

УДК 615.035.1

П.С. ЗАГОРОДНА¹, к. мед. н.; А.В. ГРОМОВИЧ¹, М.О. ОДИНЕЦЬ²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ;²ВГО «Асоціація превентивної та антиейджинг медицини», Київ/

Кардіопротекція завдяки біологічним ефектам L-аргініну – місце комбінованих препаратів

Резюме

Серцево-судинні захворювання вимагають комплексного підходу до лікування. До схем терапії лікарі додатково включають препарати, які мають на меті забезпечити адекватний метаболізм у серцевому м'язі, збалансувати тонус судин та налагодити постачання поживних речовин. Одним із таких препаратів є метаболічний цитокардіопротектор Кардіоаргінін Здоров'я®, який зарекомендував себе як універсальний якісний засіб для лікування хронічної серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, порушень серцевого ритму та інших хвороб серця і судин. Дію препарату забезпечують його основні компоненти, які дозволяють впливати на декілька патогенетичних ланок розвитку хвороби. L-аргінін як основний компонент Кардіоаргініну діє як кардіопротектор та вазодилатор, а також має низку додаткових ефектів, зокрема гіпотензивний. Калій та магній вдало поєднуються з L-аргініном, впливаючи на нормалізацію серцевого ритму, ліквідують дефіцит іонів і працюють як антигіпосксанти. Маючи широку доказову базу, Кардіоаргінін рекомендований для використання в комплексній терапії серцево-судинних патологій.

Ключові слова: L-аргінін, кардіопротектор, метаболізм

В сучасних українських реаліях серцево-судинні захворювання все ще посідають перше місце серед причин смертності громадян. За роки незалежності, на жаль, захворюваність на хвороби кровообігу в нашій країні збільшилася внаслідок низького рівня обізнаності населення щодо факторів ризику, неналежного способу життя пацієнтів, стану екології та інших причин. З метою покращення ситуації лікарі все більше звертають увагу на профілактику захворювань, а також на комплексний підхід до лікування, враховуючи етіопатогенез конкретної хвороби.

Біологічна роль аргініну в організмі людини

L-аргінін – умовно незамінна амінокислота, яка була виділена ще у 1886 році вченими E. Schulze та E. Steiger. В організмі людини він синтезується з цитруліну (рідше – орнітину та проліну), який продукується клітинами слизової оболонки тонкого кишківника. Перетворення цитруліну на аргінін відбувається в нирках в межах циклу сечової кислоти. Добовий рівень споживання L-аргініну становить близько 5,4 г – зазвичай тієї кількості амінокислоти, синтезованої клітинами організму, якої вистачає на покриття фізіологічних потреб тканин та органів. Однак у певних умовах (стрес, хвороба тощо) ендогенні запаси аргініну стають недостатніми, і виникає потреба його додаткового надходження в організм екзогенним шляхом – з їжею та у складі лікарських засобів.

Аргінін вважається дуже корисною амінокислотою, оскільки бере участь у синтезі білків та багатьох біологічно важливих молекул, є їх необхідним попередником. Проте однією з най-

головніших функцій аргініну є здатність бути субстратом для синтезу оксиду азоту (1).

Він утворюється з L-аргініну під впливом ферментів NO-синтаз (NOS). На сьогодні відомо декілька ізоформ NOS: нейрональна, індукцибельна та ендотеліальна.

Аргінін бере участь у процесах метаболізму: активує вуглеводний та ліпідний обмін. Відома його роль у зменшенні жирової тканини та навпаки – збільшенні м'язової. L-аргінін особливо впливає на серцево-судинну систему, оскільки здатен регулювати тонус судин (їх м'язової стінки), окрім цього, відома його антитромботична та антиатеросклеротична дія, гіпотензивний та антиішемічний ефекти. Отже, універсальність цієї амінокислоти та особливості впливу на організм підтверджують необхідність підтримання його постійної концентрації в організмі людини.

