

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

В роботі проведена оцінка можливості застосування L-аргініну у хворих II, III-A стадій ішемії нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу та можливості цього препарату щодо зменшення вираженості больового синдрому, покращення гемодинамічних показників в ішемізованих нижніх кінцівках. **Мета роботи** – вивчити доцільність використання L-аргініну у хворих із оклюзійними захворюваннями периферійних артерій, а також на основі загальноприйнятих оціночних критеріїв дослідити його ефективність при початкових формах хронічної ішемії нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу. **Матеріали і методи.** У дослідженні взяли участь сто тридцять чотири пацієнти з перемежуючою 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. Всі пацієнти були з клінічною картиною переміжної кульгавості без болю спокою, ішемічного набряку та трофічних змін (II, III-A стадій ішемії нижніх кінцівок за класифікацією Європейської асоціації ангіологів і судинних хірургів). Період часу дослідження склав 3 місяці. Етапи дослідження: 0-й день (напередодні початку терапії), 10-й день (кінець стаціонарного етапу), 30-й день, 60-й день та 90-й день. **Результати.** L-аргінін поліпшив відстань ходьби без болю на 230 ± 63 % і абсолютну відстань ходьби на 155 ± 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 ± 0.18 до 8.3 ± 0.4

у групі аргініну, до 7.0 ± 0.5 у групі PGE1 кожний $p < 0.05$) і в групі плацебо до 4.3 ± 0.4 . **Висновки.** 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 міоцитів 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. Результатом дослідження стало те, що терапія L-аргініном (тівортином) істотно поліпшувала прояви клінічної симптоматики у хворих з перемежною кульгавістю.

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

Периферійна артеріальна оклюзійна хвороба (ПОБ) – прояв системного атеросклерозу, яке досить часто призводить до атеротромбозів периферичних артерій. L-аргінін, будучи субстратом для NO-синтази, 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 з перемежуючою

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 E1 (PGE1) на добу. Хворі третьої – контрольної групи (48) одержували 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 ± 63 % і абсолютну відстань ходьби на 155 ± 48 % ($p < 0.05$). Простагландин PGE1 збільшив ці параметри на 209 ± 63 % і 144 ± 28 %, відповідно ($p < 0.05$). У групі плацебо істотних змін виявлено не було. Терапія L-аргініном також поліпшила ендотелійзалежну 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 ендотелійзалежної вазодилатації. Коефіцієнт якості життя, оцінений в аналоговому масштабі, збільшився з 3.51 ± 0.18 до 8.3 ± 0.4 у групі аргініну, до 7.0 ± 0.5 у групі PGE1 кожний $p < 0.05$) і в групі плацебо до 4.3 ± 0.4 .

Обговорення. Доведено, що NO є унікальним медіатором міжклітинної взаємодії (1, 2, 3), приймаючи 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, володіє вільнорадикальними властивостями (5, 6, 7).

Дія аргініну нормалізує, зокрема, судинну дисфункцію у хворих і дослідних тварин із гіперолестеринемією, при цьому у тварин ефект супроводжує зменшення товщини інтими. Нині доведено, що збільшення споживання із їжею цієї амінокислоти обумовлює зміни в судинній реактивності і нормалізує товщину

інтими при атеросклерозі і нормалізує тиск крові, ліквідує надмірну проліферацію осередків гладкого м'яза при артеріальній гіпертензії. Можливо, є й інші шляхи збільшення активної концентрації ендogenous окислу 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 цитруліну встановлено, що післяопераційна легенева гіпертензія розвинулася у 6 із 20 пацієнтів контрольної групи (30 %) та у 3 із 20 основної (15 %), що є свідченням проєктивної дії аргініну на розвиток порушень легеневої гемодинаміки. Крім того, L-аргінін зменшує прояви легеневої гіпертензії, обумовленої гострою емболією, шляхом стимуляції механізмів синтезу окислу 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 to 42%. L-аргінін сприяє також редукції синтезу позаклітинного колагенового мактриксу та підвищує його деградацію, що позитивно позначається на перебігу кровоплину при високій легеневої 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 окислу азоту та його дериватів від післяопераційної легеневої гіпертензії у хворих, прооперованих у зв'язку із передсердним септальним дефектом, міжшлуночковим септальним дефектом, відкритим баталовим протоком та ін.

Вивчення метаболітів обміну окислу азоту (нітратів та нітритів) було проведено в умовах кардіохірургічної клініки шляхом призначення L-аргініну, як попередника синтезу окислу азоту.

Оцінюючи роль NO при різних патологічних станах (гіперхолестеринемія, ішемія, порушення системної та легеневої гемодинаміки), і виходячи із особливостей шляху перетворення окису азоту, його фармакокінетики та фармакодинаміки, зроблено висновок стосовно теоретичної можливості корекції його обміну шляхом додаткового призначення або самого окису 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 (Gokse ,2003).

В експериментальних дослідженнях було показано, що короткочасне 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 міоцитів 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 підвищує згортувальність крові.
2. Результатом нашого дослідження стало те, що терапія L-аргініном (тівортином) істотно поліпшувала прояви клінічної симптоматики у хворих з перемежуючою 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;1-10:2774-2777.)
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.

НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ХИРУРГИИ ИШЕМИИ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

Мишалов В.Г., Черняк В.А., Сопко А.И.

