

УДК 577.112.34:547.495.9:615.272.6

О. М. БАРНА¹, В. О. СІРИК¹, О. В. ГДИРЯ²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна/

L-аргінін: нові можливості застосування

Резюме

Ендотеліальна дисфункція є однією з патогенетичних причин розвитку серцево-судинних захворювань, однак на цьому її роль не закінчується, адже ендотелій розповсюджений по всьому організму, тому патологічні зміни можуть виникати і в інших органах та системах. До методів терапевтичного впливу при порушенні вивільнення оксиду азоту внаслідок ендотеліальної дисфункції належить використання препаратів амінокислоти L-аргініну, який є природним попередником цієї амінокислоти. До клінічних ефектів L-аргініну належать нормалізація вивільнення та підвищення біодоступності оксиду азоту, запобігання адгезії клітин крові, антиоксидантний вплив, антиатеросклеротична дія тощо. Застосування препаратів, які містять L-аргінін, доцільне при серцево-судинних захворюваннях (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія), при клімактеричному синдромі у жінок та еректильній дисфункції у чоловіків, для покращення функції центральної нервової системи, при психоемоційному стресі, астенії тощо. L-аргінін у складі препарату Валаргін має високий профіль безпеки, зручну форму застосування та доведену клінічними дослідженнями ефективність.

Ключові слова: L-аргінін, ефективність, ендотелій, оксид азоту

Ішемічна хвороба серця та артеріальна гіпертензія значно поширені у всьому світі. За даними ВООЗ, серед 56,4 млн випадків смерті в 2015 році майже в 15 млн випадків причиною стала ІХС. Така тенденція зберігається впродовж останніх 15 років. На жаль, наша країна не виняток, швидше навпаки, адже низький рівень економічного розвитку сприяє збільшенню захворюваності на серцево-судинну патологію. ВООЗ наголошує, що 75 % смертей від серцево-судинних захворювань трапляються в країнах з низьким або середнім рівнем доходів, тому профілактика їх розвитку та виникнення є одним з найголовніших завдань сучасної медичної науки. Особливої уваги потребує поєднання хвороб серця та судин із захворюваннями інших систем організму: ендокринної, нервової тощо. Цікавим та перспективним напрямком у цьому питанні є медикаментозний вплив на обмін амінокислот, адже саме з деякими з них пов'язують схильність до розвитку патологічної вазоконстрикції і, як наслідок, ішемічної хвороби серця та інших захворювань.

У цьому ракурсі дуже активно вивчають фізіологічні властивості амінокислоти аргініну, яка є незамінною та синтезується ендогенно. Вона є попередником для синтезу білків та інших молекул, які виконують важливі функції в біохімічних процесах клітин організму. Аргінін в організмі людини може виявлятися у вигляді L- та D-аргініну, однак терапевтичні функції пов'язують саме із L-енантіомером цієї амінокислоти, яка потрапляє в організм з їжею. Метаболізм аргініну після його вживання з їжею виглядає так: L-аргінін всмоктується в тонкому кишечнику та транспортується в печінку, де відбувається його утилізація в складі орнітинового циклу. Та частина амінокислоти, яка не метаболізувалася в печінці, бере участь у надважливому процесі синтезу оксиду азоту.

Цікаво, що такий терапевтичний ефект аргініну залежить від його концентрації в плазмі крові.

Роль оксиду азоту в організмі

Вплив оксиду азоту на органи та системи складно переоцінити, адже, впливаючи на тонус судин, він бере участь у найважливіших фізіологічних процесах. Варто відзначити наступні його ефекти, відповідно до систем організму, на які він впливає:

- Серцево-судинна система: релаксація кровоносних судин головного мозку, сітківки, легень, нирок, кишечника, міокарда;
- Дихальна система, ШКТ, органи малого таза: релаксація м'язових клітин трахеї, шлунка, кишечника, матки, сечового міхура;
- ЦНС та периферійна нервова система: участь у процесах формування пам'яті, больової чутливості, зорового аналізу;
- Ендокринна система: регуляція синтезу та вивільнення гормонів (інсуліну, гормонів щитоподібної та паращитоподібних залоз, пролактину, гормонів надниркових залоз, статевих гормонів);
- Система згортання крові: вплив на активність тромбоцитів;
- Імунна система: участь в протипухлинному захисті, неспецифічній цитотоксичності тощо.

