

Можливості використання L-аргініну в терапевтичній і неврологічній практиці

L-аргінін – одна з найуніверсальніших метаболічних амінокислот і водночас важливий компонент обмінних процесів в організмі. Ця амінокислота, що є попередником оксиду азоту (NO), також бере активну участь у транспортуванні та знешкодженні надлишкового NO в організмі. Враховуючи широкий спектр ефектів аргініну на функціонування різних систем, останнім часом серед лікарів-інтерністів зростає зацікавленість у призначенні препаратів L-аргініну для лікування різноманітних захворювань. Розглянемо основні області застосування L-аргініну та можливості метаболічної корекції.

L-аргінін у кардіологічній практиці

NO впливає на різноманітні фізіологічні процеси в організмі, які реалізуються на рівні серцево-судинної системи, ангиогенезу (Dong J.Y. et al., 2011), центральної нервової системи (ЦНС; Edvardson S. et al., 2010), прооксидантно-антиоксидантного балансу (Battini R. et al., 2011). NO в роботі ССС перш за все функціонує як вазодилатор й ендогенна антиатерогенна речовина. Відомо, що ендотеліальні клітини є основним джерелом продукції NO, який бере участь у регуляції судинного тону та ендотеліальних вазодилаторів (ацетилхоліну, брадикініну, гістаміну). Крім того, NO, який продукується ендотелієм, впливає на мікроциркуляцію, реологічні властивості крові, кількісний і якісний склад еритроцитів, що визначає в'язкість крові (Bianchi M.C. et al., 2007).

Важливо, що NO є потужним регулятором судинного тону та процесів мікроциркуляції (Sudar-Milovanovic E. et al., 2016). L-аргінін як один з основних донаторів NO забезпечує можливість цієї регуляції. Зрозуміло, що доведена дія на тонус судин – суттєвий аргумент щодо використання L-аргініну в лікуванні серцево-судинної патології, перш за все з метою отримання гіпотензивного ефекту. Але чому хворі на артеріальну гіпертензію (АГ) мають таку нестачу NO, що їй треба коригувати за допомогою донаторів? Відповідь дуже проста: NO продукується в усіх клітинах з L-аргініну за умови достатньої активності NO-синтетази, але за наявності АГ, цукрового діабету (ЦД), гіперхолестеринемії і запальних процесів судин відбувається порушення продукції NO. У нормі в ендотелії низькі рівні NO постійно вивільнюються для підтримання судин у стані дилатації і забезпечення неадгезивності ендотелію стосовно формених елементів крові. На тлі впливу різних факторів (механічних, інфекційних, обмінних, імунітетних, зумовлених саме АГ, ЦД чи атеросклерозом) здатність ендотеліальних клітин вивільняти NO й інші фактори релаксації зменшується, натомість продукція судинозвужувальних факторів зберігається або збільшується, тобто формується стан, відомий як ендотеліальна дисфункція.

З центрального реєстру контрольованих клінічних досліджень Кокранівської співпраці до аналізу ефективності L-аргініну в лікуванні АГ увійшли 11 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень за участю 387 пацієнтів. Показано, що порівняно з плацебо використання L-аргініну значно знижує систолічний (у середньому на 5,39 мм рт. ст.) і діастолічний (у середньому на 2,66 мм рт. ст.) артеріальний тиск. Низькі дози L-аргініну продемонстрували протекторний ефект при ішемії/реперфузії, меншу частоту періопераційних інфарктів міокарда (ІМ) та зменшення тривалості перебування

у відділенні інтенсивної терапії і стаціонарі (Dong J.Y. et al., 2011).

Більшість опублікованих експериментальних і клінічних досліджень переконливо доводять позитивний вплив L-аргініну на ендотелій в умовах дисфункції останнього, що очевидно, виходячи з механізму дії NO. A. Jablecka і співавт. (2004) обстежили пацієнтів (n=32) з атеросклеротичним ураженням периферичних артерій II і III стадії за Fontaine. Було встановлено істотне підвищення рівня NO і покращення загального антиоксидантного статусу у зв'язку з прийомом L-аргініну в дозі 2 або 4 г 3 рази на добу протягом 28 днів.

Позитивний вплив L-аргініну на діяльність серця був продемонстрований в експериментальному дослідженні на тваринах, результати якого опубліковано у квітні 2016 р. Оцінювався ефект L-аргініну при фізичному навантаженні й оксидативному стресі в щурів з ІМ. Для оцінки діяльності серця вимірювали ударний об'єм (УО), серцевий викид (СВ) та фракцію викиду (ФВ). Показники УО, СВ, ФВ значно збільшилися в групах, у яких гризуни отримували L-аргінін (Ranjbar K. et al., 2016).

Отже, показаннями до застосування L-аргініну в кардіологічній практиці є атеросклероз коронарних та периферичних судин, ішемічна хвороба серця (в тому числі стенокардія), відновний період після перенесеного ІМ; комплексне лікування АГ, кардіоміопатія, хронічна серцева недостатність, постемболічна легенева гіпертензія (ЛГ), діабетична ангіопатія.