Оксид азоту та його вплив на серцево-судинні захворювання

Під час свого перетворення в організмі частина екзогенної молекули L-аргініну всмоктується в тонкому кишківнику і транспортується в печінку. Інша частина використовується саме для продукції оксиду азоту (NO) як субстрату. Оксид азоту відіграє дуже важливу роль в організмі, оскільки має вплив майже на всі органи і системи. Це біологічний месенджер, що чинить свої ефекти за рахунок різних біохімічних реакцій, наприклад, взаємодії з гуанілатциклазою (контр-

олюючи процес утворення гуанозинмонофосфату – цГМФ), має за свою мішень різні фактори транскрипції, впливаючи навіть на транскрипцію генів та трансляцію іРНК (2). Під час перетворення NO в організмі відбувається утворення нітрозотіолів, нітрозильних комплексів заліза, проходять реакції нітрузування, нітрування, окислення тощо. Всі ці процеси або позитивно впливають на метаболізм в органах і тканинах, або призводять до токсичного впливу на організм. Вплив NO на серцево-судинну систему зумовлений підтримкою судинного гомеостазу, оскільки NO має регулюючу дію щодо судинного тону, проліферації та процесів апоптозу. Важливими ефектами є також протизапальна дія, перешкодження агрегації тромбоцитів та фібринолітичний ефект (3). Важко переоцінити ступінь впливу NO на серцево-судинну систему, адже відкриття цієї речовини як сигнальної молекули в цій системі було відзначено навіть Нобелівською премією у 1998 році, яку отримали R. Furchgott, L. Ignarro та F. Murad (5).

Аргінін у складі лікарських препаратів: місце Кардіоаргініну

Зважаючи на позитивні ефекти L-аргініну та його вплив на серцево-судинну систему, сучасні фармацевтичні компанії розробляють новітні препарати, які містять цю важливу амінокислоту. Зокрема, вітчизняна компанія «Здоров'я» (м. Харків) представила сучасний препарат Кардіоаргінін Здоров'я®, який у своєму складі має аргініну аспарагінат, діаргініну сукцинат, магнію аспарагінат та калію аспарагінат. Це комбінований препарат, що відноситься до групи кардіоцитопротекторів, основна дія якого реалізується завдяки вдалому поєднанню компонентів. Зокрема важливо, що завдяки препарату Кардіоаргінін в організм потрапляють одразу дві форми аргініну: аргініну аспарагінат і діаргініну сукцинат, що посилює сприятливий вплив цієї речовини на серцево-судинну систему. Це підтверджується проведенням дослідженням на щурах з ішемічно-реперфузійним пошкодженням міокарда, яке представив білоруський дослідник Б.В. Дубовик у 2005 році (4). В цьому дослідженні було виявлено, що аргініну гідрохлорид здатен збільшувати зону метаболічно активного міокарда у піддослідних щурів, а кардіопротективна сила L-аргініну сукцинату в еквівалентних дозах ідентична такій L-аргініну гідрохлориду. Таким чином, було доведено, що обидві форми аргініну можуть ефективно послаблювати ішемічно-реперфузійне пошкодження міокарда, що говорить про доцільне їх використання навіть при тяжких захворюваннях серця (5). У складі Кардіоаргініну присутні також калій та магній, які вже давно використовуються в терапії серцево-судинних хвороб завдяки здатності до антигіпоксичної дії. Вони представлені у формі аспарагінату, яка прискорює та полегшує потрапляння іонів у клітини, забезпечуючи швидкий терапевтичний ефект. Відомо, що при порушеннях метаболізму міокарда, аритміях та інших захворюваннях серцево-судинної системи або в результаті побічної дії деяких ліків (наприклад сечогінних) спостерігається дефіцит калію та магнію, який необхідно терміново ліквідувати для нормалізації стану організму. Зокрема,

антиаритмічний ефект досягається шляхом регуляції балансу електролітів, зниженню збудливості міокарда та провідності електричних імпульсів. Калій та магній також підтримують поляризаційні процеси в мембранах клітин серця, стимулюють синтез біологічно активних речовин (АТФ, глікогену, ацетилхоліну тощо). Отже, кожен із компонентів препарату є доцільним при хронічній серцевій недостатності, ішемічній хворобі серця, гіпертонічній хворобі, порушеннях серцевого ритму, тобто є універсальним для серцево-судинної патології.

