

Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією

М.І. Лутай, В.В. Бугаєнко, О.І. Моїсеєнко, Л.О. Муштенко, В.А. Слободський

Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: L-аргінін, ендотелій, серцево-судинна система, патологія

Атеросклероз – це системне захворювання, за яким стійко зберігається перше місце серед причин смертності населення країн індустріального світу. За даними клініки Mayo, в США від стабільної стенокардії напруження зараз страждають 12 млн пацієнтів, з них 5–15 % – від рефрактерної стенокардії [44]. У структурі серцево-судинної патології в Україні перше місце (65 %) належить ішемічній хворобі серця (ІХС). Синдром стенокардії обумовлений двома причинами – потребою міокарда в кисні та можливістю його адекватного постачання. За домінуючої ролі атеросклеротичних уражень епікардіальних артерій, у процес регулювання кровообігу міокарда значний внесок роблять судини опору, в основному за рахунок змін ендотеліязалежної вазодилатації (ЕЗВД). Основним фактором ЕЗВД є оксид азоту (NO). Він модулює вільцевий кровоплин, знижуючи тонус вільцевих артерій, тобто поліпшує постачання кисню до міокарда. У хворих зі значно ураженими вільцевими артеріями NO має ще більше значення в кровопостачанні міокарда. Відомо, що швидкість атерогенезу залежить від генотипу цієї конкретної особистості і впливу на неї факторів зовнішнього середовища. Першим бар'єром реалізації впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища є ендотелій [19]. Цей моношар клітин є біологічним щитом, який синтезує вазодилатуючі і констрикторні паракринні субстанції, а також фактори гемостазу. Секретуючи вазодилататори (оксид азоту, простагліцилін і ендотеліязалежний гіперполяризуєчий фактор) і вазоконстриктори (ангіотензин II, ендотелін-1, тромбоксан), ендотеліоцити суттєво впливають на тонус гладеньких міоцитів стінки судин. Також судинорозширювальні речовини пригнічують адгезію моноцитів до поверхні ендотелію, ріст та проліферацію гладеньких міоцитів судинної стінки та запо-

бігають розвитку тромбозів на поверхні нормального ендотелію. Вплив факторів ризику на ендотелій послідовно призводить до виникнення його дисфункції, неспецифічного запалення артеріальної стінки, потовщення інтими, розвитку стенозів і, в підсумку, до розриву бляшок та атеротромбозу. Цю послідовність подій вважають ключовою в сучасній теорії атеротромбозу [13]. Поряд з біодоступністю ендотеліального оксиду азоту, активністю NO-синтази, показниками дисфункції ендотелію є фактори гемостазу: фактор Віллебранда та інгібітор тканинного фактора. Модифікація способу життя та медикаментозне лікування сприяють зменшенню виразності дисфункції ендотелію [24].

Оксид азоту

NO є дуже лабільною речовиною, але саме ним обумовлене ендотеліязалежне розслаблення судин. За це відкриття R. Furchgott і J. Zawadzki отримали Нобелівську премію. Протягом останніх років надзвичайно швидко відбувалося нагромадження знань про роль оксиду азоту в біологічних системах [30]. Згодом було відкрито значення цього вазодилататора як месенжера багатьох внутрішньо- та позаклітинних процесів у різних тканинах. Були вивчені та описані вазопротекторні ефекти NO: він запобігає розвитку проатерогенного фенотипу клітин ендотелію й гладеньких міоцитів стінки судини, зменшує адгезію лейкоцитів і їхню міграцію в субендотеліальний простір, запобігає апоптозу і зменшує ушкодження міокарда протягом ішемії-реперфузії [39]. Оксид азоту утворюється з L-аргініну ферментом NO-синтазою, яка міститься переважно в клітинах ендотелію (NO-синтаза III), другим продуктом реакції є L-цитрулін. NOS – єдиний з відомих на цей час ферментів, що використовує одночасно 5 кофакторів/простетичних

груп (флавінаденін-динуклеотид, флавінмононуклеотид, гем, тетрагідробіоптерин і кальцій/кальмодулін). Тобто, він є одним з найбільш регульованих ферментів [11]. У серцево-судинній системі eNOS переважно синтезується в ендотеліоцитах, її продукція залежить від таких біохімічних чинників, як ацетилхолін і брадікінін, а також у відповідь на стимуляцію механорецепторів напругою зрушення крові (shear stress). eNOS належить провідна роль у забезпеченні постійного базисного рівня NO, що асоціюється з реалізацією механізмів локальної ендотеліопротекції та забезпеченням нормального гомеостазу судин. Крім того, eNOS виявляють і в інших клітинах і тканинах, наприклад у кардіоміоцитах, еритроцитах, мегакаріоцитах та тромбоцитах [20, 44]. Фермент пригнічується структурними аналогами L-аргініну: асиметричним диметил-L-аргініном (ADMA), N-монометил-L-аргініном і N-нітро-L-аргініном. У наш час відомі інші ізоформи цього ферменту: нейрональна (тип I) та індуцибельна (тип II). Остання є кальцій-незалежною, вона активується під впливом ендотоксину, фактора некрозу пухлин та інших цитокінів; її надлишкова експресія робить значний внесок у патогенез токсемічного шоку. NO стимулює розчинну гуанілатциклазу, що призводить до збільшення внутрішньоклітинної концентрації циклічного 3,5-гуанозин-монофосфату та викликає розслаблення гладеньких міоцитів стінки судин. NO є важливим чинником регуляції тону судин в кінцевих судин як у стані спокою, так і під час збільшеного метаболічного запиту (фізичного або емоційного навантаження). У більш високих концентраціях NO виявляє цГМФ-незалежний негативний інотропний ефект через пролонгацію вихідного потоку калію. Накопичено багато даних, які демонструють, що NO зменшує потребу в кисні як в нормальному, так і в ішемізованому міокарді, роблячи його утилізацію більш економною [14, 31, 40].

Доведено, що в місцях атеросклеротичних уражень епікардіальних вінцевих судин синтез і біодоступність NO знижені. Це змінює динамічну рівновагу факторів, що впливають на тонус судин і провокує розвиток вазоконстрикції [21, 26]. Цей процес цілком закономірно призводить до розвитку епізодів ішемії, особливо при наявності підвищеної потреби міокарда в кисні. Дисфункція ендотелію виникає раніше розвитку стенозування епікардіальних артерій. Продемонстровано тісну кореляцію між ступенем дисфункції

ендотелію в периферичних судинах опору та вінцевих артеріях [3].

У наш час розробляють нову терапевтичну концепцію лікування хворих на ІХС, метою якої є відновлення адекватної біодоступності NO (поліпшення ЕЗВД). У цьому аспекті один з найбільш перспективних напрямів – використання природного попередника NO – L-аргініну [4]. В експериментальних дослідженнях 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 дисфункції ендотелію зменшує швидкість формування атером в аорті та вінцевих артеріях.

Терапевтичний потенціал L-аргініну

Оскільки патологічні зміни функції ендотелію – незалежний предиктор несприятливого прогнозу у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, ендотелій є близькою до ідеалу мішенню для превентивних втручань [34].

