

ЕФЕКТИВНІСТЬ L-АРГІНІНУ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

В.К. Ташук¹, Л.І. Власик², Г.І. Хребтій¹

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна,
²ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України», м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. Вивчена ефективність нової схеми лікування хворих на гіпертонічну хворобу зі супутньою інсулінорезистентністю з додаванням L-аргініну – попередника оксиду азоту. Середня тривалість дослідження становила 3 міс. Залучення до комбінованої антигіпертензивної лізиноприлом і амлодипіном та гіполіпідемічної терапії аторвастатином умовно незамінної амінокислоти L-аргініну мало істотної переваги у збільшенні ендотеліозалежної вазодилатації, зниженні НОМА-індексу та більш ефективної корекції гіпертригліцеридемії.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, інсулінорезистентність, L-аргінін, ендотеліальна дисфункція, ліпідний обмін.

Вступ. Гіпертонічна хвороба (ГХ) найпоширеніше захворювання серцево-судинної системи, котре більшість дослідників розглядають, як стан дисфункції ендотелію, що супроводжується констрикцією гладеньких м'язів судин, збільшенням опору викиду лівого шлуночка та схильністю до атеросклерозу [1]. Порушення ендотеліальної функції судин патогенетично пов'язане з розвитком інсулінорезистентності (ІР), котра спостерігається в значній кількості хворих на ГХ та лежить в основі метаболічного синдрому [3, 5]. L-аргінін (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота) – умовно незамінна амінокислота, що є активним і різнобічним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. L-аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах [2].

Мета дослідження. Вивчення впливу природного попередника оксиду азоту – L-аргініну на функціональний стан ендотелію судин, а також на вуглеводний та ліпідний обмін у хворих на гіпертонічну хворобу зі супутньою інсулінорезистентністю.

Матеріали та методи. В основу даного дослідження покладено результати обстеження 37 пацієнтів з ГХ II стадії (відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів, 2008), хронічною серцевою недостатністю (ХСН) 0-I стадії, I-II функціональних класів (ФК), віком від 60 до 88 років (середній вік становив (77,3±0,8) років) та супутньою інсулінорезистентністю. Усі пацієнти були чолові-

чої статі.

Для діагностики інсулінорезистентності застосовували індекс НОМА (Homeostasis model assessment), який визначали за формулою:

$НОМА = \text{рівень інсуліну крові натще (МОД/мл), помножений на рівень глюкози крові натще (ммоль/л) та поділений на 22,5. За нормальний рівень вважали індекс НОМА не більше 2,77 [4].}$

Ендотеліозалежну вазодилатацію (ЕЗВД) визначали за допомогою проби *D. Celermajer*. Оцінка індукованої потоком вазодилатації проводилась шляхом вимірювання діаметра артерії у фазу реактивної гіперемії (після судинної декомпресії). ЕЗВД визначали як відношення величини зміни діаметра плечової артерії після проведення проби з реактивною гіперемією до його значення у стані спокою. Нормальною реакцією плечової артерії вважали її дилатацію на тлі проби з реактивною гіперемією більш, ніж на 10% від вихідних значень. Ендотеліозалежну вазодилатацію (ЕНВД) розраховували як відношення величини зміни діаметра артерії після прийому нітрогліцерину до вихідних значень. Також у всіх групах спостереження ми вимірювали швидкість кровотоку в плечовій артерії у стані спокою та на тлі проби з реактивною гіперемією (V, м/с).

Відповідно до запланованого дизайну дослідження усі хворі на ГХ II стадії отримували комбіновану антигіпертензивну терапію інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту лізиноприлом у дозі 5–20 мг/добу та антагоністом кальцію амлодипіном у дозі

2,5–10 мг/добу та гіполіпідемічну терапію аторвастатином у дозі 10 мг/добу.

Серед хворих на ГХ окремо виділено групу пацієнтів (19 хворих), котрі, окрім вищезазначеної схеми лікування, додатково отримували інфузійну та пероральну форми L-аргініну. Протягом 12-14 днів (період перебування у стаціонарі) хворим щодня інфузували 100 мл розчину 4,2% розчин L-аргініну гідрохлориду. Після виписки зі стаціонару пацієнти перорально приймали за 40 хв до їжі 20 мл пероральної форми L-аргініну (4 г L-аргініну) 2 рази на добу. Курс лікування інфузійною та пероральною формами – 3 міс (90 днів). Оцінювали ефективність через 3 місяці після початку призначеного лікування.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів

варіаційної статистики з використанням програм StatSoft "Statistica" v. 6.0. Переважна кількість показників мала ненормальний розподіл (тип розподілу визначали за допомогою тесту Шапіра–Вілкса), тому ми використовували методи непараметричної статистики. Результати дослідження представлені у вигляді медіани й інтерквартильного розмаху (25-75 процентиля). Статистично вірогідною вважали різницю $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження. Характеристика ендотеліальної функції судин у обстежуваних пацієнтів до та через три місяці базової терапії (лізіноприл+амлодипін+аторвастатин) та терапії з додатковим залученням L-аргініну (лізіноприл+амлодипін+аторвастатин+L-аргінін) наведена в табл. 1.

Таблиця 1

Динаміка показників ендотеліальної функції судин у хворих на гіпертонічну хворобу з інсулінорезистентністю під впливом різних схем лікування

Показники	Базова терапія (n=18)	Базова терапія+ L-аргінін (n=19)	p через 3 місяці
ЕЗВД, % Вихідна величина Через 3 місяці Динаміка, % p(v-3)	-3,5 (-7,4; 3,8) 3,7 (0; 9,9) 63,1 (-13,1; 108,0) <0,0001	-4,4 (-7,5; 4,8) 5,4 (4,4; 7,7) 97,9 (68,9; 202,8) <0,0001	0,036
ЕНВД, % Вихідна величина Через 3 місяці Динаміка, % p(v-3)	16,5 (15,7; 18,4) 17,5 (15,8; 18,3) 2,2 (-11,1; 14,1) 0,34	17,1 (16,2; 17,9) 17,5 (16,7; 17,9) 0 (-2,4; 12,0) 0,95	—
Динаміка V на ПРГ, % Вихідна величина Через 3 місяці Динаміка, % p(v-3)	40,2 (34,4; 50,3) 42,4 (38,4; 48,3) 6,2 (-13,4; 23,2) 0,042	42,4 (36,4; 57,1) 57,1 (41,7; 60,3) 17,1 (2,0; 30,5) <0,0001	0,026
Характер реакції плечової артерії на пробі з реактивною гіперемією			
Нормальна Вихідна величина Через 3 місяці Динаміка, % p(v-3)	0 25,0 % 25,0 0,10	0 17,6 % 17,6 0,19	—
Знижена Вихідна величина Через 3 місяці Динаміка, % p(v-3)	37,5 % 43,8 % 6,3 0,93	35,3 % 82,4 % 47,1 0,020	0,006
Вазоконстрикція Вихідна величина Через 3 місяці Динаміка, % p(v-3)	62,5 % 31,2 % -31,3 0,20	64,7 % 0 -64,7 0,0003	0,032

- Примітки: 1. Умовні позначення: ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація, ЕНВД – ендотелійнезалежна вазодилатація, V – швидкість кровотоку в плечовій артерії, ПРГ – проба з реактивною гіперемією.
2. p(v-3) – достовірність результатів при порівнянні вихідної величини показників і величини за 3 місяці, розрахована за критерієм Вілкоксона.
3. p – достовірність відмінностей частоти розподілу ознак, розрахована за критерієм χ^2 .

Необхідно відзначити, що у обстежуваних пацієнтів спостерігалось виражене порушення ендотеліальної функції судин у вигляді значного зниження ЕЗВД із формуванням переважно вазоконстрикторної відповіді на пробу з реактивною гіперемією. ЕЗВД знижена у всіх групах обстежуваних. Слід відзначити, що порушення нормальної судинорозширюючої реакції на нітрогліцерин у пацієнтів із ГХ та ІР робить імовірною можливість участі в розвитку ендотеліальної дисфункції порушеної відповіді гладеньком'язових клітин судин на нітровоазодилататори. Деякі дослідники це пояснюють розвитком раннього "старіння" судин у хворих з ІР зі зміною васкулярної цитоархітекτονіки [5].

У хворих на ГХ із супутньою ІР ЕЗВД істотно покращувалась під впливом різних схем терапії уже після 3 міс спостереження. Через 3 міс ЕЗВД у виділених групах пацієнтів під впливом базової схеми лікування збільшилась на 63,1 %, а при додатковому призначенні L-аргініну – на 97,9%.

Зміни основних показників вуглеводного обміну під впливом антигіпертензивної терапії лізиноприлом і амлодипіном та гіполіпідемічної терапії аторвастатином та схеми з додатковим призначенням до базової терапії L-аргініну наведено в табл. 2.

Результати дослідження змін вуглеводного обміну під впливом різних схем комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії продемонстрували істотне зниження НОМА-індексу після 3 міс лікування лише у хворих на ГХ з інсулінорезистентністю, у схему лікування яких додатково залучено L-аргінін ($p < 0,05$). Динаміка зміни рівнів глюкози та інсуліну у виділених групах пацієнтів з ГХ істотно не відрізнялась та не призвела до достовірного зниження вищезазначених показників за 3 міс. спостереження.

Зміни ліпідного спектра крові під впливом тримісячної терапії із додатковим залученням L-аргініну наведено у табл. 3.

У всіх хворих на ГХ з ІР під впливом гіполіпідемічної терапії аторвастатином відзначалось достовірне покращення досліджуваних нами показників ліпідограми через 3 міс лікування. Проте у групі хворих, у схему лікування котрих додатково було залучено L-аргінін, відзначалось істотне зниження рівня тригліцеридів ($p = 0,028$).

Виявлена динаміка збільшення ЕЗВД, зниження НОМА-індексу та рівня тригліцеридів при додатковому залученні в схему комбінованого антигіпертензивного та гіполіпідемічного лікування L-аргініну, що є субстратом для NO-синтази, може свідчити підтверджен-

Таблиця 2

Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу з інсулінорезистентністю під впливом різних схем лікування

Біохімічні показники	Базова терапія (n=18)	Базова терапія+ L-аргінін (n=19)	p
Глюкоза, ммоль/л Вихідна величина Через 3 міс. Динаміка, %	4,95 (4,55; 5,75) 5,00 (4,60; 5,45) 2,0 (-5,6; 4,9)	5,10 (4,60; 5,40) 4,90 (4,60; 5,50) -2,1 (-5,2; 3,1)	Через 3 міс. 0,87
Інсулін мОД/мл, Вихідна величина Через 3 міс. Динаміка, %	11,45 (10,75; 12,20) 11,20 (10,50; 11,70) -3,2 (-10,2; 1,2)	11,40 (10,60; 12,20) 11,00 (10,20; 11,90) -3,7 (-14,5; 2,5)	Через 3 міс. 0,78
НОМА Вихідна величина Через 3 міс. Динаміка, %	2,79 (2,77; 2,88) 2,71 (2,53; 2,82) -4,1 (-9,6; 2,4)	2,80 (2,78; 2,86) 2,63 (2,52; 2,77)* -6,1 (-13,8; -0,3)	Через 3 міс. 0,26

Примітки:

1. Умовне позначення: НОМА (Homeostasis model assessment) – індекс, що використовується для визначення інсулінорезистентності.
2. * $p < 0,05$ – достовірність результатів при порівнянні величини показників за 3-й міс. відповідно до вихідної величини, розрахована за критерієм Вілкоксона.
3. p – достовірність відмінностей динаміки показників між виділеними групами пацієнтів за 3-й міс, оцінена за критерієм χ^2 .

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу з інсулінорезистентністю під впливом різних схем лікування

Біохімічні показники	Базова терапія (n=18)	Базова терапія+ L-аргінін (n=19)	p через 3 місяці
Загальний ХЛ, ммоль/л Вихідна величина Через 3 місяці Динаміка, % p(v-3)	6,48 (5,46; 7,16) 4,99 (4,44; 5,37) -23,5 (-38,7; -16,1) 0,0003	6,38 (5,89; 6,91) 5,02 (4,23; 5,26) -25,7 (-53,6; -6,3) 0,0007	0,77
ТГ, ммоль/л Вихідна величина Через 3 місяці Динаміка, % p(v-3)	2,47 (2,00; 3,23) 2,06 (1,78; 2,81) -15,4 (-21,8; -11,0) 0,0005	2,75 (2,30; 2,98) 1,75 (1,46; 2,01) -31,4 (-64,7; -19,1) 0,0001	0,028
ХСЛПВЩ, ммоль/л Вихідна величина Через 3 місяці Динаміка, % p(v-3)	0,99 (0,90; 1,06) 1,14 (1,05; 1,24) 8,7 (2,7; 21,6) 0,0007	0,97 (0,91; 1,04) 1,21 (1,17; 1,35) 20,5 (12,0; 24,3) 0,0002	0,06
ХСЛПНЩ, ммоль/л Вихідна величина Через 3 місяці Динаміка, % p(v-3)	4,27 (3,32; 4,98) 2,68 (2,18; 3,33) -44,4 (-68,6; -31,8) 0,0004	4,35 (3,32; 4,88) 2,78 (2,39; 3,06) -42,1 (-88,1; -14,0) 0,0007	0,77

Примітки:

1. Умовні позначення: ХЛ – холестерин, ТГ – тригліцериди, ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності, ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності, ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності.
2. p(v-3) – достовірність результатів при порівнянні вихідної величини показників і величини за 3 місяці, розрахована за критерієм Вілкоксона.
3. p – достовірність відмінностей частоти розподілу ознак, розрахована за критерієм χ^2 .

ням того, що ендотеліальна дисфункція є "наріжним каменем" не лише прогресування ГХ, але і розвитку метаболічних зсувів, що її супроводжують.

Висновки

1. Поєднання комбінованої антигіпертензивної терапії лізиноприлом та амлодипіном і гіполіпідемічної терапії аторвастатином та поетапного введення L-аргініну внутрішньовенно-пероральним шляхом у лікуванні пацієнтів з гіпертонічною хворобою та супутньою інсулінорезистентністю сприяло покращенню ендотеліальної функції судин, а саме: статистично значимому збільшенню ендотеліальної вазодилатації, у порівнянні

з групою хворих, у схему лікування яких входив лише лізиноприл, амлодипін та аторвастатин.

2. При лікуванні препаратами L-аргініну протягом трьох місяців відзначаємо істотне зниження НОМА-індексу та рівня тригліцеридів у порівнянні з групою пацієнтів, котрі отримували лікування за базовою схемою, що засвідчує про покращення вуглеводного та ліпідного обміну.

Перспективи подальших досліджень полягають у порівнянні ефективності схем лікування з включенням препаратів L-аргініну у хворих на іншу серцево-судинну патологію, наприклад ішемічну хворобу серця, з визначенням найбільш оптимальної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Стрес і хвороби системи кровообігу / за ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького // ДУ"Національний науковий центр "Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска". – Київ, 2015. – С. 354.
2. Arginine supplementation for improving maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorder of pregnancy: a systematic review / S. Gui, J. Jia, X. Niu [et al.] // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2014.-№15(1). – P. 88–96.
3. Endothelial Dysfunction and Vascular Disease – A Thirtieth Anniversary Update / P.M. Vanhoutte, H. Shimokawa, M. Feletou, E.H. Tang / Acta Physiol (Oxf). – 2015. – №26. – P. 101–111.
4. HOMA-IR is associated with significant angiographic coronary artery disease in non-diabetic, non-obese individuals: a cross-sectional study / M. Mossmann, M.V. Wainstein, S.C. Gonzalves [et al.] // Diabetol. Metab. Syndr. – 2015. – №14. – P. 87–100.
5. The study of markers of endothelial dysfunction in metabolic syndrome / A.K. Ahirwar, A. Jain, A. Singh [et al.] // Horm Mol Biol Clin Investig. – 2015. – №24(3). – P. 131–136.

REFERENCES

1. Stres i khvoroby systemy krovoobihu / za red. V.M. Kovalenka, V.M. Kornackoho // DU"Nationalnyi naukovyi centr "Instytut kardiologii imeni akad. M.D. Strazheska". – Kyiv, 2015. – S. 354.
2. Arginine supplementation for improving maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorder of pregnancy: a systematic review / S. Gui, J. Jia, X. Niu [et al.] // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2014.-№15(1). – R. 88–96.
3. Endothelial Dysfunction and Vascular Disease – A Thirtieth Anniversary Update / P.M. Vanhoutte, H. Shimokawa, M. Feletou, E.H. Tang / Acta Physiol (Oxf). – 2015. – №26. – R. 101–111.
4. HOMA-IR is associated with significant angiographic coronary artery disease in non-diabetic, non-obese individuals: a cross-sectional study / M. Mossmann, M.V. Wainstein, S.C. Gonzalves [et al.] // Diabetol. Metab. Syndr. – 2015. – №14. – R. 87–100.
5. The study of markers of endothelial dysfunction in metabolic syndrome / A.K. Ahirwar, A. Jain, A. Singh [et al.] // Horm Mol Biol Clin Investig. – 2015. – №24(3). – R. 131–136.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ L-АРГИНИНА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В.К. Ташчук¹, Л.И. Власик², Г.И. Хребтий¹

¹Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина,

²ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины», г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. В данной работе изучалась эффективность новой схемы лечения больных гипертонической болезнью с сопутствующей инсулинорезистентностью с добавлением L-аргинина – предшественника оксида азота. Средняя продолжительность исследования составила 3 мес. Привлечение к комбинированной антигипертензивной лизиноприлом и амлодипином и гиполипидемической терапии аторвастатином условно незаменимой аминокислоты L-аргинина мало существенные преимущества в увеличении эндотелийзависимой вазодилатации, снижении НОМА-индекса и более эффективной коррекции гипертриглицеридемии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, инсулинорезистентность, L-аргинин, эндотелиальная дисфункция, липидный обмен.

EFFICIENCY OF L-ARGININ IN ARTERIAL HYPERTENSION

V. Tashchuk¹, L. Vlasyk², H. Khrebtii¹

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² "L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise)", Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. The effectiveness of the new treatment scheme of the patients with hypertonic disease accompanied by insulin resistance by adding to the treatment L-arginine- the predecessor of nitric oxide has been examined in this work. The average duration of the research was 3 months. Including a conditionally essential amino acid L-arginine to a combined antihypertensive therapy with the help of lisinopril and amlodipine and to hypolipidemic therapy with atorvastatin had significant benefits in increasing endothelium dependent vasodilatation, decreasing HOMA-index and also in more effective correction of hypertriglyceridemia.

Key Words: hypertension, insulin resistance, L-arginine, endothelial dysfunction, lipid metabolism.

Надійшла до редакції 16.04.2019 р.