

Частка осіб похилого віку (≥65 років) у світі щороку зростає на 5% (Jong N., 2000; Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation, 2002). Одним із наслідків старіння є поступова втрата м'язової маси, котра в молодому віці становить близько третини загальної маси тіла, та м'язової сили (на 5% щодаки після 40 років) (WHO, 2005; van Abellan Kan G., 2009; Fleg J., Lakatta E., 1988; Lindle R. et al., 1997). Стареча астения (СА) є найчастішим проявом погіршення стану пацієнтів літнього та старечого віку. СА зумовлює значне погіршення якості життя та різноманітні неспецифічні клінічні прояви, що можуть маскувати ознаки інших хвороб. Зважаючи на збільшення очікуваної тривалості життя у світі, вчасне виявлення й усунення СА набуває дедалі більшого значення. Утім, оскільки на діагностику СА та ведення пацієнтів із цим станом впливають індивідуальні фактори, клінічні обставини й умови надання медичної допомоги, універсальний підхід наразі відсутній (Travers J. et al., 2019; Apóstolo J. et al., 2017).

Питання СА та застосування біодобавок аргініну й бетаїну в таких пацієнтів, а також у разі інших порушень ми обговорили з провідними вітчизняними експертами – завідувачкою кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктором медичних наук, професором Оленою Мирославною Радченко та завідувачкою кафедри клінічної фармакології Харківського національного медичного університету, доктором медичних наук, професором Гріною Іванівною Князьковою.



О.М. Радченко

**Чи існують точні визначення та критерії СА?**

Досконале визначення СА на сьогодні відсутнє. Англомовний термін frailty, котрому приблизно відповідають поняття «ослабленість», «астения», може позначати фізіологічний стан уразливості внаслідок дисрегуляції численних фізіологічних систем, за якого функціональні можливості та стійкість до зовнішніх стресорів знижені, що супроводжується вищими показниками захворюваності, інвалідності та смертності (Clegg A. et al., 2013; Junius-Walker U. et al., 2018; Fried L. et al., 2001). Подібна ослабленість може супроводжувати низку захворювань, а також процес фізіологічного старіння (Macdonald S. et al., 2020). Визначення ослабленості (астенії), запропоновані різними авторами, значно різняться. Так, L. Fried і співавт. (2001) вважають критеріями цього синдрому виснаження, неясно з'ясовану втрату маси тіла, зменшення сили рукоустискання та швидкості ходьби, зниження фізичної активності. Отже, фізична ослабленість споріднена з поняттям саркопенії, що характеризує зменшення маси скелетних м'язів та/або погіршення їхньої функції (Cruz-Jentoft A. et al., 2019).

**У чому полягає клінічна важливість саркопенії?**

Термін «саркопенія» вперше було запропоновано в 1989 р. Ірвіном Розенбергом, який зауважив, що втрата незжиреної маси тіла є найдраматичнішим і найбільш функціонально значущим компонентом старіння (Rosenberg I., 1997). Структурні та функціональні зміни в м'язах за умови саркопенії ведуть до обмежень рухової функції, падінь, зростання захворюваності, зменшення адаптації до стресів і хвороб (Marcell T., 2003; Boirie Y., 2009). Також у міру зниження незжиреної маси тіла зростає інсулінорезистентність, зумовлюючи розвиток цукрового діабету (ЦД) 2 типу (DeFronzo R., Deviji T., 2009). Тому сприяння збільшенню м'язової маси є критично важливим не лише з огляду на функцію м'язів, а й для запобігання та/або лікування ЦД 2 типу (Maykish A., Sikalidis A., 2020).

**Чи існують немедикаментозні методи лікування СА?**

S. Macdonald і співавт. (2020) проаналізували 31 дослідження (n=4794), присвячене питанню СА, та дійшли висновку про доцільність фізичних навантажень, відповідного навчання та комплексної гериатричної оцінки стану пацієнтів. Певну ефективність також мали модифікація харчування (збільшення вмісту білка) та гормонозамісна терапія, насамперед у сполученні з підвищенням фізичної активності.

**Якими є цілі ведення пацієнтів із СА та, зокрема, із саркопенією?**

Основними цілями ведення таких хворих є відтермінування/попередження подальшої втрати м'язової маси, покращення стану опорно-рухової системи, підтримання імунітету, сприяння загоєнню ран. Деякі дослідження продемонстрували, що на кількісні та якісні показники м'язової системи позитивно впливає

застосування певних амінокислот (АК) (Hickson M., 2015). Однією з АК, здатних сповільнювати втрату м'язової тканини, є аргінін (Ogawa M. et al., 2019). L-форма цієї АК входить до числа 20 АК, які кодуються генетично та є основою синтезу білків і оксиду азоту (NO). Препарати аргініну також впливають на енергозабезпечення клітин печінки, мають виражений гіпоамонієвий ефект, стимулюють утилізацію алкоголю, чинять ендотеліопротекторну, судинорозширювальну й антигіпоксичну дію. Аргініновмісні біодобавки сприяють підвищенню незжиреної маси тіла, зростанню м'язової сили кінцівок і швидкості ходьби (Borsheim E. et al., 2008), саме тому вони доцільні для застосування, зокрема, при СА.