Найголовнішим фізіологічним ефектом оксиду азоту є вазодилатація, яка забезпечує регулювання діаметра судин відповідно до потреб тканини. Окрім цього, він запобігає розвитку клітин ендотелію проатерогенного типу й гладеньких міоцитів стінки

судин, зменшує адгезію лейкоцитів і їх переміщення в субендотеліальний простір, запобігає апоптозу тощо.

Оксид азоту утворюється в ендотелії, який являє собою внутрішню поверхню судин і знаходиться майже у всіх органах та системах організму. Продукція оксиду азоту відбувається в усіх ендотеліальних клітинах, незалежно від того, в якій судині вони знаходяться. У фізіологічних умовах оксид азоту постійно вивільняється у невеликих концентраціях, забезпечуючи баланс вазодилатації та вазоконстрикції. Якщо на судину діє ушкоджувальний фактор, то здатність ендотелію до продукування оксиду азоту зменшується, що призводить до ендотеліальної дисфункції. Оскільки ендотелій міститься в усіх судинах організму, ендотеліальна дисфункція здатна порушувати роботу будь-якого органа чи системи. Найчастіше це стосується серцево-судинної системи, однак має місце і при патології уrogenітального тракту, нирок тощо.

При наявності ендотеліальної дисфункції терапевтичним заходом може бути вплив на ендотелійзалежну вазодилатацію шляхом посилення вивільнення оксиду азоту або покращення його біодоступності. В цьому випадку варто згадати біохімічний процес синтезу оксиду азоту: він утворюється з L-аргініну за допомогою ферменту NO-синтази. Саме тому перспективним методом впливу на стінку судини за умови порушення ендотеліальної функції є застосування природного попередника оксиду азоту – L-аргініну.

Аргінін чинить низку фізіологічних ефектів на організм, його дія не обмежується одним органом або системою, тому застосування препаратів аргініну доцільне як при лікуванні серцево-судинних захворювань, так і в інших галузях медицини.

Одним із основних доведених ефектів аргініну є його здатність запобігати атеросклерозу, прогресуванню атеросклеротичного процесу. Така його дія обумовлена наступними механізмами:

- Антиоксидантна дія – зниження продукції вільних радикалів та їх накопичення;
- Пригнічення вивільнення асиметричного диметиларгініну (ADMA) – найважливішого блокатора NO-синтази;
- Запобігання продукції факторів адгезії (зменшення адгезії лейкоцитів та тромбоцитів до ендотелію);
- Пригнічення синтезу ендотеліну I, який виконує роль вазоконстриктора.

Дослідження ефективності застосування аргініну в різних галузях медицини

Зважаючи на основні терапевтичні властивості аргініну, зацікавленість дослідників викликає його застосування при лікуванні захворювань різних органів та систем.

Аргінін давно з успіхом використовують у кардіології при лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця в її різних варіантах. Така популярність обумовлена результатами низки клінічних досліджень, у яких підтверджена ефективність застосування аргініну для нормалізації стану ендотелію та вивільнення оксиду азоту. У дослідженні, результати якого були представлені в 2014 році (L-Arginine and its metabolites in kidney and cardiovascular disease), відзначено вирішальну роль аргініну у впливі на стан

