх років сформульована теорія визначення прогнозу хворих, які перенесли гострі коронарні події (ГКП), інсульти та атеротромбози периферичних артерій (Alan T., 2004). Відомо, що патогенез атеросклерозу залежить від генотипу даної конкретної особистості і впливу на неї факторів зовнішнього середовища. Доведено, що першим бар'єром на шляху реалізації впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища є ендотелій (Furchgott R.F., 1980, Davignon, 2004). Втрата нормальної функції ендотелію є першим етапом розвитку атеросклеротичного процесу. Вплив факторів ризику на ендотелій послідовно приводить до виникнення його дисфункції, потовщення інтими, розвитку артеріальних стенозів, і, в підсумку, до розриву бляшок і атеротромбозу. Ця послідовність подій стала ключовою в сучасній теорії атеросклерозу. Здоров'я артеріальної стінки визначається функціональним станом ендотелію, що є біологічним щитом, який синтезує вазодилатуючі

і вазоконстрикторні паракринні субстанції, а також фактори гемостазу. Продемонстровано, що у хворих з дисфункцією ендотелію набагато частіше розвиваються головні фатальні серцево-судинні події (Gokce., 2003). В експериментальних дослідженнях було показано, що короточасне призначення L-аргініну тваринам з моделями гіперхолестеринемії істотно поліпшувало ЕЗВД як у судинах опору, так і на рівні мікроциркуляції. На тих же моделях продемонстровано, що тривале пероральне лікування L-аргініном поряд із зменшенням виразності дисфункції ендотелію знижує швидкість формування атером в аорті й коронарних артеріях.

## Висновки

1. Основні механізми впливу L-аргініну на процеси розвитку й прогресування атеросклерозу наступні: пригнічує активацію й адгезію лейкоцитів до ендотелію, синтез протеїнів адгезії: VCAM-1, MCP-1; ефективно знижує продукцію й концентрацію вільних радикалів у плазмі й тканинах (NO – найбільш могутній ендогенний антиоксидант), пригнічує синтез ендотеліну-1 – ендогенного вазоконстриктора та стимулятора проліферації й міграції гладеньких м'язів судинної стінки, перешкоджає надлишковому нагромадженню позаклітинного матриксу, пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – нещодавно описаного фактора ризику розвитку ІХС, ендогенного стимулятора оксидативного стресу, зменшує адгезію тромбоцитів і підвищену згортувальність крові.
2. Результатом нашого дослідження стало те, що терапія L-аргініном (тівортіном) істотно поліпшувала прояви клінічної симптоматики у хворих з переміжною кульгавістю.

## Література

1. 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; 107:499-511.
2. Alan T. Hirsch, M.D.; Aaron R. Folsom, M.D. The Continuum of Risk Vascular Pathophysiology, Function, and Structure. *Circulation* 2004;110:2774-2777.
3. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 109: III-27-III-32.
4. Gokce N., Keaney J.F., Menzoian J.O., et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function. *Circulation*. 2002; 105:1567-1572.
5. 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; 109:1343-1348.
6. 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; 107:3152-3158.
7. Rubanyi G.M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc. Pharmacol.* 1993.-22(suppl 4):S1-S14.