**При яких нозологічних станах, окрім СА, може застосовуватися L-аргінін?**

Серед показань до клінічного застосування аргініну – біль у грудній клітці, застійна серцева недостатність, еректильна дисфункція, погіршення пам'яті, артеріальна гіпертензія, ЦД, мігрень, еклампсія, гірська хвороба, безпліддя, рак грудної залози, анальні тріщини тощо (Rosenthal M. et al., 2016; Medline Plus, 2015).

**У яких дослідженнях вивчалася роль L-аргініну при серцево-судинних захворюваннях?**

P. Fontanive та співавт. (2009) показали, що застосування L-аргініну в пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду через 12 тиж дає змогу зменшити клас серцевої недостатності за NYHA з III до I-II у 77% пацієнтів групи лікування та лише у 20% учасників групи плацебо (p=0,03). Метааналіз 11 досліджень (n=387) виявив, що застосування аргініну (медіана дози – 9 г/добу, діапазон – 4-24 г/добу; медіана тривалості вживання – 4 тиж, діапазон – 2-24 тиж) зменшувало систолічний артеріальний тиск на 5,39 мм рт. ст., діастолічний – на 2,66 мм рт. ст. порівняно з плацебо (Dong J. et al., 2011).

**Чим може пояснюватися позитивний вплив аргініну при підвищеному артеріальному тиску?**

L-аргінін є ключовим субстратом для продукції судинного NO, зниження котрої може відігравати значну роль у розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) й інших кардіоваскулярних захворювань. При таких коморбідних станах, як хронічна хвороба нирок, ожиріння, ЦД, спостерігається зниження біодоступності NO та підвищення ризику розвитку АГ (Rajapakse N. et al., 2019). У багатьох дослідженнях було показано позитивний вплив L-аргініну на продукцію ендотеліального NO й ендотеліальну функцію (Gokse N., 2004).

**Чи доцільне призначення аргініну онкологічним хворим?**

У пацієнтів із солідними пухлинами, котрі підлягають хіміотерапії та променевому лікуванню, включення аргініновмісної біодобавки до раціону покращувало стан імунної системи, зменшувало кількість ускладнень у післяопераційному періоді (в разі виконання хірургічних втручань) і загальну гематологічну токсичність лікування (Chitapanarux I., 2016). Підґрунтям значених ефектів може бути властивість аргініну стимулювати вивільнення анаболічних гормонів, посилювати цитотоксичність природних кілерів і підвищувати проліферацію Т-клітин (Reynolds J. et al., 1988).

**Якими є подальші перспективи вивчення та застосування аргініну?**

Ця речовина має дуже широкий спектр властивостей, тому перспективи її застосування справді багатонадійні. Наприклад, у моделі атеросклерозу на щурах було продемонстровано, що L-аргінін сприяє зменшенню гіперплазії інтими, сповільнює дозрівання атеросклеротичних бляшок, запобігає апоптозу ендотеліальних клітин. Автори порівнюють дію L-аргініну з ефектами симвастатину, проте зауважують, що першому властива менша кількість побічних явищ, оскільки L-аргінін є природним учасником обміну речовин (Zhang H. et al., 2020).

Експериментальне дослідження D. Dong і співавт. (2020) продемонструвало, що L-аргінін чинить антидепресивну дію в моделі стрес-індукованої депресії на щурах. Підтвердженням цього ефекту служили зменшення рівня сироваткового кортизолу та зростання локомоторної активності, вмісту моноамінів у сироватці крові й експресії мозкового нейротрофічного фактора в тканинах мозку.

**Який вплив на СА може чинити бетаїн?**

Ще в 1952 р. було показано, що бетаїн сприяє збільшенню м'язової сили в пацієнтів із поліомієлітом (Borsook M. et al.). У сучасних клінічних дослідженнях бетаїн також підвищував силові показники (Lee E. et al., 2010; Pryor J. et al., 2012) і сприяв зменшенню вмісту жирової тканини (Cholewa J. et al., 2013). Однак позитивний вплив бетаїну не обмежується масою тіла та станом м'язів: експериментальне дослідження на мишах показало, що нестача бетаїну призводила до молекулярних змін у мозку, водночас застосування добавок бетаїну забезпечувало покращення когнітивних властивостей і нормалізацію роботи антиоксидантних систем організму (Ohnishi T. et al., 2019).

Додавання бетаїну (20 г/добу впродовж 1 року) забезпечувало достовірне біохімічне та гістологічне покращення в пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (Abdelmalek M. et al., 2001). Це свідчить про гепатопротекторну роль згаданого сполуки, що особливо важливо для пацієнтів похилого віку, печінка котрих часто перевантажена внаслідок прийому значної кількості препаратів.

**Яка роль бетаїну при гіпергомоцистемії?**

Гіпергомоцистемія в наш час вважається додатковим незалежним чинником кардіо- та цереброваскулярного ризику (Malinowska A., Chmurzynska A., 2009; Skovierova H. et al., 2016). Однією з можливостей її усунення є застосування добавок бетаїну, передусім у пацієнтів із генетичними дефектами метаболізму гомоцистеїну, котрі не відповідають на лікування вітамінами групи В (Olthof M. et al., 2005). Метааналіз M. McRae (2013) показав, що добавка бетаїну (4-6 г/добу) достовірно зменшувала плазмову концентрацію гомоцистеїну в здорових дорослих (на 11,8% від вихідного рівня).

**Чи можна призначити пацієнтам із СА комплексні біодобавки аргініну та бетаїну?**

Так, за наявності СА призначення цих засобів є доцільним, оскільки аргініну та бетаїну властива низка ефектів, як-от анаболічний, гепато-, кардіо- та нейропротекторний, імуномодуляторний, протиастенічний.

# Застосування аргініну та бетаїну при старечій астенії й інших патологічних станах



І.І. Князькова

**Якими є хімічна природа аргініну й основні джерела надходження?**

Аргінін – напівзамінна АК, основними харчовими джерелами котрої є м'ясо та горіхи (McRae M., 2016). Переважно аргінін надходить до організму з продуктами харчування; на частку ендогенного синтезу de novo з проліну, глутамату та глутаміну припадає лише 5-15% плазмового вмісту аргініну (Synober L., 2002).

**Охарактеризуйте, будь ласка, фармакокінетику аргініну.**

На жаль, дані з цього питання досить обмежені, але дослідження за участю здорових добровольців показали, що біодоступність зазначеної сполуки при пероральному прийомі досить варіабельна та становить 5-50% (Tangphao O. et al., 1999). В іншому дослідженні цей показник дорівнював 68% (Bode-Boger S. et al., 1998). Близько 40% ужитого перорально L-аргініну метаболізується аргіназою при першому проходженні через печінку, а ще 15% цієї речовини, що надійшла в системний кровообіг, метаболізується печінкою (O'Sullivan D. et al., 1998).

**Як саме реалізується сприятливий вплив аргініну на серцево-судинну систему?**

L-аргінін є попередником NO й учасником низки сигнальних шляхів (Schwedhelm E. et al., 2008). NO є надзвичайно важливою сигнальною молекулою, котра бере участь у регуляції скоротливості міокарда та дилатації кровоносних судин (Van Faassen E. et al., 2009; Ignarro L. et al., 1987; Palmer R. et al., 1988). NO синтезується ендогенно з аргініну за допомогою 3 ізоформ NO-синтази: ендотеліальної, нейрональної й індукційної. Косубстратами реакції виступають кисень і нікотинамід-аденін-динуклеотидфосфат (НАДФ). Логічно, що збільшення концентрації аргініну фармакологічним шляхом здатне покращити ендотеліальну релаксацію судин унаслідок збільшення доступності субстрату утворення NO. У дослідженнях продемонстровано, що добавки аргініну поліпшують ендотеліальну функцію (El-Kirsh A. et al., 2011; Morita M. et al., 2014). Крім того, метааналіз A. Hadi та співавт. (2019) показав, що застосування L-аргініну забезпечує зниження рівня тригліцеридів у середньому на 7,04 мг/дл.

**Чи має аргінін інші сприятливі ефекти?**

Безумовно. Показано, що аргінін здатен стимулювати вивільнення соматотропіну (Kanaley J., 2008; Forbes S., 2014), який сприяє росту та гіпертрофії м'язів (Campbell B. et al., 2006; Borsheim E. et al., 2008; Tang J. et al., 2011).