ендотелію та доведено його ефективність для профілактики серцево-судинних захворювань. Creager M. A., Gallagher S. J., Girerd X. J., Coleman S. M., Dzau V. J., Cooke J. P. вивчали вплив аргініну на стан ендотелію судин у хворих з гіперхолестеринемією. Було виявлено, що L-аргінін, на відміну від D-аргініну, у пацієнтів із лабораторно підтвердженим порушенням обміну ліпідів сприяє вазодилатації та покращенню стану серцево-судинної системи. У 2003 році було проведено проспективне подвійне сліпе рандомізоване дослідження (Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years Stefanie M Bode-Böger, Jochen Muke, Andrzej Surdacki), яке мало на меті вивчення впливу аргініну на стан судинної стінки у здорових пацієнтів, старших 70 років. Виявлено, що у людей похилого віку має місце прогресування ендотеліальної дисфункції, що, у поєднанні з іншими факторами ризику, може бути причиною розвитку тяжких серцево-судинних захворювань. При застосуванні у таких пацієнтів оральної форми L-аргініну стан стінки судин значно покращувався, порівняно з групою плацебо, отже, така терапія може бути рекомендована здоровим пацієнтам віком понад 70 років з метою профілактики розвитку хвороб серця та судин. До аналогічного висновку дійшли лікарі, які проводили подібне дослідження у здорових людей молодшого віку ($20,85 \pm 4,29$ років). У цьому дослідженні вивчали вплив аргініну на фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань – ліпідний профіль, рівень цукру крові, показники артеріального тиску (Naseh Pahlavani, Mostafa Jafari, Masoud Rezaei, Hamid Rasad). Було виявлено, що в групі пацієнтів, які отримували лікування аргініном, значно зменшилися показники глюкози крові, тригліцеридів, загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, на відміну від групи плацебо, де відсутніх змін наведених показників не спостерігали. Таким чином, аргінін позитивно впливає не лише на стан ендотелію, а й має відчутний вплив на фактори ризику, які провокують розвиток ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії та інших захворювань. У схемах лікування хворих на гострий інфаркт міокарда також використовують аргінін, оскільки він покращує прогноз та пришвидшує одужання. В одноцентровому подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ARAMI (B. Vednarz, T. Jaha-Chamies, P. Maciejew), в якому взяли участь 792 пацієнти, вивчали безпечність та ефективність лікування L-аргініном пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. Виявлено, що при лікуванні таких хворих аргініном в дозі 3 г тричі на добу у них не було зафіксовано несприятливих серцево-судинних подій (серцево-судинна смерть, успішна реанімація, реінфаркт, набряк легень або рання післяінфарктна стенокардія).

При артеріальній гіпертензії аргінін вдало комбінується зі стандартною гіпотензивною терапією, приводячи до додаткового зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску. При вивченні клінічного ефекту аргініну під час лікування рефрактерної до еналаприлу та гідрохлортіазиду артеріальної гіпертензії Pallosi A., Fragasso G., Piatti P. et al. відзначили хороші результати зниження артеріального тиску при добовій дозі аргініну 6 г. В іншому дослідженні антигіпертензивного ефекту L-аргініну в дозі 12 г на добу (West S. G., Likos-Krick A., Brown P., Mariotti F. O.) у пацієнтів виявлено зменшення серцевого викиду на 0,4 л/хв, діастоліч-

ного артеріального тиску на 1,9 мм рт. ст. та рівня гомоцистеїну в плазмі на 2,0 мкмоль/л. На сьогодні триває низка клінічних досліджень з вивчення впливу аргініну на артеріальний тиск.

Використання аргініну може бути доцільним також у судинній хірургії, зокрема при атеросклеротичних ураженнях судин нижніх кінцівок. У 2013 році були опубліковані результати дослідження ефективності L-аргініну у лікуванні атеросклерозу судин нижніх кінцівок та профілактиці повторного стенозу судин після хірургічної реконструкції (Калінін Р. Е., Сучков І. А. та ін.). У дослідженні взяли участь 53 пацієнти з облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок, які були рандомізовані на дві групи: перша – після консервативного лікування (n 29), друга – після реконструктивних операцій на судинах нижніх кінцівок (n 24). У обох групах до традиційного лікування додавали L-аргінін у дозі 500 мг двічі на добу впродовж 1 місяця. В результаті дослідження було виявлено, що у всіх хворих на облітеруючий атеросклероз судин мав місце дефіцит оксиду азоту. Однак у хворих другої групи через 1 місяць лікування L-аргініном було відзначено рівень оксиду азоту, який дорівнював 317,7% від такого рівня до операції. Також в обох групах на фоні лікування відчутно знизився показник С-реактивного білка в плазмі крові, що свідчило про зменшення процесів запалення. При порівнянні результатів ультразвукового сканування зон анастомозів (через 6 місяців лікування) другої групи хворих та контрольної групи (n 47), яку склали 47 пацієнтів, котрі не отримували ендотеліотропну терапію, та у котрих проводили реконструктивну операцію на артеріях нижніх кінцівок, виявлено, що прогресування атеросклерозу спостерігалось у 21 (44.7%) пацієнта контрольної групи, та у 3 хворих (12.5%) з групи, яка отримувала лікування L-аргініном. Як висновок цього дослідження, можна сказати, що лікування L-аргініном позитивно впливає на функціональний стан ендотелію, підвищуючи рівень оксиду азоту. Окрім цього присутній ефект зниження розвитку гіперплазії неоінтими та рестенозу зони реконструкції.

У гінекологічній практиці аргінін використовують при лікуванні клімактеричного синдрому, особливо в поєднанні з серцево-судинною патологією. Було проведено дослідження, в якому вивчали вплив L-аргініну на мікроциркуляцію судин у жінок із клінічними проявами клімактеричного синдрому та ефективність застосування пероральних форм цього препарату в його лікуванні. В дослідженні взяли участь 30 жінок віком 40–50 років, які мали клінічні прояви клімактеричного синдрому легкого або середнього ступеня. В групу контролю включили жінок такого ж віку без проявів клімактеричного синдрому (n=32). Контроль за станом мікроциркуляторного русла здійснювали за допомогою проби з «реактивною гіперемією», з оцінкою ендотеліозалежної вазодилатації до та після оклюзійної проби, шляхом доплерометрії по плечовій артерії за допомогою вимірювання діаметра артерії в стані спокою та після 3-хвилинного стиснення судин плеча манжеткою. Окрім цього, для оцінки стану судин мікроциркуляторного русла було застосовано метод лазерної доплерівської флуометрії (ЛДФ). Під час дослідження виявили, що здатність мікросудин до адекватної реакції на несприятливі чинники та збереження механізмів регуляції мікроциркуляторного русла зберігається у менш ніж половини жінок з клімактеричними проявами. Тобто, у більшості жінок з клімактеричним син-

дромом, імовірно, розвивається ендотеліальна дисфункція, що, на фоні гіпоестрогенемії, збільшує ризик виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи. При проведенні дослідження використовували сучасний препарат аргініну – Валаргін, у пероральній формі застосування. Виявлено, що після лікування, порівняно з контрольною групою, достовірно покращилися показники загального рівня мікроциркуляції, амплітуди коливань кровотоку, обумовлених активністю ендотеліоцитів, резерву капілярного кровотоку. Окрім цього, після лікування Валаргіном відмічали зменшення клімактеричних проявів та покращення загального самопочуття пацієнток. Таким чином, аргінін, при застосуванні в пероральній формі, сприяє зменшенню ендотеліальної дисфункції та запобігає розвитку кардіоваскулярної патології у пацієнток із клімактеричним синдромом.

Аргінін також ефективний при застосуванні у пацієнтів з еректильною дисфункцією, адже, згідно з результатами проведених досліджень, він позитивно впливає на стан простати. У подвійному плацебо-контрольованому дослідженні (Chen J., Wollman Y., Chernichovsky T., Iaina A., Sofer M., Matzkin H., 1999) було виявлено, що пероральний прийом аргініну з метою лікування еректильної дисфункції впродовж 6 тижнів виявився високоефективним.

У іншому подвійному плацебо-контрольованому дослідженні (Neuzillet Y., Hupertan V., Cour F., Botto H., Lebre T.), в якому використовували аргінін у комбінації з аденозинмонофосфатом, була показана висока ефективність призначеної терапії, порівняно з групою плацебо, при лікуванні еректильної дисфункції.

Валаргін – сучасний L-аргінін з доведеною ефективністю

Серед препаратів аргініну, які використовують у сучасній медицині, на довіру лікарів заслуговує препарат Валаргін («Валартин Фарма»). До його переваг належать наступні:

- Вміст L-аргініну в одній таблетці 3000 мг (найвища доза серед аналогів);
- Необхідність прийому лише 1 раз на добу, що забезпечує високий комплаєнс;
- Зручна форма випуску – у вигляді шипучих таблеток;
- До складу таблеток входить лише вільний аргінін, на відміну від аналогів, які містять солі;
- Оптимальне співвідношення ціна / якість;
- Країна – виробник: Німеччина.

При необхідності призначення аргініну з метою покращення стану судинної стінки рекомендують використовувати сучасний препарат L-аргініну – Валаргін. Зручне дозування та максимальна концентрація діючої речовини забезпечують ефективну терапевтичну дію.

Висновки

Завдяки фізіологічним ефектам амінокислоти Аргінін, значного поширення набуло застосування препаратів, які містять L-аргінін. Терапевтична дія аргініну переважно пов'язана із тим, що він є попередником оксиду азоту, який відіграє важливу роль у функ-

ціонуванні всіх органів та систем, особливо серцево-судинної, нервової, імунної. Він має здатність пригнічувати адгезію моноклеарів, агрегацію тромбоцитів, проліферацію гладкої мускулатури судин та накопичення вільних радикалів. Оксид азоту також забезпечує адаптацію судин до підвищених метаболічних потреб. Завдяки тому, що аргінін є попередником оксиду азоту, його лікувальний ефект може бути корисний при наступних ста-

нах: ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, дисциркуляторна енцефалопатія, клімактеричні розлади тощо.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури знаходиться в редакції

Резюме

L-аргінин: новые возможности применения

О. Н. Барна¹, В. О. Сирик¹, О. В. Гдыря²

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

²Львовский медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

Эндотелиальная дисфункция является одной из патогенетических причин развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако на этом ее роль не заканчивается, ведь эндотелий распространен по всему организму, поэтому патологические изменения могут возникать и в других органах и системах. К методам терапевтического воздействия при нарушении высвобождения оксида азота в результате эндотелиальной дисфункции относится использование препаратов аминокислоты L-аргинина, который является естественным предшественником этой аминокислоты. К клиническим эффектам L-аргинина принадлежат нормализация высвобождения и повышение биодоступности оксида азота, предотвращение адгезии клеток крови, антиоксидантное влияние, антиатеросклеротическое действие и тому подобное. Применение препаратов, содержащих L-аргинин, целесообразно при сердечно-сосудистых заболеваниях (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия), при климактерическом синдроме у женщин и эректильной дисфункции у мужчин, для улучшения функции центральной нервной системы, при психоэмоциональном стрессе, астении и прочее. L-аргинин в составе препарата Валаргин имеет высокий профиль безопасности, удобную форму применения и доказанную клиническими исследованиями эффективность.

Ключевые слова: L-аргинин, эффективность, эндотелий, оксид азота

Summary

L-arginine: new possibilities of application

O. M. Barna¹, V. O. Sirik¹, O. V. Hdyria²

¹O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

As you know, endothelial dysfunction is one of the pathogenetic causes of cardiovascular disease, but its role does not end there, because the endothelium is spread throughout the body, and therefore pathological changes can occur in other organs and systems. Among the methods of therapeutic effect in violation of the release of nitric oxide due to endothelial dysfunction, the preparations of the amino acid L-arginine, which is the natural precursor of this amino acid, is used. Among the clinical effects of L-arginine, it is possible to cite: normalization of release and increase of bioavailability of nitric oxide, prevention of blood cell adhesion, antioxidant effect, antiatherosclerotic action, and others. The use of drugs containing L-Arginine is expedient for cardiovascular diseases (coronary heart disease, arterial hypertension), menopausal syndrome in women and erectile dysfunction in men, improvement of central nervous system function, psychoemotional stress, asthenia, etc. L-Arginine, as part of the Valargin drug, has a high safety profile, a convenient form of application and an efficiency proven by clinical studies.

Key words: L-arginine, efficiency, endothelium, nitric oxide