

В.К. Ташук, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы



В.К. Ташук

Кардиопротекторный эффект донатора оксида азота у пациентов с артериальной гипертензией

Последнее десятилетие ознаменовалось интенсивным развитием фундаментальных и клинических исследований роли сосудистого эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Сегодня внимание исследователей приковано к изучению роли дисфункции эндотелия (ДЭ) в патогенезе ССЗ, а также к поиску способов ее эффективной коррекции.

Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии (АГ)

Впервые термин «эндотелий» был предложен швейцарским патоморфологом Вильгельмом Гисом в 1865 г.; он был введен как дополнительный к термину «эпителий». Вильгельм Гис термином «эндотелий» обозначил эпителий, развившийся из среднего зародышевого листа. Французский анатом и эмбриолог Луи-Антуан Ранвье отметил, что под термином «эндотелий» следует определять любой однослойный плоский эпителий (независимо от его происхождения). Такая трактовка этого термина сохранялась до 30-х годов XX века: им обозначали слой клеток, покрывающий внутреннюю поверхность сердца, кровеносных, лимфатических сосудов, серозных, синовиальных и мозговых оболочек, задней камеры глаза, респираторных путей [1].

Согласно современным представлениям, эндотелий представляет собой клеточный барьер, обеспечивающий одновременно разделительную, транспортную и обменную функции между главными компартментами тела человека – кровью и межклеточной жидкостью тканей, который также является аутокринным, паракринным, эндокринным органом с многочисленными регуляторными функциями. Эндотелий принимает участие в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови к сосудистой стенке, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществлении барьерной функции. Последняя характеризуется поддержанием баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией, взаимодействием между факторами роста тканей и факторами, влияющими на воспалительные процессы и определяющими взаимодействие анти- и прооксидантной, а также анти- и протромботических систем. Следовательно, функциональное состояние эндотелия является одним из ключевых факторов, влияющих на течение атеросклеротического поражения сосудистого русла.

ДЭ представляет собой прежде всего дисбаланс между продукцией вазодилаторных, ангиопротекторных, антипролиферативных факторов, с одной стороны (простациклин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора), а также вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой стороны (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А, ингибитор тканевого активатора плазминогена) [2]. Сегодня ДЭ рассматривают как ключевой момент в патогенезе атеросклероза. Нарушение вазодилатационной активности периферических сосудов является одним из многочисленных проявлений ДЭ, резко снижающейся у больных АГ, вплоть до развития вазоконстрикторных реакций, что впоследствии влечет за собой неадекватный ответ сосудистого русла и способствует устойчивому повышению артериального давления (АД). Последний фактор приводит к поражению органов-мишеней и сопровождается

