

РОЛЬ АСИМЕТРИЧНОГО ДІМЕТИЛАГРІНІНУ У ФОРМУВАННІ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ПОРУШЕННЯ КОНТРОЛЮ РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

Буряк В.В.

Запорізький державний медичний університет

Стаття присвячена вивченню механізмів порушення контролю рівня артеріального тиску та формування резистентної артеріальної гіпертензії. Доведена патофізіологічна роль асиметричного диметиларгініну як біологічного маркера ендотеліальної дисфункції та одного з основних нейрогуморальних чинників розвитку артеріальної гіпертензії. Проаналізовано дані щодо можливостей фармакологічної корекції плазмового рівня асиметричного диметиларгініну.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, асиметричний диметиларгінін, патофізіологічні механізми, фармакологічна корекція.

Відсутність адекватного контролю рівня системного артеріального тиску (АТ) найчастіше позиціонується як неможливість досягнення показників систолічного та/або діастолічного АТ в межах нижчі за 140 мм рт.ст. та 90 мм рт.ст. відповідно. При цьому, вказаний критерій може застосовуватися як у разі відсутності призначеної таргетної терапії при вперше діагностованій артеріальній гіпертензії (АГ), так і на тлі прийому пацієнтом моно- чи комбінованої фармакологічної терапії, але не завжди відповідає визначенню так званої резистентної гіпертензії [5, с. 43].

Резистентною (рефрактерною) вважається АГ у разі, якщо за умов призначення щонайменше трьох антигіпертензивних препаратів в адекватних дозах (одним з яких обов'язково є діуретик) не вдається досягти цільових рівнів АТ, який визначається відповідно до рівня ризику серцево-судинних ускладнень, наявності у пацієнтів супутнього цукрового діабету чи хронічної хвороби нирок тощо [3, с. 14].

Розповсюдженість резистентної АГ за різними даними може сягати 20% у складі загальної кількості випадків дестабілізації АТ і асоціюється з потенційним підвищенням ризику серцево-судинних ускладнень на тлі збільшення частоти ураження органів-мішеней. Відповідно до номенклатури виділяють істинну та псевдорезистентну АГ, і лише не більше ніж у 10% пацієнтів, у яких АТ не вдається адекватно контролювати, гіпертензія є дійсно резистентною. У більшості випадків можна досягти ефективного зниження АТ за умови виключення причин псевдорезистентності, найбільш поширеними з яких (у 2/3 випадків) є низька прихильність пацієнтів до лікування або нераціональний режим призначення фармакологічної терапії, що обумовлюють формування незадовільного комплаєнсу [2, с. 60].

Причинами істинної резистентності найчастіше можуть бути різні форми вторинних (симптоматичних) гіпертензій. У більшості випадків, виходячи з аналізу повсякденної клінічної практики, нерозпізнаними залишаються реноваскулярна гіпертензія та АГ, що зумовлена первинним гіперальдостеронізмом (синдром Кона). Тактика лікування резистентної АГ передбачає призначення раціональної комбінації 3-5 антигіпертензивних препаратів різних класів в адекватних (інколи максимальних добових) дозах, одним з яких, як було зазначено, обов'язково повинен бути діуретик (у тому числі з наявними властивостями антагонізму до альдостерону). Перевагу мають препарати пролонгованої дії, які можливо призначати 1-2 рази на добу, що, в свою чергу, сприяє підвищенню прихильності пацієнтів до чинної терапії, об'єктивно моніторувати яку можливо шляхом вимірювання концентрації препаратів в крові або сечі [4, с. 2].

Причини формування резистентності можна предствити таким чином:

1. Псевдорезистентність – помилки в техніці вимірювання АТ (використання звичайної манжети у пацієнтів з ожирінням або надлишковою масою тіла, «офісна» гіпертензія (гіпертензія «білого халату»), псевдогіпертензія в осіб похилого віку), відсутність або недостатня модифікація способу життя (гіподинамія, надмірне вживання алкоголю, повареної солі тощо), низька прихильність пацієнта до лікування (недостатня обізнаність щодо проблеми АГ, низький культурний рівень, велика кількість призначених препаратів, наявність побічних ефектів, несприятливі соціально-економічні фактори тощо), перевантаження об'ємом (неадекватна терапія діуретиками, надмірне вживання рідини), неправильний режим призначення препаратів (нераціональні комбінації або неадекватні частота прийому та дозування), ятрогенні фактори (прийом препаратів, що підвищують тиск – кортико- і анаболічні стероїди, нестероїдні протизапальні препарати, кокаїн, амфетамін, нікотин, кофеїн, симпатоміметики, пероральні контрацептиви, трициклічні антидепресанти, циклоспорин, еритропоетин, аноксигенні засоби, хлорпромазин, інгібітори моноаміноксидази тощо), інсулінорезистентність і синдром обструктивного апное сну.

2. Істинна резистентність – неперифікована вторинна АГ (у тому числі злоякісний її перебіг), гіпертонічна хвороба, цукровий діабет.

Згідно сучасних рекомендацій, необхідно дотримуватися наступної тактики діагностики та лікування резистентної АГ: підтвердження і в разі такого – визначення та модифікація факторів, що впливають на її формування, обмеження використання препаратів, що негативно впливають на контроль АТ, скринінг з метою виявлення вторинних причин гіпертензії. Крім того, фармакологічне лікування має передбачати посилення терапії діуретиками з можливим адитивним використанням антагоністів рецепторів до альдостерону, комбінацію препаратів з різними механізмами дії, а також використання петльових діуретиків у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю та/або пацієнтів, що приймають вазодилататори. У випадку, якщо показники системного АТ не досягають цільового рівня протягом 6 місяців, необхідно надання пацієнту спеціалізованої допомоги [11, с. 1].

Важливу роль у формуванні рефрактерності АГ відіграє дисбаланс факторів регуляції АТ, серед яких виділяють гемодинамічні (серцевий викид, ударний об'єм, хвилинний об'єм кровотоку, об'єм циркулюючої крові, загальний периферичний судинний опір, в'язкість крові, напруження стінок

аорти та її великих гілок) і нейрогуморальні (негайного реагування – механізми баро- та хеморецепції, ішемічна реакція центральної нервової системи; проміжної дії – активація ренінаангіотензинової системи, механізми стресової релаксації та переміщення рідини в капілярах; тривалого терміну реалізації – альдостероновий та нирково-об'ємний механізми). Саме антагоніст альдостерону спіронолактон є адитивним компонентом в комплексному лікуванні резистентної гіпертензії і використовується в якості четвертої лінії терапії (у поєднанні з іншими діуретиками) та в деяких випадках дозволяє підвищити рівень контролю АТ до 60% [6, с. 30].

Важливо зауважити, що надлишкова активація симпатичної нервової системи, як одного з основних пресорних механізмів, є невід'ємною складовою формування та прогресування АГ різної етіології, а ступінь її активації досить щільно та позитивно корелює з тяжкістю захворювання і більш виражена у разі наявності супутніх метаболічних розладів (дисліпідемія, гіпергомоцистеїнемія, цукровий діабет, ожиріння тощо). Найбільшою мірою зазначена гіперактивність виражена на рівні ниркового апарату, тоді як його симпатична іннервація реалізується за рахунок мережі постгангліонарних нейронів.

На сучасному етапі розвитку медичної науки і практики, враховуючи актуальність досліджуваної проблеми, пріоритетним завданням є розробка додаткових методів лікування резистентної АГ. Останнім часом накопичені дані щодо досвіду використання немедикаментозного методу її корекції – радіочастотної катетерної ниркової абляції (ниркової денервації), проведення якої характеризується короткочасним періодом відновлення і відсутністю значущих системних побічних ефектів, а для певної частини пацієнтів таке лікування може стати єдиною альтернативною пожиттєвому прийому багатокомпонентної медикаментозної терапії. Безпека та ефективність даної процедури була продемонстрована в ряді проведених багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень (Symplicity HTN-1 і Symplicity HTN-2) [10, с. 1].

У той же час проведення зазначеної процедури лімітує досить жорстке співвідношення основних критеріїв відбору (рівень «офісного» систолічного АТ понад 160 мм рт.ст. (за наявності цукрового діабету 2-го типу – більше 150 мм рт.ст.), діаметр або довжина ниркової артерії більше за 4 мм і 20 мм відповідно, відсутність попередніх процедур балонної ангіопластики або стентування, гемодинамічно значущого стенозу (більше 50 %) атеросклеротичного генезу та декількох основних гілок ниркової артерії, крім того – швидкість клубочкової фільтрації понад 45 мл/хвилину, а також негативний анамнез за останні півроку по відношенню до інсульту, інфаркту міокарда або нестабільної стенокардії. Як результат, згідно з даними популяційних досліджень, лише 1,5% всіх пацієнтів з АГ і 17,2% осіб з формуванням резистентності відповідають чинним критеріям Європейського товариства з АГ з метою виконання ниркової денервації. Однак, довгострокова ефективність даної маніпуляції, враховуючи можливе відновлення ниркових нервових закінчень і виникнення стенозу *de novo*, на даний час залишається не вивченою [9, с. 60; 12, с. 380].

Таким чином, враховуючи патогенетичні механізми формування резистентної АГ, а також для підвищення ефективності контролю АТ, цілком доцільним та актуальним є напрямок сучасної медичної науки та практики, метою якого постає проблема пошуку нових факторів його дестабілізації і способів їх корекції, що безперечно буде сприяти

підвищенню ефективності своєчасної профілактики та діагностики рефрактерності, а також дозволить удосконалити підходи до лікування хворих з резистентною АГ.

Серед низки біологічних маркерів, визначення яких дозволяє стратифікувати пацієнтів з АГ у групи щонайменше потенційно високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, певної уваги заслуговує асиметричний диметиларгінін (АДМА), патофізіологічне значення якого важко переоцінити в формуванні процесів ендотелій залежної вазодилатації, як одного з механізмів регуляції рівня системного АТ [7, с. 36].

Як відомо, ендотелій залежна вазодилатація реалізується в присутності ендогенного медіатора – оксида азоту (NO), рівень якого в організмі пропорційно залежить від постачання відповідного субстрату – амінокислоти L-аргініну. Саме перетворення L-аргінін-NO відбувається безпосередньо за участі ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Встановлено, що АДМА є ендогенним конкурентним інгібітором eNOS. За фізіологічних умов не менше 90% АДМА метаболізується в диметиламін та L-цитрулін (що надалі може конвертуватися в L-аргінін) в присутності біологічного каталізатора диметиларгініндіметілоамінгідролази (ДДАГ) переважно в клітинах дистальних каналців нирок. Експресія ж ДДАГ виявляється в ендотеліальних клітинах, клітинах мозку та, переважно, печінки і нирок. Даний механізм пояснює ефект збільшення плазматичного рівня АДМА у хворих з наявністю хронічної хвороби нирок [8, с. 261].

Вказаний каскад змін в процесі ендотелій залежної вазодилатації може сприяти ефекту дестабілізації рівня системного АТ, відсутності адекватного його контролю, формуванню резистентної АГ тощо. При цьому, активність ДДАГ верифікується за рівнем плазматичної концентрації АДМА, референсні значення якого прийняті в межах 0,5-1,2 мкмоль/л. Так, в якості медіатора і маркера розвитку ендотеліальної дисфункції АДМА розглядається в асоціації з елевацією плазматичного пулу гомоцистеїну, метаболіт якого – S-аденозілгомоцистеїн є потужним інгібітором ДДАГ [1, с. 119].

Слід зазначити, що однією з гіпотез збільшення концентрації АДМА є ліпідіндукуюча теорія інгібування ДДАГ. За даними ряду авторів простежується підвищення вмісту АДМА в плазмі крові не лише при АГ, а й на тлі гіперхолестеринемії, цукрового діабету ішемічної хвороби серця тощо. Досить щільно та негативно вміст АДМА корелює зі станом коронарного кровотоку і швидкістю гломерулярної фільтрації, позитивно – з індексом маси міокарду лівого шлуночка і збільшенням загального серцево-судинного ризику.

Отже, з позиції застосування адитивних фармакотерапевтичних засобів контролю АТ і корекції резистентної АГ, ензими, асоційовані з синтезом та/або деградацією АДМА можуть бути цілком терапевтичною стратегією у пацієнтів з АГ особливо у поєднанні з атеросклерозом периферичних артерій.

На теперішній час за даними літератури досить детально висвітлений клінічний ефект застосування різних класів фармакологічних засобів з метою корекції плазматичного рівня АДМА. Так, продемонстровано вірогідний позитивний ефект адитивного застосування донаторів NO, пробуколу, статинів (аторва-, флува- та розувастатину), езетимібу, блокаторів ренін-ангіотензинової системи (інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту і блокаторів рецепторів першого типу до ангіотензину II) тощо, в тому числі за рахунок наявності адитивних

плеотропних ефектів. Враховуючи патогенетично обґрунтовану взаємодію АДМА та ренін-ангіотензинової системи, потребує детального вивчення питання щодо визначення ефективності, безпечності та переносимості прямого інгібітору реніну – аліскірену, результати застосування якого продемонстровані на тлі резистентної АГ.

Зазначені патофізіологічні особливості дозволяють обґрунтовано зробити висновок щодо необхід-

ності подальшого вивчення ролі асиметричного диметиларгініну в процесах формування ендотеліальної дисфункції, атерогенезу, резистентної артеріальної гіпертензії, в тому числі пов'язаних з певними метаболічними порушеннями (абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, цукровий діабет), а також пошуку ефективних та безпечних засобів фармакологічної корекції підвищеного його рівня в плазмі крові, асоційованого з біомаркерами дисметаболізму.

Список літератури:

1. Жлоба А. А. Асимметричный диметиларгинин в качестве медиатора и маркера развития эндотелиальной дисфункции / А. А. Жлоба // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 119-127.
2. Національна стратегія профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні / За редакцією Р.В. Богатирьової та В.М. Коваленка. – К.: МОРІОН, 2012. – 120 с.
3. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» АМН України. – К., 2008. – 4-те вид. – 79 с.
4. Сиренко Ю. Н. Почечная денервация: соответствует ли действительность ожиданиям? / Ю. Н. Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 1 (27) – С. 1-6.
5. Сиренко Ю. М. Гіпертонічна хвороба / Ю. М. Сиренко. – К.: Здоров'я, 2009. – 240 с.
6. Bobrie G., Frank M., Azizi M. et al. Sequential nephron blockade versus sequential reninangiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study // J. Hypertens. – 2012. – P. 30.
7. Endothelial Function in Hypertension / eds.: D. Webb, P. Vallance. New York: Springer, 1997. – 154 p.
8. Endothelium, Nitric Oxide, and Atherosclerosis: From Basic Mechanisms to Clinical Implications / Julio A. Panza, Richard O. Cannon III. New York: Armonk, 1999. – 320 p.
9. Kaltenbach B., Id D., Franke J. C. et al. Renal artery stenosis after renal sympathetic denervation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – P. 60.
10. Medtronic. Randomized clinical trial data show Medtronic Symplicity™ renal denervation system continues to demonstrate significant blood pressure reduction in all treatment groups [press release], August 26, 2012. Режим доступа: http://www.medtronic.com/Newsroom/NewsReleaseDetails.do?itemId=1345824915465&lang=en_US Accessed December 31, 2012.
11. National Clinical Guideline Centre. Hypertension: the clinical management of primary hypertension in adults. Update of Clinical Guidelines 18 and 34. August 2011. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83274/pdf/TOC.pdf> Accessed December 31, 2012.
12. Vonend O., Antoch G., Rump L. C., Blondin D. Secondary rise in blood pressure after renal denervation // Lancet. – 2012. – P. 380.

Буряк В.В.

Запорожский государственный медицинский университет

РОЛЬ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ НАРУШЕНИЯ КОНТРОЛЯ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Аннотация

Статья посвящена изучению механизмов нарушения контроля уровня артериального давления и формирования резистентной артериальной гипертензии. Доказана патофизиологическая роль асимметричного диметиларгинина как биологического маркера эндотелиальной дисфункции и одного из основных нейрогуморальных факторов развития артериальной гипертензии. Проанализированы данные относительно возможностей фармакологической коррекции плазмового уровня асимметричного диметиларгинина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, асимметричный диметиларгинин, патофизиологические механизмы, фармакологическая коррекция.

Buriak V.V.

Zaporizhzhya State Medical University

ASIMMETRIC DIMETILARGININ ROLE IN PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS FORMATION OF BLOOD PRESSURE LEVEL CONTROL DISTURBANCE

Summary

This article is devoted to study of blood pressure level control disturbance mechanisms and resistant arterial hypertension formation. It's evidenced the asymmetric dimetilarginin role as endothelial disfunction biological marker and one of the basic neurohumoral factor which can lead to arterial hypertension. There are analyzed data about pharmacological correction opportunities of asymmetric dimetilarginin plasma level.

Keywords: arterial hypertension, endothelial disfunction, asymmetric dimetilarginin, pathophysiological mechanisms, pharmacological correction.