Одним із головних ефектів Кардіоаргініну є вплив на ендогенний синтез NO, який відіграє дуже важливу роль у корекції тону судин. Адже відомо, що дефіцит NO призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції – дисбалансу між медіаторами, які забезпечують нормальний перебіг всіх ендотеліальних процесів. Така дисфункція спричиняє підвищення тону коронарних судин, стимуляції хемотаксису лейкоцитів і прискорення адгезивної та агрегаційної активності тромбоцитів.

У результаті тривалих біохімічних взаємодій NO спричиняє розслаблення клітин гладеньких м'язів, що призводить до регуляції діаметра просвіту судин відповідно до нагальної потреби. Залежно від кількості L-аргініну в плазмі крові ендотеліальна функція покращується з різною інтенсивністю: у випадку низьких концентрацій амінокислоти ендотеліальна функція регулюється вибірково, середній рівень концентрації провокує пряму вазодилатацію (як результат стимуляції секреції інсуліну та гормону росту), неспецифічна вазодилатація виникає при високих концентраціях L-аргініну в крові (6). Отже, вплив аргініну на синтез NO є надзвичайно важливим, оскільки ендотеліальна дисфункція провокує розвиток артеріальної гіпертензії, хронічної серцевої недостатності, атеросклерозу судин тощо. Таким чином, Кардіоаргінін має не лише лікувальну дію, покращуючи прогноз та підвищуючи якість життя пацієнтів, але й профілактичний ефект щодо серцево-судинних хвороб.

Доказова база ефективності L-аргініну: дані сучасних досліджень

Сучасні лікарі обирають препарати для лікування серцево-судинних захворювань, зважаючи не лише на власний досвід, але й беручи до уваги наявність доказової бази, яка підтверджує ефективність того чи іншого засобу. Так, основні компоненти Кардіоаргініну, які чинять лікувальний ефект, мають власний великий перелік сучасних досліджень, які дозволяють клініцистам бути упевненими в ефективності та безпечності цього препарату.

Зокрема, велика робота була проведена Jia-Yi Dong у 2011 році, який представив широкий мета-аналіз 11 раніше проведених рандомізованих подвійно сліпих плацебо-контрольованих досліджень щодо впливу L-аргініну (в добових дозах 4–24 г) на зниження артеріального тиску (7). За результатами аналізу даних, які включали в себе дослідження 387 пацієнтів, було виявлено, що пероральний прийом препаратів, які містять L-аргінін, порівняно з плацебо зумовлює значне зниження як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску.

Іншим мета-аналізом, проведеним у 2009 році V. Bai та спів-авторами, було вивчено дані 13 рандомізованих досліджень щодо впливу перорального прийому L-аргініну на функціональний стан ендотелію судин (8). В кожному із 13 досліджень пацієнти з гіперхолестеринемією, стабільною стенокардією, хронічною серцевою недостатністю або хворобами периферичних артерій отримували L-аргінін в дозі 3–24 г на добу протягом періоду від 3 днів до 6 місяців. В результаті прискіпливого аналізу даних було виявлено, що навіть нетривалі курси прийому L-аргініну значно покращують функцію ендотелію, яка оцінювалася за посиленням ендотеліалізалежної вазодилатації на плечовій артерії.

Дуже цікавим є дослідження, яке було проведено у 2015 році Jingwen Wang та співавторами, яке мало на меті вивчити, чи впливає рівень концентрації L-аргініну в крові вагітних жінок на виникнення у них артеріальної гіпертензії (9). Виявлено, що поруч з такими факторами, як надмірна маса тіла перед вагітністю та перші пологи, низький рівень L-аргініну також може викликати ймовірний розвиток гіпертензії вагітних.

У пошуках нових ефективних засобів для лікування серцево-судинних хвороб N.W. Rajapakse та співавтори у 2015 році вивчали вплив L-аргінін-залежного синтезу NO на перебіг кардіоренального синдрому (10). Цим дослідженням доведено, що існує зв'язок між рівнем L-аргініну та його впливом на синтез NO і розвитком кардіоренального синдрому, що відкриває нові можливості для лікування та профілактики серцевої та ниркової недостатності шляхом впливу на синтез NO.

В рамках досліджень у психосоматичній галузі медицини Mommersteeg M.C Paula та співавтори провели дослідження, яке вивчало вплив порушення регуляції синтезу NO на депресивний стан у пацієнтів із серцевою недостатністю (11). Дані цього дослідження було отримано під час 12-місячного обстеження 104 пацієнтів із серцевою недостатністю, у яких визначали рівень NO-регуляторів (L-аргінін, асиметричний диметиларгінін, симетричний диметиларгінін), показників оксидативного стресу та ознак депресії. Як результат було визначено, що низький рівень співвідношення L-аргініну до асиметричного диметиларгініну (L-arginine/ADMA) провокують NO-залежну ендотеліаль-

ну дисфункцію та супроводжуються ознаками депресії. Такий стан організму, коли депресивні розлади супроводжують серцево-судинні хвороби, сприяє подальшому розвитку серцевої недостатності та погіршує прогноз.

Отже, в ході численних сучасних досліджень доведено, що L-аргінін здатен впливати на серцево-судинну систему, проявляючи кардіопротективні властивості, а також попереджувати виникнення хвороб серця та судин і покращувати якість життя пацієнтів.

Висновки

Зважаючи на напрацьовану доказову базу та широке застосування у клінічній практиці, Кардіоаргінін є універсальним засобом, який може бути показаний при різних захворюваннях серцево-судинної системи. Наявність у його складі компонентів, які впливають на різні патогенетичні ланки розвитку захворювань, його призначення може запобігти поліпрагмазії, замінивши декілька препаратів одночасно. Оскільки дуже часто зустрічаються випадки поєднання хронічної серцевої недостатності з артеріальною гіпертензією або порушеннями ритму, в цих випадках Кардіоаргінін також буде доцільним – він може чинити гіпотензивний та антиаритмічний ефект та має антиоксидантні властивості.

Зручність застосування відіграє не останню роль при прийомі препаратів пацієнтами, адже важливо досягти найвищого комплаєнсу. З цієї метою Кардіоаргінін має дві форми випуску: ампули для парентерального введення та сироп для вживання перорально. Завдяки поєднанню цих форм можна досягти максимального лікувального ефекту, починаючи з парентерального введення Кардіоаргініну з подальшим переходом на пероральне застосування. Отже, Кардіоаргінін може бути рекомендований при захворюваннях серцево-судинної системи як метаболічний кардіоцитопротектор з доброю переносимістю та високою ефективністю.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137. – P. 1650S–1655S.
2. 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.
3. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation // *Vascul. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 49 (4–6). – P. 134–140.
4. Дубовик Б. В. Сравнительная кардиопротекторная эффективность аргинина гидрохлорида и аргинина сукцината при ишемическо-реперфузионном повреждении миокарда у крыс / Б.В. Дубовик, А.А. Жданов, Д.И. Романовский // *Мед. журнал.* – 2005. – №4. – С. 51–53.
5. Coronary endothelial dysfunction after ischemia and reperfusion and its prevention by ischemic preconditioning / Pagliaro P., Chiribiri A., Mancardi D. et al. // *Ital. Heart J.* – 2003. – Vol. 4, №6. – P. 383–394.
6. Yi J., Horky L.L., Friedlich A.L. et al. L-Arginine and Alzheimer's disease // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2009. – Vol. 3. – P. 211–238.
7. Dong J.Y., Qin L.Q., Zhang Z. et al. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials // *Am. Heart J.* – 2011. – Vol. 162, Issue 6. – P. 959–965.
8. Bai V., Sun L., Vang et al. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is ineffective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89 (1). – P. 77–84.
9. Jingwen Wang, Tomomi Kotani, Hiroyuki Tsuda et al. Is the serum L-arginine level during early pregnancy a predictor of pregnancy-induced hypertension? // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2015. – Vol. 57 (1). – P. 74–81.
10. Rajapakse N.W., Nanayakkara S., Kaye D.M. Pathogenesis and treatment of the cardiorenal syndrome: Implications of L-arginine-nitric oxide pathway impairment // *Pharmacol. Ther.* – 2015 May 16.
11. Mommersteeg, Paula M.C., Schoemaker, Regien G. et al. Nitric Oxide Dysregulation in Patients With Heart Failure: The Association of Depressive Symptoms With L-Arginine, Asymmetric Dimethylarginine, Symmetric Dimethylarginine, and Isoprostane // *Psychosomatic Medicine.* – 2015. Vol. 77, Issue 3/ – P. 292–302.
12. Lekakis J.P., Papaioannou S., Papaioannou T.G. et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension // *Int. J. Cardiol.* – Vol. 86 (2–3). – P. 317–332.
13. Bednarsz B., Jaxa-Chamiec T., Maciejewski P. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. // *Kardiol. Pol.* – 2005. – Vol. 62. – P. 421–428.