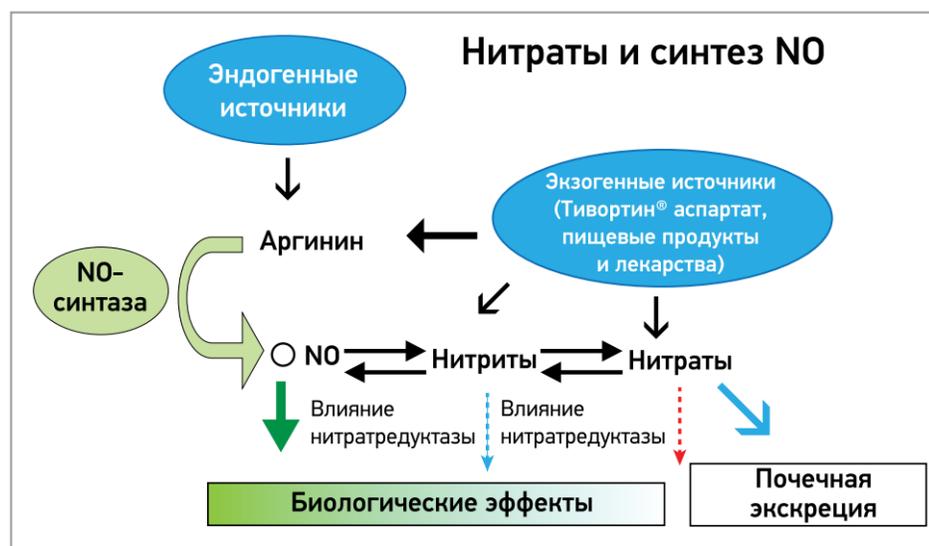


Рис. Биосинтез NO и нитратов из L-аргинина

развитием осложнений, конечными точками которых являются гипертрофия левого желудочка, инсульт, инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность и т. д. Следовательно, ДЭ и АГ тесно связаны между собой и развиваются параллельно, поэтому только лишь снижение уровня АД без коррекции ДЭ при лечении АГ не может считаться успешно решенной клинической задачей.

Роль оксида азота (NO) в патогенезе АГ

Среди биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, самое важное – NO, который на сегодняшний день является наиболее исследуемой молекулой, вовлеченной в патогенез ССЗ [3]. В 1980 г. R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki впервые продемонстрировали, что только в случае наличия эндотелиальных клеток увеличение дозы ацетилхолина повлекло за собой релаксацию сосуда, подвергнувшегося предшествующей констрикции под влиянием норадреналина, в то время как при отсутствии эндотелиальных клеток наблюдалась либо вазоконстрикция, либо отсутствие релаксации [4]. Это обусловило открытие эндотелийрелаксирующего фактора, который позже был идентифицирован как NO [5]. Сегодня известно, что NO служит не только в качестве мощного вазодилатора; в то же время он тормозит процессы ремоделирования сосудистой стенки, предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию моноцитов, защищая таким образом сосудистую стенку от патологической перестройки, т. е. в нормальных физиологических условиях NO является антиатерогенным фактором.

При различных ССЗ способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы, в т. ч. NO, снижается, что ассоциировано с разными причинами: нарушением экспрессии и транскрипции NO-синтазы, ускоренным метаболизмом NO, снижением доступности запасов L-аргинина, предшественника NO (или комбинацией этих факторов). Одновременно увеличивается

образование сосудосужающих факторов и формируется ДЭ. При дефиците NO происходит как ослабление вазодилатации, так и запускание процессов ремоделирования сосудистой стенки, адгезии, агрегации тромбоцитов/моноцитов. Следовательно, инициируются атерогенные процессы, поэтому дефицит NO становится проатерогенным фактором.

Сосудистое старение и артериальная жесткость

В последнее время особый интерес научного мира прикован к проблеме артериальной жесткости (артериосклерозу) при ССЗ. Первыми предпосылками, которые обусловили интерес исследователей к артериальной жесткости, стали исследования, продемонстрировавшие, что наличие факторов риска ССЗ не объясняет развитие кардиоваскулярных событий у молодых лиц. В ходе исследования 542 тыс. пациентов с первичным инфарктом миокарда без предшествующих ССЗ у 14% испытуемых не выявлено ни одного из 5 регистрируемых традиционных факторов риска, при этом смертность в группе составила 15% [6]. В 2008 г. P.M. Nilsson создал концепцию синдрома раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging Syndrome, EVA) – преждевременного и ускоренного развития структурных и функциональных возрастных изменений в сосудах [7]. Согласно литературным данным, повышение сосудистой жесткости и ДЭ играют одну из ключевых ролей в развитии EVA-синдрома [8].

Общий пусковой фактор развития патологических процессов в сосудистой стенке – ДЭ, при которой наблюдается нарушенный баланс медиаторов вазодилатации (NO) и вазоконстрикции (эндотелин 1), вследствие чего и повышается сосудистый тонус [9]. На ранних этапах повышение сосудистого тонуса носит исключительно функциональный характер, что приводит к увеличению периферического сосудистого сопротивления в артериях мышечного типа, а это, в свою очередь, обуславливает развитие АГ [10]. Длительное

существование ДЭ и повышенного тонуса артерий приводит к гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток сосудистой стенки, активации синтеза соединительнотканного матрикса, утолщению меди артерий, что является причиной нарушения эластических свойств сосудов [11]. Следовательно, фармакотерапия ДЭ может замедлить патологическое старение сосудов и задержать или предотвратить дальнейшие сердечно-сосудистые катастрофы. L-аргинин как предшественник NO играет важную роль в коррекции ДЭ и сдерживании сосудистого старения человека [12].