Приклад такого терапевтичного втручання – застосування L-аргініну [10]. В організмі людини присутні як L- так і D-енантіомери аргініну, але тільки L-аргінін є субстратом для продукції NO [22]. Наявні дані вказують на те, що ефект L-аргініну залежить від коливань його концентрації в плазмі крові. В нормі його концентрація в плазмі перебуває приблизно на рівні 70–110 ммоль/л. Внутрішньоклітинна концентрація приблизно на порядок вища, але при пероральному/внутрішньовенному надходженні, ендотеліоцити швидко його захоплюють та метаболізують в оксид азоту. Існують такі можливі пояснення користі терапії L-аргініном хворих на ІХС.

– Хоча концентрація L-аргініну в плазмі крові не зменшена в більшості хворих (виняток – хворі в термінальній стадії гемодіалізу з хронічним захворюванням нирок), при цьому його локальна біодоступність для eNOS може бути зниженою внаслідок підвищеної активності L-аргінази. L-аргінази конкурують з NO-синтазою за субстрат – вони метаболізують L-аргінін до орнітину та сечовини.

– У хворих на ІХС у плазмі крові зазвичай істотно підвищена концентрація конкурентного антагоніста L-аргініну – асиметричного диметиларгініну, необоротного інгібітора NO-синтази.

Тобто L-аргінін, конкуруючи з ADMA за NO-синтазу, поліпшує біосинтез NO, і тим самим

стимулює ЕЗВД у пацієнтів з порушеною функцією ендотелію. При значному збільшенні концентрації L-аргініну в плазмі крові (досягається при внутрішньовенному або внутрішньоартеріальному введенні) з'являються ефекти, прямо не пов'язані із продукцією NO (стимуляція секреції інсуліну та гормону росту); високий рівень L-аргініну в плазмі спричиняє неспецифічну вазодилатацію (за рахунок осмотичного/pH ефекту) [10].

Таким чином, застосування L-аргініну має досить велике значення в профілактиці (на ранніх стадіях атерогенезу) та лікуванні серцево-судинних захворювань.

Раніше ми вже згадували про так звану «рефрактерну стенокардію». Згідно з класифікацією ВООЗ цей діагноз слід встановлювати хворим, які, незважаючи на проведені хірургічні втручання з ревазуляризації міокарда та оптимально підібрану медикаментозну терапію, мають об'єктивні ознаки ішемії міокарда при навантаженні (тести з дозованим фізичним навантаженням (ДФН), тест з добутамінном) та синдром стенокардії. Вище були наведені дані за кількістю таких хворих у США. Логічно припустити, що в Україні їх відсоток не менший. У наш час такі лікарські засоби рекомендовані для застосування при лікуванні цієї категорії хворих (на тлі оптимально підібраної базової терапії): L-аргінін, івабрадин, ранолазин, нікорандил, триметазидин [43].

Зараз робляться спроби виокремити категорії хворих, яким терапія аргініном принесе максимальну вигоду. Насамперед, це хворі зі зниженою концентрацією аргініну в плазмі крові й обумовленою цим дисфункцією ендотелію, пацієнти з високою концентрацією АДМА в плазмі крові.

Багато лікарських засобів, що застосовують при вторинній профілактиці, не тільки поліпшують функцію ендотелію, а й знижують концентрацію АДМА в плазмі. Можна припустити, що у добре лікованих хворих ефективність аргініну буде нижчою.

Логічно припустити, що при довгостроковій терапії аргініном активуються аргінази кишечника, і його метаболізм передусім піде шляхом орнітинового циклу на шкоду синтезу NO, тобто, найімовірніше, аргінін слід використовувати курсами, а не постійно.

Одне з перших клінічних досліджень було проведено в клініці Mayo [28]. Показано, що ліку-

вання L-аргініном (9 г на добу) істотно збільшувало вінцевий кровоплин у відповідь на інтракоронарні інфузії ацетилхоліну (на 150 %) і зменшувало кількість нападів стенокардії у пацієнтів з ІХС. У висновках цієї роботи підкреслено, що дози L-аргініну, необхідні, для досягнення ефекту, є досить високими, і незручно приймати препарат у вигляді капсул (учасники цього дослідження приймали по 18 капсул на добу).

Приблизно такі ж дані отримано при використанні неінвазивного методу дослідження функції ендотелію – тесту з реактивною гіперемією. Показано, що L-аргінін поліпшує ЕЗВД у пацієнтів з гіперхолестеринемією [17], а також після трансплантації серця [16]. Однак механізм, за яким L-аргінін поліпшував ендотеліозалежне розширення судин, на цей час вивчено не до кінця. Основні механізми його впливу на процеси розвитку й прогресування атеросклерозу такі. Аргінін ефективно:

- знижує продукцію й концентрацію вільних радикалів у плазмі й тканинах (NO – потужний ендогенний антиоксидант). Доведено, що надлишкова продукція вільних радикалів (через механізм NF-κB) – універсальний стимулятор вищезазначених процесів. У цей час обґрунтовано гіпотезу, що NF-κB є кінцевою точкою впливу різних факторів ризику ІХС;

- пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – блокатора NO-синтази, конкурентного антагоніста аргініну;

- пригнічує синтез протеїнів адгезії: VCAM-1, MCP-1;

- зменшує активацію й адгезію лейкоцитів до ендотелію;

- пригнічує синтез ендотеліну-1 – потужного ендогенного вазоконстриктора та стимулятора проліферації й міграції гладеньких міоцитів судинної стінки;

- перешкоджає надлишковому нагромадженню позаклітинного матриксу;

- зменшує адгезію тромбоцитів і запобігає розвитку тромбозів.

Тобто, з вищевикладеного цілком логічно зробити припущення, що терапія аргініном – новий якісний крок у боротьбі з атеросклерозом та його ускладненнями. Але на цьому позитивні властивості аргініну не вичерпуються. Починаючи з кінця 90-х років з'являлися роботи, у яких описували самостійний антиангінальний ефект препарату. Першою з них стала робота L. Cere-muzhynski [12]. Дослідження проводили у фор-

маті подвійного сліпого рандомізованого, плацебо-контрольованого проекту, який включав два 3-денні періоди лікування. Пацієнтів було рандомізовано на дві групи: лікування (пероральний прийом L-аргініну (Lamberts Tunbridge, Великобританія), по дві капсули 1 г тричі на добу протягом 3 днів, або плацебо по дві капсули ідентичного вигляду тричі на добу.

У групі плацебо було задокументовано збільшення часу здійснення тесту із ДФН до розвитку депресії сегмента ST – з (501 ± 101) до (555 ± 106) с ($P=0,04$). У цей же час лікування L-аргініном викликало достовірне збільшення часу до розвитку депресії сегмента ST (з (531 ± 195) до (700 ± 173) с, $P<0,0002$). Розходження між збільшенням середнього часу до розвитку депресії сегмента ST між групами L-аргініну та плацебо було достовірним ($P<0,02$).