Використання L-аргініну при захворюваннях нервової системи

Зниження синтезу NO, підвищений ризик утворення тромбів, порушення тонусу судин і хронічна ішемія зустрічаються й у неврологічних хворих. Узагалі, досить часто неврологічна патологія (особливо у хворих літнього віку) поєднується із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), ЦД, метаболічними порушеннями тощо. З огляду на те, що в основі подібного поєднання лежить так звана судинна коморбідність, стає очевидним, що при лікуванні неврологічних пацієнтів також доцільно використовувати властивості L-аргініну (Мурашко Н.К., 2014). Варто зазначити, що дія на ендотелій і судинний тонус є далеко не єдиною перевагою використання L-аргініну в неврологічній практиці, адже NO виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну активність. Ефект застосування L-аргініну щодо реактивності церебральних судин на CO₂ досліджений С. Zimmermann і R.L. Haberl (2003), які встановили істотне підвищення вазомоторної реактивності (з 42±8 до 52±14%) після інфузії 30 г L-аргініну у 22 пацієнтів з кардіоваскулярними факторами ризику і порушенням вазомоторної реактивності

(<50%) при відсутності екстра- або інтракраніальних стенозів. У дослідженні 2004 р. С. Zimmermann і співавт. зафіксували збільшення середньої швидкості кровотоку на 28±10% після інфузії 30 г L-аргініну в 55 пацієнтів (середній вік – 63±8,5 років) з кардіоваскулярними факторами ризику у порівнянні з 22±10% у групі контролю. При цьому в осіб з інсультом або транзиторною ішемічною атакою в анамнезі виявлено більш виражену відповідь на L-аргінін, ніж у пацієнтів без цереброваскулярних подій у минулому. Y. Toribe і співавт. (2007) при внутрішньовенному застосуванні L-аргініну (0,5 г/кг) через 5 год після початку епілептичного статусу в пацієнтки із синдромом MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes – мітохондріальна міопатія, енцефалопатія, лактатацидоз, інсультподібні епізоди) зафіксували зменшення вираженості патологічних енцефалографічних змін, скорочення тривалості епістатусу; також відзначалося швидке клінічне відновлення з меншим періодом госпіталізації. F. Moutaouakil і співавт. (2009) повідомляють про повне і швидке зникнення інсультподібних епізодів у дитини віком 12 років із синдромом MELAS після перорального застосування L-аргініну в дозі 0,4 мг/кг/добу.

Показання до застосування L-аргініну в неврологічній практиці – атеросклеротичні зміни судин головного мозку з ознаками гіпоксії (запаморочення, головний біль, шум у вухах, порушення мнестичних процесів); наслідки перенесеного порушення мозкового кровообігу і корекція когнітивних розладів (порушення мови, пам'яті, уваги, парези і паралічі).

L-аргінін у гепатологічній практиці

Для лікування хвороб печінки L-аргінін використовується з 1950-х років. Ця амінокислота посилює знешкодження аміаку в печінці, сприяє його перетворенню в сечовину, зв'язує токсичні іони амонію, які утворюються при катаболізмі білків у печінці. L-аргінін рекомендують використовувати для лікування гіперамоніємії (Мурашко Н.К., 2014).

L-аргінін виявляє гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній і мембраностабілізуючій активності, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах, знижуючи в'язкість зон білково-ліпідного контакту і підвищуючи активність цитохрому P450, який забезпечує детоксикаційну функцію печінки (Алмакаєва Л.Г., Літвінова Є.В., 2011). Тому його використовують при лікуванні гепатозів, гепатитів і цирозів печінки. Морфологічними дослідженнями доведено, що він значно знижує враженість жирової дистрофії гепатоцитів, некрозу, запалення і фіброзу печінки (Степанов Ю.М., Твердохліб І.В., Сіренко О.Ю., 2012).

Показаннями до застосування L-аргініну в гепатологічній практиці є гепатози, гепатити, цирози печінки, гіперамоніємія, гіперхолестеринемія, метаболічний алкалоз.

L-аргінін за наявності респіраторних порушень

Ще одним важливим науковим і практичним аспектом дії NO є його вплив на стан хворих із гіпоксією на тлі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Ефект впливу L-аргініну на показники кровотоку в здорових осіб і хворих на ХОЗЛ досліджено в роботі T.Q. Howes і співавт. (2005). Авторами доведено, що інфузія L-аргініну в дозі 20 г у 100 мл дистильованої води протягом 30 хв у здорових осіб сприяє посиленню швидкості току крові в середньому на 19,8%, а у хворих на ХОЗЛ – на 36,8%. L-аргінін зменшує прояви ЛГ, зумовленої гострою емболією, шляхом стимуляції механізмів синтезу оксиду азоту із залученням підвищеної активності металопротеїназ MMP-2 і MMP-9 у легенях. Дієюю є концентрація аргініну 0,5; 3 та 10 ммоль/л, при цьому зменшення ступеня ЛГ, за даними D.C. Souza-Costa і співавт. (2008), становило від 25 до 42%.