Резюме

Кардиопротекция благодаря биологическим эффектам L-аргинина – место комбинированных препаратов

П.С. Загородна¹, А.В. Громович¹, М.А. Одинец²

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, Киев;

²ВОО «Ассоциация превентивной и антиэйджинг медицины», Киев

Сердечно-сосудистые заболевания требуют комплексного подхода к лечению. В схемы терапии клиницисты дополнительно включают препараты, которые призваны обеспечить адекватный метаболизм в сердечной мышце, сбалансировать тонус сосудов и наладить снабжение питательных веществ. Одним из таких препаратов является метаболический кардиоцитопротектор Кардиоаргинин Здоровье®, который зарекомендовал себя как универсальное средство для лечения хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, нарушений сердечного ритма и других заболеваний сердца и сосудов. Действие препарата обеспечивают его основные компоненты, которые могут влиять на несколько патогенетических ветвей развития заболевания. L-аргинин как основной компонент Кардиоаргинина действует в качестве кардиопротектора и вазодилататора, а также имеет перечень дополнительных эффектов, в частности гипотензивный. Калий и магний удачно комбинируются с L-аргинином, влияя на нормализацию сердечного ритма, ликвидируют дефицит ионов и работают в качестве антигипоксантов. Имея широкую доказательную базу, Кардиоаргинин рекомендован для использования в комплексной терапии сердечно-сосудистых патологий.

Ключевые слова: L-аргинин, кардиопротектор, метаболизм

Summary

Cardioprotection thanks to biological effects of L-arginine: a combination of drugs

P. S. Zagorodna¹, A. V. Gromovich¹, M. A. Odinets²

¹O. O. Bogomolets National medical university, Kyiv;

²NGO «Association of preventive and anti-aging medicine», Kyiv

Cardiovascular diseases require an integrated approach to treatment, clinicians in further include drugs that are designed to ensure an adequate metabolism in the heart muscle, vascular tone and balance to adjust the supply of nutrients. One of these drugs is a metabolic cardiocytoprotectors Kardiarginin Zdorove®, which has established itself as a universal remedy for the treatment of chronic heart failure, arterial hypertension, cardiac arrhythmias, and other diseases of the heart and blood vessels. Effect of the drug is provided by its basic components, which can affect the number of pathogenic links of the disease. L-arginine, an essential component of Kardiarginin acts as a vasodilator and cardioprotector and also has a list of additional effects, for example – hypotensive effect. Potassium and magnesium which is combined with L-arginine, affecting the normalization of cardiac rhythm, and eliminate hypoxic conditions and prevents the deficiency of the ions. With a large evidence base Kardiarginin recommended for use in the treatment of cardiovascular pathologies.

Key words: L-arginine, cardioprotector, metabolism