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, саме збільшення часу до розвитку депресії сегмента ST від 2 хв і більше є доказом наявності антиішемічного ефекту досліджуваного лікарського засобу.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з двома періодами лікування (аргінін-плацебо), кожний тривалістю два тижні взяли участь 36 хворих на стабільну стенокардію напруження II або III функціонального класу (ФК) [32]. Час виконання навантаження збільшився на 16 % у період лікування порівняно зі зменшенням на 4 % під час періоду плацебо ($P=0,05$). Час до початку депресії сегмента ST достовірно не змінився (у 31 хворого тест із ДФН було припинено через розвиток нападу стенокардії). Тенденцію до збільшення сумарної виконаної роботи (METs × хвилини) було виявлено в період лікування (27 %) порівняно зі зменшенням (на 6 %) протягом періоду плацебо ($P=0,06$).

Також у групі лікування поліпшилася якість життя ((68 ± 13) балів проти (63 ± 21) у групі плацебо, $P=0,04$, Сіетлівський анкетний опитувальник).

У 2007–2008 рр. в Україні у відділі атеросклерозу та хронічної ішемічної хвороби серця ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» були проведені дослідження препарату аргініну гідрохлориду (тивортину, «Юрія-Фарм», Україна) у хворих зі стабільною стенокардією напруження [2]. Пацієнтам контрольної групи призначали референтний препарат цитрагінін – розчин для перорального застосування в ампулах по 10 мл (Zambon France, Франція).

Препарати призначали усередину за 40 хв до прийому їжі по 15 мл (3 г) двічі на добу. Курс лікування у кожного хворого становив 8 тиж. Під час проведення дослідження пацієнти продовжували приймати базисну терапію, яку постійно використовували для лікування основного захворювання. Базисна терапія була обмежена антиангінальними лікарськими засобами, які хворий приймав не менш ніж 1 міс перед включенням у дослідження. Для зняття нападу стенокардії пацієнти застосовували нітрогліцерин.

У клінічних випробуваннях взяли участь 78 хворих віком 44–65 років, рандомізованих в основну або контрольну групу (по 39 осіб кожна).

Збільшення часу до розвитку депресії сегмента ST і/або нападу стенокардії на 2 хв й більше є найважливішим показником наявності антиішемічного ефекту в досліджуваного препарату.

Дещо більший приріст часу педалювання було відзначено у хворих, які застосовували аргініну гідрохлорид, – з $(7,18 \pm 0,64)$ до $(9,62 \pm 0,61)$ хв, на 34,0 %. У групі контролю цей показник зріс на 32,1 % – з $(7,12 \pm 0,52)$ до $(9,41 \pm 0,68)$ хв, $P<0,05$ в обох групах.

Подібним чином відреагував і інший важливий показник антиішемічної активності лікарського засобу – сумарна виконана робота. У групі аргініну гідрохлориду вона збільшилася з $(313,5 \pm 15,8)$ до $(421,5 \pm 19,1)$ Вт ($P<0,05$). Подібні зміни спостерігали і у групі контролю. В обох випадках розходження між двома групами не досягли рівня статистичної достовірності.

Не виявлено достовірних змін ще одного важливого показника виконаної роботи – подвійного добутку. У групі лікування цей показник змінився з $150,2 \pm 5,6$ до $166,4 \pm 7,1$, у контрольній – з $161,1 \pm 4,8$ до $172,2 \pm 5,6$.

Також не було зафіксовано змін показника систолічного артеріального тиску на піку навантаження при лікуванні обома лікарськими препаратами. Подібні зміни спостерігали для частоти скорочень серця і діастолічного артеріального тиску.

Різниця параметрів у порівнюваних групах не досягає статистичної значущості, але зміни в групі аргініну гідрохлориду є більше вираженими у всіх випадках. Кількість нападів стенокардії достовірно зменшилася у денний і нічний час при терапії обома лікарськими засобами.

Після закінчення лікування обидва лікарських засоби достовірно поліпшили ЕЗВД: у 1-й групі з $(3,35 \pm 0,48)$ до $(6,24 \pm 0,41)$ %, $P<0,01$

(+46,3 %), у 2-й – з (3,81±0,54) до (6,39±0,46) %, $P < 0,01$ (+40,3 %).

Порівняння з попередніми дослідженнями

У нашій роботі час виконання навантаження до появи депресії сегмента ST на ЕКГ і/або нападу стенокардії під час здійснення тестів із ДФН збільшився на 34 %. Ці результати зіставні з іншими дослідженнями, у яких вивчали ефекти лікування L-аргініном пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження. У вищенаведених роботах лікування L-аргініном у тих же дозах привело до значно менших змін часу виконання навантаження й сумарної виконаної роботи. Можливо, це можна пояснити занадто великою різницею в часі лікування (відповідно 3, 14 і 56 днів).

Ці результати добре узгоджуються з попередніми роботами – одноразова інфузія L-аргініну не приводить до збільшення толерантності до ДФН, але зменшує час відновлення міокарда після ішемії (N. Kobayashi, 1999).

Можливий механізм антиангінального ефекту

Препарат вірогідно збільшував час виконання навантаження до появи депресії ST на ЕКГ і/або нападу стенокардії, також як і обсяг виконаної роботи при практично незмінних подвійному добутку, частоті скорочень серця, систолічному і діастолічному артеріальному тиску на піку навантаження. Ймовірно, це свідчить про зменшення потреби міокарда в кисні. Також ці результати можна пояснити поліпшенням периферичного кровотоку протягом тестів із ДФН, що є очікуваним наслідком поліпшення ЕЗВД. У наш час доведеним є факт, що дисфункція ендотелію розвивається паралельно у вінцевих і периферичних артеріях [3]. Цю думку побічно підтверджує виявлений нами факт, що найбільш тяжкі хворі – зі стабільною стенокардією III ФК – мали найбільш виражену дисфункцію ендотелію; у них же було виявлено найбільший відсоток приросту часу до появи депресії ST на ЕКГ і/або нападу стенокардії. Відповідно, у хворих зі стабільною стенокардією II ФК було виявлено зворотну закономірність. Протягом останніх років досить актуальною проблемою кардіології вважають проблему розвитку толерантності до нітратів. Для її подолання спробували використати терапію L-аргініном [37]. У цьому дослідженні оцінили ефективність перорального застосування L-аргініну для запобігання розвитку толерантності при безперервному лікуванні трансдер-

мальним нітрогліцириновим пластирем (ТДНГ). Безперервна терапія ТДНГ зазвичай приводить до розвитку толерантності протягом 24–48 год. Механізми, що лежать в основі розвитку толерантності до нітратів, не зовсім зрозумілі, але в попередніх роботах було показано, що нітрогліцирин стимулює продукцію вільних радикалів. Іншим компонентом цього процесу є взаємодія нітрогліцирину із NO-синтазою, що приводить до зменшення біодоступності L-аргініну в місці його зв'язування з ферментом. У плацебо-контрольоване перехресне дослідження, яке складалося із двох періодів, були рандомізовані 14 пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження і відтворюваним пороговим навантаженням під час тестів із ДФН на тредмолі. Хворим щодня на 24 год призначали пластир із трансдермальним нітрогліцирином (0,4 мг на 1 год). Протягом усього періоду ТДНГ-терапії чотири рази на добу призначали капсули, що містили L-аргінін (700 мг) або плацебо. Час до розвитку нападу стенокардії під час тестів із ДФН на тредмолі не змінювався після короткострокової вихідної терапії L-аргініном. Протягом циклу безперервної ТДНГ-терапії застосування L-аргініну збільшило час до розвитку нападу стенокардії через 4 і 24 год після аплікації пластира. Це було достовірно більше, ніж при застосуванні капсул плацебо ($P < 0,05$). Автори припускають, що L-аргінін модифікує або запобігає розвитку толерантності до нітратів протягом безперервної ТДНГ-терапії.

З огляду на синергічний механізм дії, інтерес викликає одночасне застосування аргініну й нітратів [41]. Вивчали їх вплив на агрегацію тромбоцитів, функцію ендотелію та толерантність до фізичних навантажень у 42 пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження (I–II ФК). Групу контролю становили 10 здорових добровольців. 22 пацієнтів підгрупи 1 було рандомізовано до перехресного лікування. Вони отримували ізосорбїду динітрат (60 мг на добу протягом 10 діб або ізосорбїду динітрат (60 мг на добу) в комбінації з L-аргініном (15 г на добу протягом 10 днів). 20 пацієнтів підгрупи 2 отримували L-аргінін (15 г на добу протягом 10 днів). У всіх пацієнтів було визначено ліпідний спектр і проведено тести із ДФН. Стосовно групи контролю функція ендотелію покращилася в обох групах. Тривалість тестів із ДФН збільшилася у всіх пацієнтів. У групі L-аргініну зменшилася агрегація тромбоцитів. Автори припускають, що L-аргінін може

стати корисним лікарським засобом для лікування пацієнтів з ІХС.

З метою оцінки безпечності L-аргініну були вивчені його ефекти на величину дисперсії QT, індуковану фізичним навантаженням у пацієнтів з ІХС [5]. Дослідження було подвійним сліпим рандомізованим. У 25 пацієнтів зі стабільною ІХС були проведені два тести ізДФН: до і після перорального призначення L-аргініну (6 г на добу протягом 3 днів) або плацебо. Аргінін збільшив тривалість тесту зДФН – з (604±146) до (647±159) с (P<0,03). На сумарну величину дисперсії QT, індуковану навантаженням, він не впливав (відповідно 1,9±2,3 і 2,4±3,3), тобто не виявляв проаритмогенного ефекту.

У світі є пацієнти з рефрактерною стенокардією, які вже перенесли або з тих чи інших причин не можуть бути піддані хірургічному лікуванню [15]. Незважаючи на оптимально підібрану медикаментозну терапію, вони належать до III або IV ФК стабільної стенокардії. У США приблизно 300 000–900 000 пацієнтів страждають на рефрактерну стенокардію і щорічно діагностують 25 000–75 000 нових випадків. В оглядах (Mayo Clin Proc., 2002, 2004) описані основні підходи до лікування рефрактерної стенокардії, механізми дії окремих лікарських засобів і дані, отримані за підсумками мультицентрових досліджень. Вище вже згадувалося, що L-аргінін є одним із лікарських засобів, схвалених FDA США.

Прикладом його використання у цієї категорії хворих є спільне дослідження ізраїльських і американських учених [7]. У ньому взяли участь 10 хворих, що страждали на стабільну стенокардію напруження IV ФК. Раніше усі вони перенесли оперативне лікування ІХС (стентування чи шунтування) і до початку проекту отримували класичну комбіновану антиангінальну та превентивну терапію (β-адреноблокатори, антагоністи кальцію, нітрати, аспірин, статини). Тобто фактично в них було вичерпано можливості покращити якість життя. Введення аргініну в їхню схему лікування привело до такого: сім пацієнтів перейшли в II ФК, один в III ФК і двоє залишилися в IV ФК. Вже через місяць після початку лікування виникла тенденція до вищеописаних сприятливих біохімічних зрушень. Аргінін було призначено в дозі 9 г на добу протягом 3 міс. Слід зазначити, що ефект спостерігали лише у фазу активного лікування та протягом 3 міс після завершення курсу. Потім усі хворі повернулися в IV ФК.

Резюмуючи вищевикладене, можна припустити, що терапія L-аргініном безпечна, поліпшує ЕЗВД, істотно збільшує толерантність до фізичного навантаження і якість життя пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження.

Ефекти L-аргініну на стан вінцевої мікроциркуляції при коронарному синдромі X (хворі зі стабільною стенокардією напруження при інтактних вінцевих артеріях за даними коронарновентрикулографії)

Доведено, що ацетилхолін-індуковане розширення вінцевих судин порушується за різних патологічних станів, включаючи мікроvasкулярну стенокардію (коронарний синдром X). Продемонстровано, що внутрішньокоронарні інфузії L-аргініну поліпшують ацетилхолін-індуковане розширення вінцевих судин та мікроциркуляцію у цих пацієнтів.

Ацетилхолін-індуковане розширення вінцевих судин переважно залежить від синтезу та біодоступності ендотеліального оксиду азоту. Можна припустити, що порушене ендотеліальне розширення вінцевих судин у пацієнтів з коронарним синдромом X обумовлене пригніченим синтезом і/або виділенням оксиду азоту [25].

Дванадцяти пацієнтам провели тести зДФН і сцинтиграфію міокарда з талієм-201 до й після внутрішньовенного введення L-аргініну. Час здійснення навантаження збільшився у групі L-аргініну порівняно з контролем (540 проти 482 с, P<0,05). Тобто, терапія L-аргініном поліпшила перфузію міокарда при виконанні тестів зДФН у пацієнтів зі стенокардією й нормальними вінцевими артеріями, ймовірно, за рахунок збільшення продукції оксиду азоту [18]. Також було показано, що поліпшення функції ендотелію у цієї категорії хворих супроводжується істотним підвищенням якості життя – зменшенням кількості нападів стенокардії.

Периферійна оклюзійна хвороба артерій – прояв системного атеросклерозу, що досить часто призводить до атеротромбозів периферичних артерій [8, 9].

На дві групи були рандомізовані 39 пацієнтів з переміжною кульгавістю. Хворим першої групи було призначено L-аргінін (двічі по 8 г на добу), другій – простагландин E1 (PGE1) по 40 мг двічі на добу протягом 3 тиж. Пацієнти третьої групи одержували плацебо. Абсолютна відстань ходьби та дистанція без болю були оцінені у процесі виконання тестів зДФН на тредмілі. ЕЗВД стег-

нової артерії було оцінено за допомогою тесту з реактивною гіперемією. L-аргінін поліпшив дистанцію ходьби без болю на (230 ± 63) % і абсолютну відстань ходьби на (155 ± 48) % ($P<0,05$). В результаті лікування простагландином PGE1 ці показники збільшилися відповідно на (209 ± 63) і (144 ± 28) % ($P<0,05$). У групі плацебо істотних змін не виявлено. Також терапія L-аргініном поліпшила ЕЗВД стегнової артерії, тоді як терапія PGE1 такого ефекту не мала. Було виявлено істотну лінійну кореляцію 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 у плазмі й екскрецію нітратів й цГМФ у сечі, що свідчить про нормалізацію біосинтезу ендogenous NO. 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 ($P<0,05$) і в групі плацебо до $4,3\pm 0,4$. Тобто, терапія L-аргініном істотно поліпшувала стан хворих з переміжною кульгавістю.

Пацієнти із серцевою недостатністю

Мають знижений периферичний кровообіг як у стані спокою, так і при навантаженні, також він неадекватно збільшується у відповідь на ендотелійзалежні вазодилататори. Відомо, що оксиду азоту належить істотний внесок у регулювання кровообігу у хворих із цим синдромом. Було оцінено вплив L-аргініну на стан периферичної циркуляції і якості життя у пацієнтів з помірною та тяжкою серцевою недостатністю.

Протягом 6 тиж 15 хворих приймали L-аргінину гідрохлорид (дози варіювали від 5,6 до 12,6 г на добу). Пацієнти групи контролю в таких само дозах приймали плацебо. Порівняно з плацебо, лікування L-аргініном збільшило кровообіг передпліччя протягом здійснення тесту з ДФН у середньому з $(5,1\pm 2,8)$ до $(6,6\pm 3,4)$ моль·хв⁻¹·дл⁻¹ ($P<0,05$). Крім того, функціональний стан хворих значно покращився в групі лікування (за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою (422 ± 86) проти (390 ± 91) м порівняно із плацебо, $P<0,05$). Також поліпшилася суб'єктивна оцінка якості життя (Living With Heart Failure – «Життя із серцевою недостатністю»): 42 ± 26 проти 55 ± 28 ($P<0,05$). При лікуванні L-аргініном зменшилася концентрація ендотеліну в плазмі крові з $(1,9\pm 1,1)$ до $(1,5\pm 1,1)$ пмоль/л ($P<0,05$). Відомо, що концентрація ендотеліну в цієї категорії хворих є не менш значущим фактором прогнозу, ніж фракція

викиду. Тобто терапія L-аргініном значно поліпшувала якість життя та деякі показники мікроциркуляції у хворих із серцевою недостатністю [38].

У подвійному сліпому перехресному рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) за участю 17 пацієнтів віком (56 ± 12) років із застійною хронічною серцевою недостатністю (ХСН) (II–III ФК за NYHA) при пероральному прийомі 15 г на добу L-аргініну виявлено збільшення добової екскреції гуанозин-5-монофосфату (ГМФ) з $(0,8\pm 0,5)$ до $(1,4\pm 1,1)$ мкмоль/добу ($P<0,01$) із сечею, кліренсу креатиніну з (125 ± 42) до (150 ± 43) мл/хв ($P<0,05$) та зниження рівня ендотеліну в плазмі крові з $(3,1\pm 0,8)$ до 2,5 пг/мл, $P<0,05$). Відносне збільшення рівня екскреції натрію (47 ± 12) порівняно з (34 ± 9) % у групі плацебо, $P<0,05$) і рівня гломерулярної фільтрації (44 ± 31) і 22 ± 29 , $P<0,05$) також було значно більшим після терапії L-аргініном [42]. У проспективному РКД у 20 пацієнтів с тяжкою ХСН лікування L-аргініном (8 г на добу) протягом 4 тиж на $(8,8\pm 0,9)$ % поліпшило ЕЗВД *a. radialis* [23].

У подвійному сліпому перехресному РКД за участю 21 пацієнта із ХСН (II–III ФК за NYHA) було відзначено збільшення часу виконання навантаження з (70 ± 99) до (99 ± 106) ($P<0,05$) після лікування L-аргініном (9 г на добу) протягом 1 тиж [6].

Стан після аортокоронарного шунтування

У подвійному сліпому РКД за участю 32 пацієнтів після аортокоронарного шунтування (хворі без цукрового діабету) пероральний прийом 6,4 г на добу L-аргініну протягом 6 міс сприяв зниженню рівня АДМА та показників дисфункції ендотелію. Підвищився рівень цГМФ, покращилися співвідношення L-аргінін/АДМА, індекс чутливості до інсуліну (insulin sensitivity index). При цьому знизилися рівні адипонектину, ІЛ-6 і MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 – моноцитарний хемоатактичний білок-1) [29].

Аргінін і артеріальна гіпертензія

Відомо, що лікування L-аргініном приводить до помірного зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску [33]. У невеликому контрольованому дослідженні [36] у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, рефрактерною до еналаприлу та гідрохлоротіазиду, було виявлено сприятливу відповідь при введенні до їх схеми лікування L-аргініну перорально в дозі 6 г на добу. У проспективному подвійному сліпому РКД було виявлено значне поліпшення ЕЗВД (з $(1,7\pm 3,4)$ до

($5,9 \pm 5,4$) %, $P=0,008$) у 18 пацієнтів з есенціальною гіпертензією на тлі прийому 6 г на добу L-аргініну [27]. Перше дослідження гемодинамічних механізмів антигіпертензивного ефекту L-аргініну було проведено в плацебо-контрольованому перехресному РКД [43] – при застосуванні L-аргініну в дозі 12 г на добу. У пацієнтів зменшився серцевий викид (на 0,4 л/хв), діастолічний артеріальний тиск (на 1,9 мм рт. ст.), рівень гомоцистеїну в плазмі (на 2,0 мкмоль/л), збільшився період напруження шлуночків (на 3,4 мс).

В іншому дослідженні обстежено 13 пацієнтів з артеріальною гіпертензією та мікрovasкулярною стенокардією до та після лікування L-аргініном (6 г на добу протягом 4 тиж). Під впливом L-аргініну значно поліпшилася якість життя, ФК стенокардії, знизився артеріальний тиск. ЕЗВД передпліччя, концентрація L-аргініну в плазмі, коефіцієнт L-аргінін/асиметричний диметиларгінін значно збільшилися після лікування [35].

Автори припускають, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та мікрovasкулярною стенокардією терапія L-аргініном може бути корисною як доповнення до базової.

Терапевтичний ефект перорального застосування L-аргініну. Результати метааналізу

У 2009 р. Y. Bai та співавтори в *American Journal of Clinical Nutrition* представили статтю з результатами метааналізу 13 РКД, виконаного з метою вивчення ефекту перорального прийому L-аргініну на рівень ЕЗВД [4]. Кількість учасників окремих досліджень – 10–36, загальна кількість – 589. У 4 дослідженнях вивчали ефект перорального застосування L-аргініну при стабільній стенокардії напруження, в інших – у пацієнтів із ХСН, дітей із хронічною нирковою недостатністю, здорових молодих людей, здорових осіб віком понад 70 років, клінічно безсимптомних осіб похилого віку, пацієнтів із захворюванням периферичних артерій та гіперхолестеринемією. Вік пацієнтів – 12–73,8 року, дози L-аргініну – 3–24 г на добу, тривалість лікування – від 3 днів до 6 міс. У більшості досліджень L-аргінін призначали тричі, в чотирьох – двічі на добу. В одному дослідженні про частоту прийому не повідомляли.