**Розкажіть про хімічну природу й основні функції бетаїну.**

Бетаїн (триметилглїцин) – це четвертинна четвертинна амонієва сполука. Бетаїн є продуктом катаболізму холіну, він виступає внутрішньоклітинним органічним осмолітом і донором метильних груп для реметильовання гомоцистеїну до метіоніну. Застосування добавок бетаїну сприяє зменшенню вмісту гомоцистеїну, що стало підґрунтям для їх застосування в лікуванні генетичних дефектів фолатозалежного реметильовання впродовж понад 40 років (Schwahn B. et al., 2003; Wendel U., Bremer H., 1984). Цікаво, що речовини, котрі виступають донорами метильних груп, у т. ч. бетаїн, мають потенціал стимулювати синтез сірководню в мозку, запобігаючи розвитку хвороби Альцгеймера (McCarty M. et al., 2019).

**З яких джерел людина отримує бетаїн?**

Основними харчовими джерелами бетаїну є пшеничні висівки (1330 мг / 100 г), шпинат (600 мг / 100 г), буряк (250 мг / 100 г), морепродукти (218 мг / 100 г), пшеничний хліб (200 мг / 100 г) (Zeisel S. et al., 2003). Середній рівень вживання бетаїну з їжею у дорослих становить 100-400 мг (Meyer K., Shea J., 2017). Бетаїн також утворюється шляхом окиснення холіну в печінці та нирках (Wiedeman A. et al., 2018). Сироватковий рівень бетаїну в здорових осіб варіює від 20 до 70 ммоль/л (Lever M., Slow S., 2010).

**Чим особлива фармакокінетика бетаїну?**

Усмоктування бетаїну є надзвичайно швидким: половина прийнятої пероральної дози всмоктується вже через 17 хв після вживання. Рівень цієї сполуки в плазмі крові досягає максимуму через 40-60 хв (Schwahn B. et al., 2003). При пероральному прийомі бетаїн вільно фільтрується в нирках, реабсорбується та накопичується в тканинах як органічний осмоліт або катаболічне джерело метильних груп (Zhao G. et al., 2018).

**Які ефекти реалізує бетаїн?**

Серед сприятливих ефектів бетаїну – запобігання виникненню злоякісних пухлин (Sun S. et al., 2016; Youn J. et al., 2019), покращення функції печінки (Day C., Kempson S., 2016), зменшення сироваткового рівня гомоцистеїну (McRae M., 2013), протидія хронічному запаленню (Zhao G. et al., 2018), зниження вмісту жирової тканини (Cholewa J. et al., 2018).

Механізмами дії бетаїну є покращення ліполізу та зменшення ліпогенезу, підвищення мітохондріальної активності гепатоцитів й адипоцитів, зменшення рівня гомоцистеїну, сприяння синтезу білка, стимуляція вивільнення соматотропіну й інсуліноподібного фактора росту (Gao X. et al., 2019). Повідомлялося також, що добавки бетаїну здатні підвищувати вміст NO майже втричі (Iqbal O. et al., 2006).

**ДОВІДКА «ЗУ»**

На фармацевтичному ринку України аргінін і бетаїн представлені в складі біологічно активної добавки Гепаргін (ПАТ «Фармак», Україна). Один флакон Гепаргіну містить 1000 мг аргініну цитрату, 500 мг бетаїну гідрохлориду та 500 мг бетаїну. Гепаргін може бути рекомендований як кардіопротекторний засіб у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби; як нейропротекторний засіб у комплексній терапії порушень мозкового кровообігу з ознаками гіпоксії (запаморочення, головний біль, шум у вухах); як засіб для підвищення апетиту в дітей і дорослих; як імуностимуляторний засіб; як гепатопротекторний засіб при вірусних гепатитах, гепатозах, стеатозах, неалкогольному стеатогепатиті, цирозах, печінковій енцефалопатії; як протиастенічний і детоксикаційний засіб.

Підготувала Лариса Стрільчук

# Гепаргін

джерело амінокислот

## АРГІНІНУ ТА БЕТАЇНУ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ\*



- ✓ Позитивно впливає на печінкову гемодинаміку <sup>1</sup>
- ✓ Має ліпотропні властивості <sup>1</sup>
- ✓ Збільшує детоксикаційні можливості печінки <sup>1\*</sup>
- ✓ Покращує енергозабезпечення гепатоцитів <sup>1</sup>



\*-Листок-вкладення до дієтичної добавки Гепаргін.

<sup>1</sup>- Н.В. Харченко, д-р мед, наук, Г.А. Анохіна, «Корекція метаболічних та гемодинамічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки», Терapia, 2017р.

Не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки.

УКР/ПРОМО/02/2018/ГЕП/ПБ/002.

Виробник: ПАТ "Фармак", вул. Фрунзе, 63, Київ, 04080, Україна.

Додаткова інформація за тел. +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua

як додаткове джерело аргініну та бетаїну з метою підтримки нормальної функції гепатобілярної системи та загального зміцнення організму