В работе проведена оценка возможности применения L-аргинина у больных II, III-A стадии ишемии нижней конечности атеросклеротического генеза и возможности этого препарата относительно уменьшения выраженности болевого синдрома, улучшения гемодинамических показателей, в ишемизированных нижних конечностях. **Цель работы** – изучить целесообразность использования L-аргинина у больных с окклюзионными заболеваниями периферических артерий, а также на основе общепринятых оценочных критериев исследовать его эффективность при начальной форме хронической ишемии нижней конечности атеросклеротического генеза. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие сто тридцать четыре пациента с перемежающейся хромотой, которые были рандомизированы на две основные группы по 43 больных. Больные первой группы получали дважды по 8 г L-аргинина в сутки, второй - дважды по 40 мг простагландина E1 (PGE1) на сутки. Больные третьей – контрольной группы (48) получали плацебо в течение 3 недель. Было оценено абсолютное расстояние ходьбы. Все пациенты были с клинической картиной перемежающейся хромоты без боли покоя, ишемического отека и трофических изменений (II, III-A стадии ишемии нижней конечности по классификации Европейской ассоциации ангиологов и сосудистых хирургов). Период времени исследования составил 3 месяца. Этапы исследования: 0-й день (в канун начала терапии), 10-й день (конец стационарного этапа), 30-й день, 60-й день

и 90-й день. **Результаты.** L-аргинин улучшил расстояние ходьбы без боли на 230 ± 63 % и абсолютное расстояние ходьбы на 155 ± 48 % ($p < 0.05$). Была обнаружена существенная линейная корреляция между коэффициентом L-аргинин/асимметричный диметиларгинин (АДМА) и расстоянием ходьбы без боли ($r=0.359$, $p < 0.03$). Коэффициент качества жизни, оцененный в аналоговом масштабе, увеличился с 3.51 ± 0.18 до 8.3 ± 0.4 в группе аргинина, до 7.0 ± 0.5 в группе PGE1 каждый $p < 0.05$) и в группе плацебо до 4.3 ± 0.4 . **Выводы.** Основные механизмы влияния L-аргинина на процессы развития и прогресса атеросклероза следующие: подавляет активацию и адгезию лейкоцитов к эндотелию, синтез протеинов адгезии: VCAM-1, MCP-1; эффективно снижает продукцию и концентрацию свободных радикалов в плазме и ткани (NO - наиболее мощный эндогенный антиоксидант), подавляет синтез эндотелина-1 - эндогенного вазоконстриктора и стимулятора пролиферации и миграция гладких миоцитов сосудистой стенки, препятствует избыточному накоплению внеклеточного матрикса, подавляет синтез асимметричного диметиларгинина - недавно описанного фактора риска развития ИБС, эндогенного стимулятора оксидативного стресса, уменьшает адгезию тромбоцитов и повышенную свертываемость крови. Результатом исследования стало то, что терапия L-аргинином (тивортином) существенно улучшала проявления клинической симптоматики у больных с перемежающейся хромотой.

Ключевые слова: L-аргинин, тивортин, хроническая ишемия нижней конечности, мультицентровое исследование.

NEW THERAPEUTIC POSSIBILITIES ARE IN SURGERY OF ISCHEMIA OF LOWER EXTREMITY

Mishalov V.G., Chernyak V.A., Sopko A.I.

The estimation of possibility of application of L-arginine is in-process conducted for patients II, III-An of the stage of ischemia of lower extremity of atherosclerotic genesis and possibility of this preparation in relation to diminishing of expressed of pain

syndrome, improvement of haemodynamic indexes, in ischemic lower extremities. **Purpose of work** – to study expedience of the use of L-arginine for patients with the occlusal diseases of peripheral arteries, and also on the basis of the generally accepted evaluation criteria to probe his efficiency at the initial form of chronic ischemia of lower extremity of atherosclerotic genesis. **Materials and methods.** In research one hundred thirty four patient took part with remittent claudicatients, which were randomised on two basic group for 43 patients. The patients of the first groups got twice for 8 gs of L-arginine in days, second - twice on 40 mgs of E1 (PGE1) on days. The patients of the third – control groups (48) got placebo during 3 weeks. Absolute distance of walking was appraised. All patients were with the clinical picture of remittent claudicatients without pain of rest, ischemic edema and trophic changes (II, III-A of the stage of ischemia of lower extremity on classification of the European association of vascular surgeons). The period of research time made 3 month. Research stages: 0th days (in beginning of therapy), 10th days (end of the stationary stage), 30th days, 60th days and 90th days. **Results.** A L-arginine improved distance of walking without pain on 230 ± 63 % and absolute distance of walking on 155 ± 48 % ($p < 0.05$). It was found out substantial linear correlation between the coefficient of ADMA and distance of walking without pain ($r=0.359$, $p < 0.03$). Koefitsient of quality of life, appraised in an analog scale, increased from 3.51 ± 0.18 to 8.3 ± 0.4 in the group of arginine, to 7.0 ± 0.5 in the group of PGE1 every $p < 0.05$) and in the group of placebo to 4.3 ± 0.4 . **Conclusions.** The basic mechanisms of influence of L-arginine followings on the processes of development and progress of atherosclerosis: represses activating and adheziju of leucocytes to the endothelia, synthesis of proteins: VCAM-1, MCP-1; effectively reduces products and concentration of free radicales in plasma and fabric (NO is the most powerful endogenous antioxidant), represses the synthesis of endothelin-1 - endogenous vasoconstrictor and migration of smooth myocytes of vascular wall, hinders the surplus piling up of matrice, represses the synthesis of asymmetric dimetilarginine - the recently described factor of risk of development of IHD, endogenous stimulator of oxidative stress, diminishes adgezion of thrombocytes and enhanceable clotting of blood. A research result was become by that

therapy substantially improved the displays of clinical simptomatic a L- arginine (tivortine) for patients with remittent claudicatiens.

Key words: L- arginine, tivortine, chronic ischemia of lower extremity, multicentral research.