За результатами метааналізу встановлено, що рівень ЕЗВД був істотно вищим у пацієнтів, які лікувалися L-аргініном, порівняно з пацієнтами групи плацебо (зважена різниця середніх (ЗРС) становила 1,98 %, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,47–3,48, $P=0,01$). Установлено значну

гетерогенність результатів ($\chi^2=636,06$, $I^2=98$ %, $P<0,0001$). Автори метааналізу припустили, що характеристики пацієнтів і організація досліджень можуть впливати на результати. Мета-регресивний аналіз показав, що неоднорідність результатів головним чином пояснюється вихідним рівнем ЕЗВД – встановлено негативну кореляцію вихідних значень ЕЗВД до величини ефекту (коефіцієнт регресії = -0,55; 95 % ДІ=-1,00–0,1, $P=0,016$). Іншими словами, при збільшенні вихідних значень ЕЗВД ефект прийому L-аргініну зменшувався. Доза L-аргініну й вік пацієнтів не були модифікаторами ефекту.

Проведений аналіз у підгрупах встановив істотне збільшення ЕЗВД на тлі прийому L-аргініну у випадку, якщо вихідний рівень ЕЗВД був менше 7 % (10 досліджень, 365 пацієнтів, ЗРС – 2,65 %, 95 % ДІ=0,87–4,25, $P=0,003$). Однак ефекту не було, якщо вихідний рівень ЕЗВД був більше 7 % (3 дослідження, 128 пацієнтів, ЗРС – -0,27 %, 95 % ДІ=-1,52–0,97, $P=0,67$). Автори метааналізу припустили, що пероральний прийом L-аргініну усуває прояви дисфункції ендотелію, але не поліпшує її вище за норму.

Доказова медицина

На цей час у різних галузях медицини з використанням L-аргініну плануються, проводяться та закінчено 175 подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень. Наводимо дані про деякі з них, присвячені вивченню патології серцево-судинної системи.

ARAMI

B. Bednarz, T. Jaxa-Chamiec, P. Maciejewski, M. Szpajer, K. Janik, J. Gniot, T. Kawka-Urbanek, D. Drozdowska, J. Gessek, H. Laswski

Одноцентрове подвійне-сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження ефективності і безпечності перорального застосування L-аргініну в гострий період інфаркту міокарда.

Мета. Дослідити безпечність й ефективність лікування L-аргініном пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST.

Тривалість. 30 днів.

Пацієнти. 792 пацієнти, середній вік – 64 роки. Час від початку симптомів – менше 24 год.

Режим лікування. L-аргінін, по 3 г × тричі на добу або плацебо в тій же дозі.

Результати. В аналіз залучено 774 пацієнти. Первинна кінцева точка – серцево-судинна смерть, успішна реанімація, реінфаркт, набряк

легень або рання післяінфарктна стенокардія – були зафіксовані у 24 % пацієнтів із групи L-аргініну і в 27 % із групи плацебо ($P=0,06$). У пацієнтів, що приймали L-аргінін, не було зафіксовано серйозних несприятливих подій.

VINTAGE

Steven Schulman, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland, USA

Одноцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження.

Пацієнти. 153 пацієнти, середній вік – не менше ніж 60 років, з елевацією сегмента ST, були рандомізовані в групи лікування та плацебо.

Режим лікування. L-аргінін у дозі 3 г тричі на добу або плацебо додатково до стандартної схеми лікування протягом 6 міс.

Результати. Терапія L-аргініном не зменшувала жорсткість стінки судин або фракцію викиду у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. Також вона може бути пов'язана із збільшенням смертності: 6 (8,6 %) учасників групи застосування L-аргініну померли протягом періоду дослідження, у групі плацебо випадків смерті не зафіксовано ($P=0,01$). Правда, при подальшому аналізі було виявлено: чотири випадки смерті, скоріш за все, не пов'язані з терапією L-аргініном (один розрив міокарда через реінфаркт, два випадки сепсису та одна раптова смерть через 3 тиж після закінчення участі в проекті), у той же час дві смерті важко інтерпретувати (хворі були знайдені мертвими вдома під час участі в дослідженні).

Effect of Creatine and L-Arginine on Endothelial Function Boston University

Дослідження закінчене, але дані ще не опубліковані. Пацієнти з ІХС були рандомізовані в одну із груп лікування: L-аргініном (9 г на добу), креатином (21 г на добу), обома препаратами одночасно та групу плацебо. Функцію ендотелію оцінювали з використанням ультразвуку до й після лікування. Отримані дані допоможуть глибше зрозуміти роль ендотелію в патогенезі ішемічної хвороби серця і вплив на неї L-аргініну.

Prevention of Cardiac and Vascular Events in Patients With NGT/IGT

Запобігання серцево-судинним подіям у пацієнтів з NGT/IGT (порушення толерантності до глюкози)

Це дослідження вже закінчене, але дані ще неопубліковані.

Порушена толерантність до глюкози або помірне підвищення концентрації глюкози в додіабетичному діапазоні пов'язані зі збільшенням ризику розвитку серцево-судинної патології. Особливо вразливі хворі в ранній післяінфарктний період. У пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та порушеною толерантністю до глюкози значно швидше розвиваються рестенози після перкутанних втручань. Можливі причини цього – гіперінсулінемія та резистентність до інсуліну стимулюють проліферацію клітин інтими, виділення факторів, що стимулюють проліферацію і міграцію міоцитів стінки судини, а в підсумку – розвиток рестенозів. Крім того, відомо, що дисфункція ендотелію є першим кроком до розвитку атеросклеротичних ушкоджень. Зниження активності стаціонарної NO-синтази призводить до зниження біосинтезу оксиду азоту. Всі ці фактори можуть сприяти розвитку дисфункції ендотелію й прискорювати атерогенез, тобто збільшувати ризик виникнення серцево-судинної патології. Цікаво звернути увагу, що одна й та сама ділянка хромосоми 7q відповідає і за розвиток інсулінорезистентності, і за підвищення тиску, що збільшує ризик.

Мета дослідження – оцінити ефект терапії L-аргініном на метаболізм і функцію ендотелію у цієї категорії пацієнтів.

Хронічна оклюзивна хвороба артерій нижніх кінцівок

Endothelial Function in Human Arteries

На цей час відбувається набір учасників у дослідження.

Мета – оцінити ефекти лікування L-аргініном у пацієнтів із хронічною оклюзивною хворобою артерій нижніх кінцівок.

Первинні кінцеві точки. За допомогою внутрішньосудинного ультразвукового дослідження (IVUS) оцінити зміни ендотелійзалежної і ендотелійнезалежної вазодилатації до й після інтраартеріальних інфузій L-аргініну.

Вторинні кінцеві точки. Внутрішньосудинні концентрації L-аргініну, нітротирозину й морфологічні параметри атеросклеротичної бляшки.

Пацієнти й режим лікування. 30 пацієнтам будуть проведені інтраартеріальні інфузії 50, 100 або 500 мг L-аргініну.

Суть проекту. Після оцінки впливу цих дозових режимів L-аргініну на зазначені пара-

метри в пацієнтів із хронічною оклюзивною хворобою артерій нижніх кінцівок буде обрано оптимальний. Очікується, що ефект L-аргініну буде більше значущим у менш уражених атеросклеротичними бляшками артеріях і що він зменшуватиметься з ростом атероми. Також очікується, що лікування L-аргініном буде найбільш ефективним у хворих з найменшими вихідними рівнями L-аргініну. Будуть оцінені концентрації L-аргініну та продуктів його метаболізму, активність стаціонарної NO-синтази і їхні взаємозв'язки з класичними факторами ризику та маркерами неспецифічного запалення, глюкози, глікозильованого гемоглобіну, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, гомоцистеїну.

The Role of L-Arginine in the Endothelial Dysfunction

Роль L-аргініну при дисфункції ендотелію

Сплановано: Клініка Мейо.

Обсерваційне перехресно-секційне дослідження.

Значення L-аргініну у запобіганні дисфункції ендотелію

Пацієнти. Здорові добровольці.

Методи. Ультразвукове дослідження плечової артерії.

Кожний хворий буде пролікований за трьома схемами лікування: а) 5 г L-аргініну; б) 15 г L-аргініну; в) плацебо.

У дослідженні візьмуть участь 42 добровольці. Період відмиву між циклами – від одного до двох днів.

Головні фатальні серцево-судинні події (гострі коронарні синдроми, інсульти, раптова серцева смерть) переважно виникають у ранкові години, зазвичай під час пробудження. Їхній пік – між 6-ю і 11-ю годинами. Механізми цього явища не зовсім зрозумілі, але раніше в працях клініки Мейо було показано, що у здорових людей у ці години є порушеною функція ендотелію, що супроводжується зменшенням біодоступності оксиду азоту. Також показано, що функція ендотелію відновлюється до полудня. Планується оцінити ефективність лікування L-аргініном і його вплив на циркадні ритми судин. Основна мета полягає в тому, щоб зрозуміти, чому головні серцево-судинні події трапляються вранці і як цьому можна запобігти.

Endothelial Modulation for Angiogenic Therapy

Модуляція ендотелію L-аргініном у пацієнтів під час ангіогенної терапії (EMAT)

Університет Інституту Серця, Оттава

ІХС – головна причина смерті канадців. Незважаючи на значні успіхи в діагностиці та лікуванні цієї патології, існує значна кількість хворих, які вмирають від того, що сучасні методи не можуть ефективно їм допомогти. Протягом останніх років застосовують новий метод лікування – стимуляція ангіогенезу. Цей підхід полягає у прискоренні природних процесів відновлення судин з використанням факторів росту або стовбурих клітин. Надзвичайно перспективний метод, але на цей час результати клінічних досліджень досить суперечливі.

Одна із причин: у вінцевих артеріях пацієнтів з тяжкою ІХС синтез факторів-стимуляторів ангіогенезу істотно пригнічений. У них присутня виражена дисфункція ендотелію, яка не дозволяє синтезувати ці фактори в адекватних кількостях. Цю гіпотезу було перевірено на великому експериментальному матеріалі. Передбачається: для того щоб ангіогенез почав працювати, спочатку потрібно поліпшити функцію ендотелію вінцевих артерій, що повинно привести до прискорення синтезу факторів ангіогенезу та ревазкуляризації міокарда.

Раніше було неодноразово показано, що L-аргінін при регулярному лікуванні (протягом декількох місяців) істотно поліпшує функцію ендотелію вінцевих артерій у пацієнтів з ІХС. У цьому рандомізованому клінічному дослідженні було перевірено, чи може такий підхід зробити ангіогенез більш ефективним у пацієнтів з тяжкою стенокардією. Якщо це буде доведено, ангіогенез може стати ефективним методом лікування ІХС не тільки в найбільш тяжких хворих, які зазвичай є кандидатами для операції аортокоронарного шунтування, а й більш легких пацієнтів.

Фактор росту: внутрішньоміокардіальна ін'єкція ендотеліального фактора росту VEGF (у дозі 2 мг).

Препарат: пероральне лікування L-аргініном (у дозі 6 г на добу).

Тип дослідження: інтервенційний.

Дослідження: подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване.

Первинні кінцеві точки.

Кровоток в ішемізованій зоні перед перед лікуванням, перед випискою з госпіталю й через 3 міс.

Ехокардіографія перед лікуванням, перед випискою з госпіталю й через 3 міс.

Оцінка суб'єктивних відчуттів (Seattle Angina Questionnaire) Опитування проводили через 3, 6 міс, 1 рік.

Результати. Характеристики пацієнтів були еквівалентними в обох групах. Не зафіксовано випадків періопераційної або пізньої смертності. У пацієнтів, що одержували комбіновану терапію (фактор росту ендотелію судин та L-аргінін), було відзначено поліпшення перфузії передньої стінки лівого шлуночка (позитронна емісійна томографія) ($P=0,02$) та тенденцію до зменшення кількості дефектів перфузії ($P=0,10$), а також поліпшення скоротливості передньої стінки ($P=0,02$) через 3 міс порівняно з початковими даними). Це супроводжувалося суб'єктивним поліпшенням самопочуття (збільшення кількості балів на 47 ± 35 , Seattle Angina Questionnaire).

Висновки

1. У дослідженні оцінено роль модифікації супутнього лікування при стимуляції ангиогенезу в пацієнтів з тяжкими коронарними захворюваннями. Результати довели безпечність й ефективність цієї комбінації. Супутня модуляція функції ендотелію L-аргініном не тільки стимулює ангиогенез, а й також може бути використана в дослідженнях, присвячених терапії стовбуровими клітинами ішемічної хвороби серця у цієї категорії хворих.

2. За результатами проведеного аналізу можна припустити, що амінокислота L-аргінін відіграє велику роль у лікуванні хворих з різноманітними серцево-судинними захворюваннями.

Література

1. Гуревич М.А., Стуров Н.В. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции // Трудный пациент. – 2006. – Т. 3. – С. 23-29.
2. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тивортин® аспартат, виробництва ТОВ «Юрія-фарм» при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 5. – С. 40-43.
3. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D. et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 26. – P. 1235-1241.
4. Bai Y., Sun L., Yang T. et al. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials // Amer. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89, № 1. – P. 77-84.
5. Bednarz B., Wolk R., Chamiec T. et al. Links effects of oral L-arginine supplementation on exercise-induced QT dispersion

and exercise tolerance in stable angina pectoris // Int. J. Cardiology. – 2000. – Vol. 75 (2, 3). – P. 205-210.

6. Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Gebalska J. et al. L-arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure // Kardiolog. Pol. – 2004. – Vol. 60, № 4. – P. 348-353.
7. Blum A., Reuven Porat, Uri Rosenschtein. Clinical and inflammatory effects of dietary L-arginine in patients with intractable angina pectoris // Amer. J. Cardiology. – 1997. – Vol. 80. – P. 1488-1490.
8. Boger R.H., Bode-Boger M.W., Thiele A. et al. Restoring vascular nitric oxide formation by L-Arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive Disease // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 32. – P. 1336-1334.
9. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Thiele W. et al. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 2068-2074.
10. Boger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137. – P. 1650-1655.
11. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development // Frontiers in Bioscience. – 2009. – Vol. 14. – P. 1-18.
12. Ceremuzynski L., Chamiec T., Herbaczynska-Cedro K. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris // Amer. J. Cardiology. – 1997. – Vol. 80. – P. 331-333.
13. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 27-32.
14. Decking U.K., Williams J.P., Dahmann R. The nitric oxide-induced reduction in cardiac energy supply is not due to inhibition of creatine kinase // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 51. – P. 313-221.
15. Division of Cardiovascular Diseases and Internal Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minn 55905, USA. Current and future treatment strategies for refractory angina // Mayo Clin. Proc. – 2004. – Vol. 79 (10). – P. 1284-1292.
16. Drexler H., Fischell T.A., Pinto F.J. et al. Effect of L-arginine on coronary endothelial function in cardiac transplant patients: relation to vessel wall morphology // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 1615-1623.
17. Drexler H., Zeiher A.M., Meinzer K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine // Lancet. – 1991. – Vol. 338. – P. 1546-1550.
18. Fujita H., Yamabe H., Yokoyama M. Effect of L-arginine administration on myocardial thallium-201 perfusion during exercise in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms // J. Nucl. Cardiol. – 2000. – Vol. 7 (2). – P. 180-184.
19. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. – 1980. – Vol. 288. – P. 373-376.
20. Gkaliagkousi E., Ritter J., Ferro A. Platelet-derived nitric oxide signaling and regulation // Circ. Res. – 2007. – Vol. 101 (7). – P. 654-662.
21. Gordon J.B., Ganz P., Nabel E.G. et al. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise // J. Clin. Invest. – 1989. – Vol. 83. – P. 1946-1952.
22. Gornik H.L., Creager M.L. Arginine and endothelial and vascular health // J. Nutr. – 2004. – 134 (Suppl. 10). – P. 2880-2887.
23. Hambrecht R., Hilbrich L., Erbs S. et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2000. – Vol. 35, № 3. – P. 706-713.
24. 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. – Vol. 107. – P. 3152-3158.
25. Kensuke Egashira, Yoshitaka Hirooka, Masahiro Mohri. Effects of L-arginine supplementation on endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms // Circulation. – 1996. – Vol. 94, № 2. – P. 130-134.
26. Kugiyama K., Yasue H., Okumura K. et al. Nitric oxide activity

- is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 266-272.
27. Lekakis J.P., Papathanassiou S., Papaioannou T.G. et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension // *Int. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 86. – Vol. 2-3. – P. 317-332.
28. Lerman A., Bumett J.C.Jr, Higano S.T. et al. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 2123-2128.
29. Lucotti P., Monti L., Setola E. et al. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathy nondiabetic patients alter an aortocoronary bypass // *Metabolism*. – 2009. – Vol. 58, № 9. – P. 1270-1276.
30. Massion P.B., Feron O., Dessy C., Balligand J.L. Nitric oxide cardiac function: ten years after, and continuing // *Circ. Research*. – 2003. – Vol. 93. – P. 388-398.
31. Martin C., Schulz R., Post H. et al. Effect of NO synthase inhibition on myocardial metabolism during moderate ischemia // *Amer. J. Physiology*. – 2003. – Vol. 284. – P. 2320-2324.
32. Maxwell A.J., Zapien M.P., Pearce G.L. et al. Randomized trial of a medical food for the dietary management of chronic, stable angina // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2002. – Vol. 39, № 1. – P. 37-45.
33. Miller A.L. The effects of sustained-release-L-arginine formulation on blood pressure and vascular compliance in 29 healthy individuals // *Altern. Med. Rev.* – 2006. – Vol. 11, № 1. – P. 23-29.
34. 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. – Vol. 109. – P. 1343-1348.
35. Palloshi A., Fragasso G., Piatti P. et al. Links effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries // *Amer. J. Cardiology*. – 2004. – Vol. 93, № 7. – P. 933-935.
36. Pezza V., Bernardini F., Pezza E. et al. Study of supplemental oral L-arginine in hypertensives treated with enalapril + hydrochlorothiazide // *Amer. J. Hypertension*. – 1998. – Vol. 11, № 10. – P. 1267-1270.
37. Parker J.O., Parker J.D., Caldwell R.W. et al. The effect of supplemental L-arginine on tolerance development during continuous transdermal nitroglycerin therapy // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2002. – Vol. 39, № 7. – P. 1199-1203.
38. Rector T.S., A.J. Bank, K.A. Mullen et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P. 2135-2141.
39. Schulz R., Kelm M., Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia-reperfusion injury // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 61. – P. 402-413.
40. Setty S., Tune J.D., Downey H.F. Nitric oxide modulates right-ventricular flow and oxygen consumption during norepinephrine infusion // *Amer. J. Physiology*. – 2002. – Vol. 282. – P. 696-703.
41. Sozykin A.V., Noeva E.A., Balakhonova T.V. et al. Effect of L-arginine on platelet aggregation, endothelial function and exercise tolerance in patients with stable angina pectoris // *Ter. Arkh.* – 2000. – Vol. 72, № 8. – P. 24-27.
42. Watanabe G., Tomiyama H., Doba N. Effects of oral administration of L-arginine on renal function in patients with heart failure // *J. Hypertension*. – 2000. – Vol. 18, № 2. – P. 229-234.
43. West S.G., Likos-Krick A., Brown P., Mariotti F. Oral L-arginine improves hemodynamic responses to stress and reduces plasma homocysteine in hypercholesterolemic men // *J. Nutr.* – 2005. – Vol. 135, № 3. – P. 212-217.
44. Yang E.H., Gregory W. Bareness: Evolving treatment strategies for chronic refractory angina // *Opin. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 7, № 3. – P. 259-266.

Надійшла 05.05.2011 р.

Value of L-arginine in treatment patients with cardiovascular pathology

M.I. Lutai, V.V. Bugayenko, O.I. Moiseyenko, L.O. Mushtenko, V.A. Slobodskyi

L-arginine is a precursor for nitric oxide (NO) synthesis. NO is a ubiquitous mediator that is formed by a family of enzymes named NO synthases. In the brain, NO acts as a neurotransmitter; in the immune system, NO acts as a mediator of host defense; and in the cardiovascular system, NO mediates the protective effects of the intact endothelium, acting as a vasodilator and endogenous antiatherogenic molecule. About 5 g of L-arginine is ingested each day in a normal Western diet. L-arginine plasma levels are not significantly reduced in most disease conditions, except end-stage renal failure during hemodialysis treatment. Nonetheless, intravenous or dietary (oral) administration of relatively large doses of L-arginine has been shown to result in enhanced NO formation in subjects with impaired endothelial function at baseline. In several controlled clinical trials, long-term administration of L-arginine has been shown to improve the symptoms of cardiovascular disease. However, in other trials L-arginine was not beneficial, and in a recent study, the authors reported higher mortality of subjects receiving L-arginine than of those receiving placebo. Recently it became clear that endogenous levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), a competitive inhibitor of L-arginine metabolism by NO synthase, may determine a subject's response to L-arginine supplementation. L-arginine appears to exert no effect in subjects with low ADMA levels, whereas in subjects with high ADMA levels, L-arginine restores the L-arginine/ADMA ratio to normal levels and thereby normalizes endothelial function. In conclusion, the effects of L-arginine supplementation on human physiology appear to be multicausal and dose-related. Doses of 3–8 g/d appear to be safe and not to cause acute pharmacologic effects in humans. It is necessary to develop criteria to define patients who benefit from L-arginine supplementation.