Кардиопротекторная роль L-аргинина

На современном этапе считается, что лечебно-профилактические мероприятия, направленные на снижение риска осложнений при ССЗ, могут быть эффективны в уменьшении выраженности ДЭ. С улучшением функционального состояния эндотелия связывают клинические эффекты многих классов лекарственных средств, а также коррекцию факторов риска ССЗ и оптимизацию образа жизни. Учитывая, что основным патофизиологическим механизмом в случае АГ является ДЭ и снижение биодоступности NO, введение дополнительного субстрата для усиления продукции NO может предоставить дополнительные преимущества в органопротекции при АГ.

Биосинтез NO происходит под действием фермента NO-синтазы из левовращающего изомера аргинина – L-аргинина, который, в отличие от правовращающего D-изомера, является физиологически активным (рис.) [13, 14]. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали благоприятное влияние L-аргинина на продукцию NO, а также на функцию эндотелия как при краткосрочном, так и при длительном применении. По результатам ряда клинических исследований, введении L-аргинина улучшало эндотелийзависимую вазодилатацию в случае гиперхолестеринемии и атеросклероза [15, 16]. В исследовании Л.А. Мищенко (2021) определено, что добавление L-аргинина пациентам с АГ на этапе выбора антигипертензивной терапии может способствовать улучшению функции эндотелия, мозгового и почечного кровотока, восстановлению цереброваскулярной реактивности, уменьшению сосудистого тонуса, а также микроальбуминурии [17]. Метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных влиянию L-аргинина на липидный профиль и маркеры воспаления, убедительно продемонстрировал способность этой молекулы значительно снижать уровень триглицеридов и АД [18]. В исследовании W.H. Yin и соавт. (2016) у 31 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца на фоне перорального приема L-аргинина в течение 4 нед установлено улучшение эндотелиальной функции и снижение окисления [19]. Результаты недавнего исследования определили, что внутривенное применение 4,2% раствора L-аргинина гидрохлорида в сочетании с пероральным приемом L-аргинина аспартата в комплексном лечении хронической ишемии нижних конечностей на фоне атеросклероза сосудов оказывает заметный

положительный клинический эффект [20]. Проспективное двойное слепое РКИ установило значительное улучшение поток-опосредованной дилатации (с $1,7 \pm 3,4$ до $5,9 \pm 5,4$; $p=0,008$) у 18 пациентов с эссенциальной гипертензией на фоне приема 6 г/сут L-аргинина [21]. Первое исследование описания гемодинамических механизмов гипотензивного эффекта L-аргинина проведено в плацебо-контролируемом перекрестном РКИ S.G. West и соавт. (2005), результаты которого продемонстрировали, что при применении 12 г/сут L-аргинина у пациентов уменьшился сердечный выброс (на 0,4 л/мин), диастолическое АД (на 1,9 мм рт. ст.), уровень гомоцистеина в плазме (на 2,0 мкмоль/л) и увеличился период напряжения желудочков (на 34 мс) [22].

Фармацевтический рынок Украины предлагает препараты производства фармацевтической компании «Юрия-Фарм»: Тивортин® – раствор для инфузий, во флаконе по 100 и по 200 мл (100 мл содержат 4,2 г аргинина гидрохлорида) и Тивортин® аспарат – раствор для перорального использования, во флаконах по 100 и 200 мл (5 мл раствора содержат 1 г L-аргинина аспартата).

Тивортин® – левовращающий донатор NO с доказанной клинической эффективностью для защиты органов-мишеней. L-аргинин – незаменимый субстрат для синтеза NO, являющийся физиологическим ангиопротектором и физиологическим вазодилататором. Благодаря нормализации функции эндотелия L-аргинин способствует защите органов-мишеней при АГ. Сырье для Тивортина производится на японском заводе и имеет растительное происхождение. По результатам исследования Z. Bahadoran и соавт. (2016) был сделан вывод, что L-аргинин растительного происхождения может предотвращать развитие ССЗ (в отличие от L-аргинина животного происхождения, который может являться предиктором их развития) [21].

Способ применения:

- Тивортин® вводят внутривенно капельно со скоростью 10 капель/мин в первые 10-15 мин, далее скорость введения можно увеличить до 30 капель/мин;
- суточная доза препарата – 100 мл раствора, может быть увеличена до 200 мл.

Курс терапии:

- 1-й этап: 10 дней внутривенно капельно Тивортин® 4,2% раствор для инфузии 100 мл 1-2 р/сут;
- 2-й этап: Тивортин® аспарат *per os* по 5 мл 2 р/сут на протяжении до 2 мес.

Таким образом, коррекция ДЭ должна быть рутинной и обязательной частью терапевтической и профилактической программы при лечении пациентов с ССЗ. Мультиплановая роль L-аргинина в метаболизме обуславливает широкий спектр его терапевтических эффектов, способствуя защите органов-мишеней при АГ. Результаты приведенных исследований определяют необходимость применения препаратов Тивортин® и Тивортин® аспарат при комплексном лечении пациентов с АГ.

Литература

1. Маруніч Р.Ю., Горницька О.В., Гудзенко А.В. та ін. (2021). Роль ендотелію в регуляції агрегатного стану крові при атеросклерозі та артеріальній гіпертензії. Фізіол. журн., Т. 67, № 3.
2. Vane J.R., Anggård E.E., Botting R.M. (1990). Regulatory functions of the vascular endothelium. N Engl J Med. Jul 5; 323 (1): 27-36. doi: 10.1056/NEJM199007053230106.
3. Smith O. (1998). Nobel Prize for NO research. Nat Med 4, 1215. https://doi.org/10.1038/3182.
4. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. Nov 27; 288 (5789): 373-6. doi: 10.1038/288373a0.
5. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium – derived relaxing factor. Nature; 327: 524-6.
6. Lim P.O., Young W.F., MacDonald T.M. (2001). A review of the medical treatment of primary aldosteronism. J Hypertens. Mar; 19 (3): 353-61. doi: 10.1097/00004872-200103000-00001.
7. Canto J.G., Kiefe C.I., Rogers W.J. et al. (2011). Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. JAMA. Nov 16; 306 (19): 2120-7. doi: 10.1001/jama.2011.1654.
8. Nilsson P.M. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. Vasc Health Risk Manag.; 4: 547-52. doi: doi.org/10.2147/VHRM.S1094.
9. Schmitt M., Avolio A., Qasem A. et al. (2005). Basal NO locally modulates human iliac artery function in vivo. Hypertension. Jul; 46 (1): 227-31. doi: 10.1161/01.HYP.0000164581.39811.bd.
10. Schillaci G., Verdecchia P., Porcellati C. et al. (2000). Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. Hypertension. Feb; 35 (2): 580-6. doi: 10.1161/01.hyp.35.2.580.
11. Tomiyama H., Ishizu T., Kohro T. et al. (2018). Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. Int J Cardiol. Feb 15; 253: 161-166. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.022.
12. Perticone F., Ceravolo R., Candigliota M. et al. (2001). Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. Diabetes. Jan; 50 (1): 159-65. doi: 10.2337/diabetes.50.1.159.
13. Соколова Л.К., Пушкарёв В.М., Тронько М.Д. (2019). L-аргінін у нормі та патології. Ендокринологія. Vol. 24. № 4. 373-385. doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.373.
14. Weckman A.M., McDonald C.R., Baxter J.B. et al. (2019). Perspective: L-arginine and L-citrulline Supplementation in Pregnancy: A Potential Strategy to Improve Birth Outcomes in Low-Resource Settings. Adv Nutr. Sep 1; 10 (5): 765-777. doi: 10.1093/advances/nmz015.
15. Quyyumi A.A., Dakak N., Diodati J.G. et al. (1997). Effect of L-arginine on human coronary endothelium-dependent and physiologic vasodilation. J. Am. Coll. Cardiol., 1997 – Vol. 30 – p. 1220-1227.
16. Lerman A., Burnett J.C.J., Higano S.T. et al. (1998). Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. Circulation, Vol. 97, p. 2123-2128.
17. Міщенко Л.А. (2020). Органопротекторні можливості L-аргініну в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією. «Здоров'я України 21 сторіччя» № 23 (492).
18. Sepandi M., Abbaszadeh S., Qobady S. et al. (2019). Effect of L-Arginine supplementation on lipid profiles and inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res. Oct; 148: 1044407. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104407.
19. Yin W.H., Chen J.W., Tsai C. et al. (2005). L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease. Clin Nutr. Dec; 24 (6): 988-97. doi: 10.1016/j.clnu.2005.07.003.
20. Кутовой А.Б., Люлько И.В., Амро А. и др. (2014). L-Аргинин в комплексной терапии хронической ишемии нижних конечностей при атеросклерозе. Серце і судини, № 3, С. 89-92.
21. Lekakis J.P., Papaathanassiou S., Papaioannou T.G. et al. (2002). Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. Int J Cardiol. Dec; 86 (2-3): 317-23. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00413-8.
22. West S.G., Likos-Krick A., Brown P. et al. (2005). Oral L-arginine improves hemodynamic responses to stress and reduces plasma homocysteine in hypercholesterolemic men. J Nutr. Feb; 135 (2): 212-7. doi: 10.1093/jn/135.2.212.
23. Bahadoran Z., Mirmiran P., Tahmasebnejad Z. et al. (2016). Dietary L-arginine intake and the incidence of coronary heart disease: Tehran lipid and glucose study. Nutr Metab (Lond). Mar 15; 13: 23. doi: 10.1186/s12986-016-0084-z.

ТИВОРТИН® — ЛІВООБЕРТАЛЬНИЙ ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ З ДОВЕДЕНОЮ КЛІНІЧНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ ДЛЯ ЗАХИСТУ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ



ТИВОРТИН®

- ✓ **Лівобертальний ізомер аргініну¹**
забезпечує біодоступність майже 100 %²
- ✓ **Рослинне походження L-аргініну**
гарантований клінічний результат та безпека³
- ✓ **Багаторічний досвід застосування, вибір № 1⁴ серед акушерів-гінекологів**
Тивортин® безпечний навіть для вагітних
- ✓ **Широка лінійка форм випуску та ступінчаста терапія Тивортин® аспарат**
індивідуальна доза для кожного – здоровий та вдячний пацієнт
- ✓ **Універсальний органопротектор⁵**
захищає всі органи-мішені при артеріальній гіпертензії

ПРИЗНАЧЕННЯ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	...	30	
ТИВОРТИН® по 4,2-8,4 г в/в краплинно 1 раз на добу	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
ТИВОРТИН® аспарат по 2-4 мірні ложки 2 рази на добу												✓	-	✓
При неможливості інфузійного курсу:														
ТИВОРТИН® аспарат по 2-4 мірні ложки 2 рази на добу	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	



Повний курс =
1 місяць



Повний курс =
1 місяць

¹Інструкція до застосування ЛЗ Тивортин. ²Соколова Л.К., Пушкарёв В.М., Тронько М.Д. L-аргінін у нормі та патології. ЕНДОКРИНОЛОГІЯ, 2019, ТОМ 24, №4.

³Bahadoran Z, Mirmiran P, Tahmasebnejad Z, Azizi F. Dietary L-arginine intake and the incidence of coronary heart disease: Tehran lipid and glucose study. Nutr Metab (Lond). 2016 Mar 15;13:23. doi: 10.1186/s12986-016-0084-z. *Для лікування порушень плацентарного кровообігу, згідно з даними RxTest Proxima Research.

⁴Міщенко Л.А. Органопротекторні можливості L-аргініну в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Здоров'я України, №23 (492), 2020.

⁵Міщенко Л.А. Органопротекторні можливості L-аргініну в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Здоров'я України, №23 (492), 2020.