На фармацевтичному ринку сьогодні представлений досить широкий асортимент препаратів, до складу яких входить L-аргінін. На жаль, більшість із них мають сумнівне походження. Щодо препаратів L-аргініну дуже важливо, щоб вони містили достатню дозу діючої речовини та були зручними в застосуванні, у тому числі й на амбулаторному етапі. Саме таким вимогам відповідає ін'єкційна форма L-аргініну, представлена на ринку України препаратом Тівомакс® (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»). Тівомакс® є доступним лікарським засобом, якість препарату відповідає ціні та репутації виробника. Його випускають у розчині для ін'єкцій; 1 мл розчину містить L-аргініну гідрохлориду 42 мг. Препарат вводять внутрішньовенно крапельно, максимальна концентрація L-аргініну гідрохлориду в плазмі крові спостерігається через 20-30 хв від початку введення. Препарат проникає через плацентарний бар'єр, фільтрується в ниркових клубочках, однак практично повністю реабсорбується в ниркових канальцях. Тівомакс® може бути рекомендований у лікуванні ССЗ, неврологічної патології, метаболічних порушень, захворюваннях легень і печінки.

Що стосується способу застосування і рекомендованих добових доз, то препарат вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель на хвилину протягом перших 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель на хвилину. Добова доза препарату – 100 мл розчину. У разі тяжких порушень кровообігу в центральних і периферичних судинах, при виражених явищах інтоксикації, гіпоксії, астеничних станах дозу препарату можна збільшити до 200 мл на добу. У дітей до 12 років препарат використовують у дозі 5-10 мл/кг/добу.

Таким чином, L-аргінін (Тівомакс®) є потужним засобом, різноманіття клінічних ефектів якого дозволяє широко використовувати препарат у клінічній практиці. Результати численних досліджень, проведених останніми роками, свідчать про можливість ефективного та безпечно застосування L-аргініну як активного донатора NO при різній патології.

Підготувала Оксана Шимків



Тівомакс

АРГІНІНУ
ГІДРОХЛОРИД

-Дарниця



Якість підтверджена
сертифікатом GMP

L-АРГІНІН для ЗМІЦНЕННЯ Й ОНОВЛЕННЯ СУДИН!

- ◆ відновлює функцію ендотелію¹
- ◆ запобігає утворенню атеросклеротичних бляшок¹
- ◆ сучасна технологія виробництва забезпечує високий профіль безпеки інфузійного розчину^{1,2,*}



*при виготовленні колапсуючого поліпропіленового флакону застосовується сучасна технологія BSF1,2
ІХС – ішемічна хвороба серця, ХСН – хронічна серцева недостатність, АГ – артеріальна гіпертензія

ТІВОМАКС-ДАРНИЦЯ (TIVOMAX-DARNITSA). Розчин для інфузій. 1 мл розчину містить аргініну гідрохлориду – 42 мг

Показання. Атеросклероз судин серця, головного мозку, периферичних судин. Діабетична ангіопатія. ІХС. Стани після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу. ХСН. АГ. Гіперхолестеринемія. Хронічні обструктивні захворювання легень. Інтерстиціальна пневмонія. Ідіопатична легенева гіпертензія. Хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Гіпоксичні стани. Гострі та хронічні гепатити різної етіології. Астенічні стани в процесі реконвалесценції. Затримка розвитку плода. Преєклампсія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Алергічні реакції в анамнезі. Тяжкі порушення функції нирок, гіпохлоремічний ацидоз. Застосування калійзберігаючих діуретиків, спіронолактону. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно. Добова доза препарату – 100 мл розчину. Дозу препарату можна збільшити до 200 мл на добу. Для дітей до 12 років доза препарату становить 5-10 мл на 1 кг маси тіла на добу. Препарат застосовують дітям віком від 3 років. **Побічні реакції.** Гіпертермія, відчуття жару, ломота в тілі, біль у суглобах, сухість у роті, нудота, коливання артеріального тиску, головний біль. Зміни в місці введення: гіперемія, свербіж, блідість шкіри, аж до ціанозу та інші. **Упаковка.** По 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці; по 100 мл у флаконах. **Категорія відпуску.** За рецептом.

ІНФОРМАЦІЯ ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тівомакс-Дарниця. Р. П. МОЗ України № УА/13827/01/01. Наказ МОЗ України № 616 від 03.09.2014.

1. Березин А.Е. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку кардіоваскулярних захворювань: перспективи фармакологічної корекції донаторами оксида азота. – Укр. Мед. Часопис, 2015, 10 серпня (електронна публікація); www.umj.com.ua. 2. Чурсина Т.Я. и др. Самая могущественная аминокислота кардиологичи: реалии и перспективы использования L-аргинина для регуляции микроциркуляторного кровотока. – Therapia, № 5 (109) 2016.

UA.TIW.16.08.01

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця