

# Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией

А.В. Бабушкина

Редакция журнала «Український медичний часопис»

## Актуальность проблемы

Заболевания сердца и сосудов являются основной причиной инвалидности и смертности в XXI ст. (Bai Y. et al., 2009).

В патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний (таких как преэклампсия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), легочная гипертензия) одну из ведущих ролей занимает эндотелиальная дисфункция (ЭД) (Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н., 2004).

Функциями эндотелия являются поддержание циркуляции и текучести крови, модуляция лейкоцитарной и тромбоцитарной адгезии и трансмиграции лейкоцитов. Эндотелиальный монослой также необходим для функционирования клеток гладких мышц, сосудистого ремоделирования и поддержания сосудистого тонуса как за счет вазоконстрикции, так и вазодилатации. Сосудистый тонус определяется балансом между вазоконстрикторными и вазодилаторными факторами в окружающей среде эндотелия (Brown A.A., Hu F.B., 2001). Наиболее выраженными сосудорасширяющими свойствами обладает оксид азота (NO), присутствующий во всех эндотелиальных клетках (о физиологической роли NO и механизмах развития ЭД подробно изложено в предыдущей статье — Бабушкина А.В., 2009).

В механизме развития ЭД основное значение придается оксидативному стрессу, продукции мощных вазоконстрикторов (эндопероксиды, эндотелины, ангиотензин II), а также цитокинов и фактора некроза опухоли, подавляющих продукцию NO (Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н., 2004).

ЭД выявляется у пациентов без клинически манифестированных сердечно-сосудистых заболеваний, но имеющих факторы риска их развития. Таким образом, ЭД играет прогностическую роль (Brown A.A., Hu F.B., 2001; Gornik H.L., Creager M.A., 2004).

Причинами ЭД являются все основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как курение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД) (Brown A.A., Hu F.B., 2001). К факторам риска развития ЭД также относятся преклонный возраст, мужской пол, избыточная масса тела, повышенные уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов в кро-

ви. При обследовании пациентов с наличием этих факторов риска выявляются нарушения потокзависимой дилатации (flow mediated dilatation — FMD). FMD отображает способность артерии расширяться в ответ на индуцированную ишемией гиперемию и свидетельствует о местной биодоступности NO в условиях физиологической стимуляции (Ельщик В.Н. и соавт., 2008; Bai Y. et al., 2009).

## Терапевтический потенциал L-аргинина

Поскольку патологические изменения функции эндотелия являются независимым предиктором неблагоприятного прогноза большинства сердечно-сосудистых заболеваний, эндотелий представляет идеальную мишень для превентивных вмешательств (Brown A.A., Hu F.B., 2001; Bai Y. et al., 2009).

Пример такого терапевтического вмешательства — применение полунезаменимой аминокислоты L-аргинина. В организме человека в циркуляции присутствуют как L-, так и D-энантиомеры аргинина, однако только L-аргинин является субстратом для продукции NO (Gornik H.L., Creager M.A., 2004). Превращение L-аргинина в NO играет ключевую роль в поддержании нормального функционирования эндотелия за счет вазодилатации (Bai Y. et al., 2009).

Имеющиеся данные указывают на то, что эффект L-аргинина зависит от его концентрации в плазме крови. При пероральном применении L-аргинина оказывает эффект за счет селективного улучшения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) у пациентов с нарушенной функцией эндотелия, снижает агрегацию тромбоцитов и уменьшает эндотелиальную адгезию моноцитов. При повышении концентрации L-аргинина в плазме крови, достигающейся привнутривенном или внутриаартериальном введении, появляются эффекты, не связанные напрямую с продукцией NO (стимуляция секреции инсулина, соматостатина); высокий уровень L-аргинина в плазме крови ведет к неспецифической вазодилатации (за счет осмотического/pH эффекта) (Böger R.H., 2007).

Таким образом, применение L-аргинина имеет значение в профилактике и терапии сердечно-сосудистых нарушений. Результаты проведенных исследований

свидетельствуют об эффективности применения аргинина при таких состояниях, как стенокардия, атеросклероз, ИБС, ХСН, перемежающаяся хромота/заболевания периферических сосудов. Кроме того, пероральное применение аргинина оказывает воздействие на функцию эндотелия у здоровых людей пожилого возраста и курильщиков молодого возраста (Bai Y. et al., 2009).

## Доказательства эффективности при различных патологических состояниях

### Гиперхолестеринемия

ЭД является начальным этапом в патогенезе атеросклероза. *In vitro* установлено снижение продукции NO в клетках эндотелия при гиперхолестеринемии. Недостаточный синтез NO способствует свободнорадикальному повреждению клеточных мембран. Окисленные ЛПНП усиливают экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, способствуя моноцитарной инфильтрации субэндотелия. В свою очередь, адекватный синтез NO ингибирует процессы в ядре атеросклеротического повреждения, включая агрегацию тромбоцитов, адгезию и миграцию моноцитов, пролиферацию клеток гладких мышц сосудов и вазоконстрикцию (Brown A.A., Hu F.B., 2001; Степанов Ю.М. и соавт., 2004; Gornik H.L., Creager M.A., 2004; Monograph. L-Arginine, 2005). Проведенное Р. Clarkson и соавторами (1996) проспективное плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) у 27 пациентов (средний возраст — 19–40 лет) с гиперхолестеринемией показало улучшение FMD на 3,9% (с  $1,7 \pm 1,3$  до  $5,6 \pm 3,0$ ;  $p < 0,001$ ) на фоне приема 21 г/сут L-аргинина в течение 4 нед. Также эффект перорального применения L-аргинина установлен в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 43 пациентов с гиперхолестеринемией (средний возраст —  $57 \pm 10$  лет) — FMD увеличилась с  $6,5 \pm 3$  до  $10 \pm 5$  ( $p = 0,02$ ) (Maxwell A.J. et al., 2000a).

В дополнение к позитивному эффекту на ЭЗВД выявлена польза перорального применения L-аргинина у пациентов с гиперхолестеринемией и в отношении дру-

гих показателей сосудистой и тромбоцитарной функции. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ у пациентов с гиперхолестеринемией пероральный прием в течение 2 нед 8,4 г/сут L-аргинина привел к снижению реактивности тромбоцитов (с 68,6 до 52,6%). Эффект сохранился на протяжении 2 нед после окончания терапии (Wolf A. et al., 1997). В проспективном плацебо-контролируемом двойном слепом РКИ применение в течение 2 нед 8,4 г/сут L-аргинина у 20 пациентов (возраст — 51±2 года) с гиперхолестеринемией обусловило снижение адгезивности моноцитов с 160±11 до 104±5% (Theilmeier G. et al., 1997).

#### Ишемическая болезнь сердца

У 10 пациентов (средний возраст — 41±2 года) с ИБС применение 21 г/сут L-аргинина в течение 3 дней в проспективном двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом РКИ привело к увеличению FMD с 1,8±0,7 до 4,7±1,1% ( $p<0,04$ ) и значительному снижению адгезивности моноцитов к эндотелию (с 50±1 до 42±2%;  $p<0,01$ ) (Adams M.R. et al., 1997b). Также в проспективном плацебо-контролируемом РКИ у 13 пациентов с ИБС (диаметр стеноза коронарных сосудов <40%) прием 9 г/сут L-аргинина в течение 6 мес способствовал увеличению коронарного кровотока в ответ на ацетилхолин (149±20% по сравнению с 6±9% в группе плацебо;  $p<0,05$ ) (Lerman A. et al., 1998). Кроме того, как свидетельствуют результаты двойного слепого перекрестного РКИ с участием 25 пациентов со стабильной ИБС, прием в течение 3 дней 6 г/сут L-аргинина значительно повысил толерантность к нагрузке, увеличив время выполнения нагрузки с 604±146 до 647±159 с ( $p<0,03$ ) (Bednarz B. et al., 2000). W.H. Yin и соавторы (2005) в перекрестном РКИ с участием 31 пациента со стабильной ИБС установили, что пероральный прием в течение 4 нед 10 г/сут L-аргинина существенно увеличил FMD плечевой артерии (на 4,87% от исходного;  $p<0,0001$ ) и уменьшил окисление ЛПНП (Yin W.H. et al., 2005).

#### Стенокардия

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ у 22 пациентов со стабильной стенокардией пероральный прием 6 г/сут L-аргинина в течение 3 дней обусловил выраженное увеличение максимально достигнутой нагрузки с 6,4±2 до 7,4±3 МЕТ\* ( $p<0,006$ ) (Seremuzynski L. et al., 1997). В плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у пациентов со стабильной стенокардией добавление к постоянному приему нитроглицерина 2,8 г/сут L-аргинина привело к увеличению времени безболевой ходьбы (Parker J.O. et al., 2002). Терапия L-аргинином 6,6 г/сут в течение 2 нед сочетанно с приемом антиоксидантов и комплекса витаминов группы В у па-

циентов со стенокардией II–III функционального класса (ФК) в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном РКИ привела к существенному увеличению общего времени выполнения нагрузки на тредмилле (на 16%, тогда как в группе плацебо произошло снижение на 4%;  $p=0,05$ ), улучшению качества жизни (68±13 баллов по сравнению с 63±21 баллов;  $p=0,04$ , согласно Сиэттлскому опроснику для стенокардии — Seattle Angina Questionnaire) и увеличению FMD с 5,5±4,5 до 8,0±4,9% ( $p=0,004$ ) (Maxwell A.J. et al., 2002). В неконтролируемом пилотном исследовании A. Blum и соавторов (1999) применение в течение >3 мес 9 г/сут L-аргинина у мужчин с тяжелой стенокардией (IV ФК) ассоциировалось с выраженным клиническим улучшением у 7 из 10 пациентов. Однако после прекращения терапии у всех больных отмечен возврат к исходному ФК. У пациентов с выраженным клиническим ответом на применение L-аргинина также выявлено снижение в сыворотке крови уровня маркеров клеточной адгезии и провоспалительных цитокинов, включая Р-селектин, интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ICAM (intercellular cell adhesion molecule — молекула межклеточной адгезии). У пациентов без клинического ответа на L-аргинин уровень этих маркеров остался неизменным.

#### Состояние после аортокоронарного шунтирования

В двойном слепом РКИ с участием 32 пациентов без СД после аортокоронарного шунтирования пероральный прием 6,4 г/сут L-аргинина в течение 6 мес снизил уровень ADMA (asymmetric dimethylarginine — асимметричный диметиларгинин), ИЛ-6 и MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 — моноцитарный хемотаксический белок-1), показателей ЭД. Повысились уровень гуанозин-5-монофосфата (ГМФ), соотношение L-аргинин/ADMA, индекс чувствительности к инсулину (insulin sensitivity index), уровень адипонектина (Lucotiti P. et al., 2009).

#### Кардиальный синдром Х

Проспективное двойное слепое перекрестное плацебо-контролируемое РКИ у 7 пациентов (возраст — 51–64 года) с кардиальными синдромом Х показало восстановление FMD на 3,4% при приеме в течение 4 нед 14 г/сут L-аргинина (Bellamy M.F. et al., 1998).

#### Артериальная гипертензия

В небольшом контролируемом исследовании V. Pezza и соавторов (1998) пациенты с артериальной гипертензией, рефрактерные к эналаприлу и гидрохлоротиазиду, показали позитивный ответ при добавлении к терапии перорально 6 г/сут L-аргинина (цит. по: Монограф. L-Arginine, 2005). В проспективном двойном слепом РКИ установлено значительное улучшение FMD (с 1,7±3,4 до 5,9±5,4%;  $p=0,008$ ) у 18 пациентов с эссенциальной гипертензией на фоне приема 6 г/сут L-аргинина (Lekakis J.P. et al., 2002). Первое исследование описания гемодинамических механизмов гипотензивного эффекта L-аргинина провели в плацебо-контролируемом

перекрестном РКИ S.G. West и соавторы (2005) — при применении 12 г/сут L-аргинина у пациентов снизились уровни диастолического АД (на 1,9 мм рт. ст.), гомоцистеина в плазме крови (на 2,0 мкмоль/л), увеличился период напряжения желудочков (на 3,4 мс).

У 13 пациентов с микрососудистой стенокардией и артериальной гипертензией пероральный прием 6 г/сут L-аргинина существенно улучшил класс стенокардии, систолическое артериальное давление (САД) в покое и качество жизни. Увеличился максимальный кровоток в предплечье, соотношение L-аргинин/ADMA и уровень циклического ГМФ (цГМФ) (Pallosi A. et al., 2004).

#### Хроническая сердечная недостаточность

В двойном слепом перекрестном РКИ с участием 17 пациентов (возраст — 56±12 лет) с застойной ХСН (II–III ФК по NYHA) при пероральном приеме 15 г/сут L-аргинина установлено увеличение суточной экскреции с мочой ГМФ с 0,8±0,5 до 1,4±1,1 мкмоль/сут ( $p<0,01$ ), клиренса креатинина — с 125±42 до 150±43 мл/мин ( $p<0,05$ ) и снижение уровня эндотелина в плазме крови с 3,1±0,8 до 2,5±0,6 пг/мл ( $p<0,05$ ). Относительное повышение уровня экскреции натрия (на 47±12% по сравнению с 34±9% группе плацебо;  $p<0,05$ ) и скорости гломерулярной фильтрации (на 44±31 и 22±29% соответственно;  $p<0,05$ ) также было более значительным после терапии L-аргинином (Watanabe G. et al., 2000). В двойном слепом перекрестном РКИ с участием 21 пациента со стабильной ХСН (II–III ФК по NYHA) отмечено увеличение времени выполнения нагрузки с 70±99 до 99±106 с ( $p<0,05$ ) при приеме 9 г/сут L-аргинина в течение 1 нед (Bednarz B. et al., 2004).

У 15 пациентов с умеренной и тяжелой ХСН при пероральном приеме 5,6–12,6 г/сут L-аргинина в течение 6 нед в двойном слепом перекрестном РКИ установлено увеличение кровотока в предплечье при выполнении упражнений с 5,1±2,8 до 6,6±3,4 мл/мин·дл ( $p<0,05$ ). Функциональный статус также значительно улучшился — отмечалось увеличение дистанции, пройденной при выполнении 6-минутного теста (с 390±91 до 422±86 м;  $p<0,05$ ), уменьшение количества баллов по опроснику Living With Heart Failure («Жизнь с сердечной недостаточностью») (42±26 по сравнению с 55±2;  $p<0,05$ ). Также наблюдалось увеличение артериальной податливости (arterial compliance) — с 1,99±0,38 до 2,36±0,30 мл/мм рт. ст. ( $p<0,001$ ) и снижение уровня эндотелина в крови с 1,9±1,1 до 1,5±1,1 пмоль/л ( $p<0,05$ ) (Rector T.S. et al., 1996). В проспективном РКИ у 20 пациентов с тяжелой ХСН прием 8 г/сут L-аргинина в течение 4 нед улучшил ацетилхолинзависимую вазодилатацию лучевой артерии на 8,8±0,9% (Hambrecht R. et al., 2000).

#### Заболевания периферических сосудов

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ применение в течение 2 нед

\*Метаболическая единица, или метаболический эквивалент (metabolic equivalents — METs) — один MET равен 3,5 мл/кг/мин, что соответствует потреблению кислорода мужчиной массой тела 70 кг в положении сидя в состоянии покоя (Jette M. et al., 1990).

6,6 г/сут L-аргинина у пациентов с перемежающейся хромотой показало увеличение на 66% дистанции безболевого ходьбы, увеличение на 23% максимальной дистанции ходьбы и на 10% — качества жизни согласно опроснику Medical Outcome Survey (Maxwell A.J. et al., 2000b). У 80 пациентов с заболеванием периферических артерий и перемежающейся хромотой, принимавших перорально L-аргинин в дозе 3,6 и 9 г/сут в течение 12 нед, установлена тенденция к повышению скорости ходьбы, при этом большее увеличение дистанции ходьбы отмечалось у пациентов, принимавших L-аргинин в дозе 3 г/сут (Ока R.K. et al., 2005).

#### Сахарный диабет 2-го типа

СД 2-го типа ассоциируется с такими усиливающими ЭД изменениями, как гипертриглицеридемия, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение фракции мелких плотных частиц ЛПНП, артериальная гипертензия и гипергликемия (Grown A.A., Hu F.B., 2001). Пероральное применение 9 г/сут L-аргинина в течение 1 мес у пациентов с СД 2-го типа привело к значительному увеличению кровотока в предплечье (на 36%), нормализации исходно сниженного уровня ЦГМФ, снижению САД на 14% и улучшению чувствительности к инсулину (Piatto P.M. et al., 2001).

#### Курение

Курение вызывает нарушение эндотелиальной функции за счет снижения синтеза NO и, возможно, повышения его деградация в результате усиления оксидативного стресса. Активность NO-синтаз снижается даже после одной выкуренной сигареты. Доказано нарушение вазомоторной активности эндотелия коронарных артерий у курильщиков с длительным стажем. Назначение L-аргинина способствовало восстановлению нормального функционирования эндотелия коронарных артерий у курильщиков. Кроме того, у пациентов с гиперхолестеринемией длительное курение усиливает ЭД за счет увеличения

окисления ЛПНП. У курящих также отмечаются более высокие концентрации ICAM-1 и P-селектина по сравнению с некурящими. Кардиоваскулярный риск повышен даже при пассивном курении. Однако в эксперименте показано, что ЭД, вызванная пассивным курением, уменьшалась при применении L-аргинина (Grown A.A., Hu F.B., 2001; Белоусов Ю.Б., Намсарев Ж.Н., 2004; Степанов Ю.М. и соавт., 2004).

M.R. Adams и соавторы (1997a) установили снижение исходно увеличенной эндотелиальной адгезии моноцитов (с  $46,4 \pm 4,5$  до  $35,1 \pm 4,0\%$ ;  $p=0,002$ ) наряду со снижением экспрессии ICAM-1 (с  $0,31 \pm 0,02$  до  $0,27 \pm 0,01$ ;  $p=0,001$ ) после перорального приема 7 г L-аргинина у 8 курильщиков (возраст —  $33 \pm 5$  лет) без других факторов риска коронарных событий. В проведенном G. Siasos и соавторами (2009) плацебо-контролируемом двойном слепом перекрестном РКИ выявлено улучшение эндотелиальной функции и эластических свойств сосудистой стенки, снижение уровня sICAM-1 у 12 здоровых курильщиков молодого возраста на фоне перорального приема 21 г/сут L-аргинина.

#### Старение

Старение ассоциировано с оксидативным стрессом и ЭД. В проспективном двойном слепом РКИ FMD плечевой артерии улучшилась до  $5,7 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,0001$ ) при пероральном приеме L-аргинина 16 г/сут в течение 14 дней у 12 здоровых пациентов пожилого возраста (возраст —  $73,8 \pm 2,7$  года) с патологией ЭЗВД. Исходно повышенный по сравнению со здоровыми лицами среднего возраста уровень ADMA ( $3,9 \pm 0,2$  мкмоль/л) остался неизменным, однако соотношение L-аргинин/ADMA нормализовалось (Bode-Böger S.M. et al., 2003). Проведенное M. Hurson (1995) исследование показало существенное повышение уровня в сыворотке крови инсулиноподобного фактора роста, снижение уровня общего холестерина со снижением ЛПНП и увеличением соотношения ЛПВП/

ЛПНП при приеме 17 г/сут L-аргинина в течение 2 нед у 30 здоровых участников пожилого возраста.

### Терапевтический эффект перорального применения L-аргинина. Результаты метаанализа

В 2009 г. Y. Bai и соавторы в «American Journal of Clinical Nutrition» представили статью с результатами метаанализа 13 РКИ, выполненного с целью изучения эффекта перорального приема L-аргинина на FMD. Количество участников отдельных исследований составляло 10–36 человек, общее количество — 589. В 4 исследованиях изучали эффект перорального применения L-аргинина при стабильной ИБС, в остальных — у пациентов с ХСН, детей с хронической почечной недостаточностью (ХПН), у здоровых людей молодого возраста, клинически бессимптомных участников пожилого возраста, пациентов с заболеванием периферических артерий или гиперхолестеринемией. Возраст пациентов составил 12–73,8 года, доза получаемого L-аргинина — 3–24 г/сут, длительность лечения — от 3 дней до 6 мес. В большинстве исследований L-аргинин назначали 3 раза в сутки, в 4 из них — 2 раза в сутки. В 1 исследовании о частоте приема не сообщалось.

Исследование G.I. Böger и соавторов (2007) было поделено на 2 исследования — эффективность применения L-аргинина у пациентов с высоким и низким уровнем ADMA (таблица).

Исследование, проведенное A.M. Wilson и соавторами (2008), было единственным, в котором оценивали эффективность длительного применения L-аргинина. Анализ гетерогенности показал значительное отличие его результатов от результатов кратковременных исследований ( $\chi^2=1538,28$ ,  $I^2=99\%$ ;  $p < 0,00001$ ).

Результаты метаанализа свидетельствуют, что уровень FMD существенно

Таблица

Характеристики включенных в метаанализ РКИ (Bai Y. et al., 2009)

Автор исследования	Год проведения	Доза L-аргинина, г/сут	Частота приема, раз в сутки	Длительность, дней	Характеристика участников	Количество участников	Возраст участников, лет	Дизайн исследования*	Исходный уровень FMD, %
Clarkson P. et al.	1995	21	3	28	Пациенты с гиперхолестеринемией	27	$29 \pm 5^3$	р, пк, дс, п	$2,2 \pm 1,4$
Adams M.R. et al.	1995	21	3	3	Здоровые мужчины молодого возраста	12	$31 \pm 1$	р, пк, дс, п	$6,5 \pm 0,7$
Adams M.R. et al.	1997	21	3	3	Пациенты с ИБС	10	$40 \pm 2$	р, пк, дс, п	$1,8 \pm 0,7$
Hambrecht R. et al.	2000	8	3	28	Пациенты с ХСН	20	$< 70$	р, пк	$6,5 \pm 1,0$
Blum A. et al.	2000	9	3	30	Пациенты со стабильной ИБС	30	$67 \pm 8$	р, пк, дс, п	$11,9 \pm 6,3$
Maxwell A.J. et al.	2002	6	2	14	Пациенты со стабильной ИБС	36	$65,9 \pm 10$	р, пк, дс, п	$5,5 \pm 4,5$
Bennett-Richards K.J. et al.	2002	$2,5-5/m^2$	3	28	Дети с ХПН	21	$12 \pm 3$	р, пк, дс, п	$7,9 \pm 2,3$
Bode-Böger S.M. et al.	2003	16	2	14	Здоровые лица	12	$73,8 \pm 2,7$	р, пк, дс, п	$2,7 \pm 1,2$
Abdelhamed A.I. et al.	2003	3,3	2	14	Пациенты с гиперхолестеринемией	47	$53,5 \pm 13,5$	р, пк, дс	$5,5 \pm 3,3$
Yin W.H. et al.	2005	15	3	28	Пациенты со стабильной ИБС	31	$58 \pm 7$	р, пк, п, открытое	$4,2 \pm 0,5$
Böger G.I. et al. <sup>1</sup>	2007	3	2	21	Клинически бессимптомные пациенты пожилого возраста	28	$54,5 \pm 7,9$	р, пк, с, п	$9,5 \pm 3,2$
Böger G.I. et al. <sup>2</sup>	2007	3	2	21	Клинически бессимптомные пациенты пожилого возраста	28	$59,6 \pm 4,2$	р, пк, с, п	$6,1 \pm 0,9$
Siasos G. et al.	2007	6	—	3	Здоровые курильщики	10	$24,3 \pm 7,3$	р, пк, дс, п	$3,1 \pm 0,7$
Wilson A.M. et al.	2008	3	3	180	Пациенты с заболеванием периферических артерий	96	$73 \pm 9$	р, пк, с	$3,2 \pm 0,8$

\*Сокращения дизайна исследования: р — рандомизированное; пк — плацебо-контролируемое; дс — двойное слепое; с — одиночное слепое; п — перекрестное.

<sup>1</sup>группа с высоким уровнем ADMA; <sup>2</sup>группа с низким уровнем ADMA; <sup>3</sup>m<sup>2</sup>SD.



Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р.

# Незаменимый донатор оксида азота

## ПРЕИМУЩЕСТВА СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ ДОНАТОРАМИ ОКСИДА АЗОТА

- Сохранение высокой клинической эффективности терапии
- Сокращение сроков пребывания в стационаре
- Возможность продлить лечение в домашних условиях

## КУРС ТЕРАПИИ

1-й этап — 7–10 дней в/в капельно Тивортин® 4,2% р-р для инфузии 100 мл;  
2-й этап — Тивортин® аспаратат *per os* по 5 мл/3–8 раза в сутки 8–15 дней, при необходимости — повторить

## СОСТАВ

**Действующее вещество:** 5 мл раствора содержит L-аргинина аспартата 1 г (L-аргинина — 0,57 г, кислоты аспарагиновой — 0,43 г);

**Физико-химические свойства:** прозрачная, слегка желтоватого цвета жидкость с характерным карамельным запахом, сладковатая на вкус.

**Лекарственная форма.** Раствор для перорального применения.

**Фармакотерапевтическая группа.** Другие кардиологические препараты. Аминокислоты. Код АТС С01Е.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ.

### ПОКАЗАНИЯ

**Заболевания сердечно-сосудистой системы:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, атеросклероз сосудов сердца и периферических сосудов, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, состояния после перенесенного острого инфаркта миокарда, миокардиопатии, диабетическая ангиопатия.

**Заболевания нервной системы:** атеросклероз сосудов мозга, состояния после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения.

**Заболевания дыхательной системы:** хронические обструктивные заболевания легких, интерстициальная пневмония, идиопатическая легочная гипертензия, хроническая постэмболическая легочная гипертензия.

**Заболевания пищеварительной системы:** острый и хронический гепатит различной этиологии, печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, вызванная гипераммониемией.

**Заболевания других органов и систем:** гипоксические и астенические состояния.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Принимают внутрь, во время еды.

При ишемической болезни сердца, атеросклерозе сосудов сердца и головного мозга, атеросклерозе периферических сосудов, диабетической ангиопатии, гиперхолестеринемии, состояниях после перенесенного острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, артериальной гипертензии — по 5 мл (1 мерная ложка — 1 г препарата) 3–8 раз в сутки.

При хронических обструктивных заболеваниях легких, интерстициальной пневмонии, идиопатической легочной гипертензии, хронической постэмболической легочной гипертензии, острых и хронических гепатитах различной этиологии, печеночной недостаточности, печеночной энцефалопатии — 5 мл 3–6 раз в сутки.

При гипоксических и астенических состояниях — 5 мл 4–8 раз в сутки.

Максимальная суточная доза — 8 г.

Длительность курса терапии — 8–15 дней, при необходимости курс лечения повторяют.

**Дети.** Отсутствуют данные о применении препарата у детей в возрасте младше 18 лет.

### СПОСОБНОСТЬ ВЛИЯТЬ НА СКОРОСТЬ РЕАКЦИИ ПРИ УПРАВЛЕНИИ ТРАНСПОРТНЫМ СРЕДСТВОМ И РАБОТЕ С ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Не влияет.

### ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Редко — ощущение легкого дискомфорта в желудке и кишечнике, тошнота непосредственно после применения препарата, исчезающая самостоятельно.

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Назначая препарат Тивортин® аспаратат, необходимо учитывать, что сочетанное применение аминафиллина с аргинином может сопровождаться повышением содержания инсулина в крови; спиронолактона с аргинином — повышением уровня калия в крови. Аргинин несовместим с тиопенталом.

### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С. Срок годности после раскрытия флакона — 14 сут. Не замораживать.

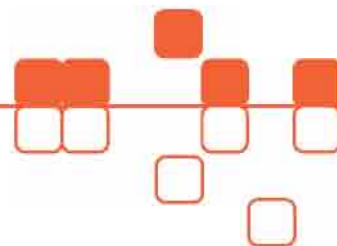
## ТОВ «Юрія-Фарм»

Адреса: 03680, Київ, вул. М. Амосова, 10

Тел./факс: 275-01-08, 275-92-42

E-mail: mtk@urifarm.com.ua

www.uf.ua



повысился у пациентов, получавших L-аргинин, по сравнению с пациентами группы плацебо (взвешенная разность средних (BPC — weighted mean difference) составила 1,98%, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,47–3,48;  $p=0,01$ ). Установив значительную гетерогенность результатов ( $\chi^2=636,06$ ,  $I^2=98\%$ ;  $p<0,0001$ ), авторы метаанализа предположили, что характеристики пациентов и дизайн исследований могут влиять на результаты последних. Метарегрессионный метод показал, что неоднородность главным образом объяснялась исходным уровнем FMD — установлена негативная корреляция исходных значений FMD к размеру эффекта (effect size) (коэффициент регрессии  $=-0,55$ , 95% ДИ  $=-1,00 \dots -0,1$ ;  $p=0,016$ ). Иными словами, при повышении исходных значений FMD эффект приема L-аргинина постепенно снижался.

Проведенный анализ в подгруппах установил существенное увеличение FMD на фоне приема L-аргинина в случае, если исходный уровень FMD был  $<7\%$  (10 исследований, 365 пациентов, BPC — 2,65%, 95% ДИ  $=0,87-4,25$ ;  $p=0,003$ ), однако эффект отсутствовал, если исходный уровень FMD был  $>7\%$  (3 исследования, 128 пациентов, BPC  $=-0,27\%$ , 95% ДИ  $=-1,52-0,97$ ;  $p=0,67$ ). Авторы метаанализа предположили, что пероральный прием L-аргинина устраняет ЭД, но не обладает возможностью дальнейшего улучшения функций эндотелия.

Анализ чувствительности установил отсутствие влияния возраста участников, дозы L-аргинина и длительности исследования на изменения уровня FMD в результате приема L-аргинина.

Выполненный метаанализ показал, что пероральное применение короткими сроками L-аргинина, по сравнению с плацебо, существенно увеличивает FMD плечевой артерии, что является показателем улучшения функции эндотелия. Предположение о влиянии исходного уровня FMD на эффект приема L-аргинина представляет пользу в отношении принятия врачом решения о применении L-аргинина у пациентов с различным уровнем функции эндотелия. Кроме того, представленные результаты также поддерживают концепцию эффективности приема L-аргинина у определенных целевых групп пациентов.

Для сравнимости результатов авторы метаанализа исключили исследования, в которых эффект приема L-аргинина на функцию эндотелия оценивался не на основе FMD. В 3 исследованиях, не вошедших в метаанализ, показано усиление увеличения кровотока, вызванного ацетилхолином. Отметим, что в 1 из этих исследований при приеме L-аргинина выявлено увеличение кровотока предплечья в ответ на ацетилхолин у пациентов с нарушенной ЭЗВД, в отличие от здоровых участников. Эти данные согласуются с вышеприведенными результатами исследования уровня FMD, предполагающими, что исходный эндотелиальный профиль оказывает влияние на эффективность приема L-аргинина. По мнению авторов метаанализа, низкий уровень FMD может яв-

ляться следствием снижения синтеза NO, восстанавливающимся, соответственно, в результате применения L-аргинина, тогда как пациенты с высоким уровнем FMD уже имеют достаточную активность NO, что объясняет неудачу применения L-аргинина в таких случаях. Более того, L-аргинин может оказывать на эндотелиальную функцию дополнительный позитивный эффект, связанный с повышением концентрации субстрата. Результаты исследований свидетельствуют о том, что пероральный прием L-аргинина может способствовать усилению секреции инсулина и пролактина, оказывать влияние на иммунную систему и препятствовать окислению ЛПНП. Однако вклад этих изменений в модуляцию индивидуального ответа на пероральную терапию L-аргинином не установлен.

### Итоги и перспективы

Многоплановая роль L-аргинина в метаболизме обуславливает широкий спектр его терапевтических эффектов и результативность применения. Являясь условно незаменимой аминокислотой, L-аргинин в нормальных условиях необходим для обеспечения физиологических потребностей, однако в условиях болезни его применение обеспечивает эффективное восстановление нарушенных функций организма.

Результаты представленных в данном обзоре исследований и метаанализа свидетельствуют о пользе перорального применения L-аргинина коротким курсом у пациентов с очевидным нарушением функции эндотелия (низкий исходный уровень FMD). Однако долговременная эффективность и безопасность не определены. В будущем необходима концентрация усилий на высококачественных РКИ с более строгим дизайном и большим периодом наблюдения.

### Литература

- Бабушкина А.В.** (2009) L-аргинин с точки зрения доказательной медицины. Укр. мед. часопис, 6(74): 43–48 (<http://www.umj.com.ua/archive/74/1552.html>, [http://www.umj.com.ua/archive/74/pdf/1552\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/archive/74/pdf/1552_rus.pdf)).
- Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н.** (2004) Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции. Фарматека, 6: 62–72.
- Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинкин Н.В., Салахова А.М.** (2008) Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний. Журн. АМН України, 14(1): 51–62.
- Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю.** (2004) Аргинин в медицинской практике. Журн. АМН України, 10(1): 340–352.
- Abdelhamed A.I., Reis S.E., Sane D.C. et al.** (2003) No effect of an L-arginine-enriched medical food (HeartBars) on endothelial function and platelet aggregation in subjects with hypercholesterolemia. Am. Heart J., 145(3): E15.
- Adams M.R., Forsyth C.J., Jessup W. et al.** (1995) Oral L-arginine inhibits platelet aggregation but does not enhance endothelium-dependent dilation in healthy young men. J. Am. Coll. Cardiol., 26(4): 1054–1061.
- Adams M.R., Jessup W., Celermajer D.S.** (1997a) Cigarette smoking is associated with in-

creased human monocyte adhesion to endothelial cells: reversibility with oral L-arginine but not vitamin C. J. Am. Coll. Cardiol., 29(3): 491–497.

**Adams M.R., McCredie R., Jessup W. et al.** (1997b) Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease. Atherosclerosis, 129(2): 261–269.

**Bai Y., Sun L., Yang T. et al.** (2009) Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr., 89(1): 77–84.

**Bednarski B., Jaxa-Chamiec T., Gebalska J. et al.** (2004) L-Arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure. Kardiologia, 60(4): 348–353.

**Bednarski B., Wolk R., Chamiec T. et al.** (2000) Effects of oral L-arginine supplementation on exercise-induced QT dispersion and exercise tolerance in stable angina pectoris. Int. J. Cardiol., 75(2–3): 205–210.

**Bellamy M.F., Goodfellow J., Tweddel A.C. et al.** (1998) Syndrome X and endothelial dysfunction. Cardiovasc. Res., 40(2): 410–417.

**Bennett-Richards K.J., Kattenhorn M., Donald A.E. et al.** (2002) Oral L-arginine does not improve endothelial dysfunction in children with chronic renal failure. Kidney Int., 62(4): 1372–1378.

**Blum A., Hathaway L., Mincemoyer R. et al.** (2000) Oral L-arginine in patients with coronary artery disease on medical management. Circulation, 101(18): 2160–2164.

**Blum A., Porat R., Rosenschein U. et al.** (1999) Clinical and inflammatory effects of dietary L-arginine in patients with intractable angina pectoris. Am. J. Cardiol., 83(10): 1488–1490.

**Bode-Böger S.M., Muke J., Surdacki A. et al.** (2003) Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. Vasc. Med., 8(2): 77–81.

**Böger G.I., Rudolph T.K., Maas R. et al.** (2007) Asymmetric dimethylarginine determines the improvement of endothelium-dependent vasodilation by simvastatin: effect of combination with oral L-arginine. J. Am. Coll. Cardiol., 49(23): 2274–2282.

**Böger R.H.** (2007) The pharmacodynamics of L-arginine. J. Nutr., 137: 1650S–1655S.

**Brown A.A., Hu F.B.** (2001) Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. Am. J. Clin. Nutr., 73(4): 673–686.

**Ceremuzynski L., Chamiec T., Herbaczynska-Cedro K.** (1997) Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris. Am. J. Cardiol., 80(3): 331–333.

**Clarkson P., Adams M.R., Powe A.J. et al.** (1996) Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. J. Clin. Invest., 97(8): 1989–1994.

**Gornik H.L., Creager M.A.** (2004) Arginine and endothelial and vascular health. J. Nutr., 134(Suppl. 10): 2880S–2887S.

**Hambrecht R., Hilbrich L., Erbs S. et al.** (2000) Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. J. Am. Coll. Cardiol., 35(3): 706–713.

**Hurman M., Regan M.C., Kirk S.J. et al.** (1995) Metabolic effects of arginine in a healthy elderly population. JPEN J. Parenter Enteral Nutr., 19(3): 227–230.

**Jette M., Sidney K., Blumchen G.** (1990) Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. Clin. Cardiol., 13: 555–565.

**Lekakis J.P., Papatheassiou S., Papaioannou T.G. et al.** (2002) Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. Int. J. Cardiol., 86(2–3): 317–332.

**Lerman A., Burnett J.C., Higano S.T. et al.** (1998) Long-term L-arginine supplementation improves small vessel coronary endothelial function in humans. Circulation, 97(21): 2123–2128.

**Lucotti P., Monti L., Setola E. et al.** (2009) Oral L-arginine supplementation improves endothelial func-

tion and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aorto-coronary bypass. *Metabolism*, 58(9): 1270–1276.

**Maxwell A.J., Anderson B., Zapien M.P., Cooke J.P.** (2000a) Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is reversed by nutritional du-product designed to enhance nitric oxide activity. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 14(3): 309–316.

**Maxwell A.J., Anderson B.E., Cooke J.P.** (2000b) Nutritional therapy for peripheral arterial disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of HeartBar. *Vasc. Med.*, 5(1): 11–19.

**Maxwell A.J., Zapien M.P., Pearce G.L. et al.** (2002) Randomized trial of a medical food for the dietary management of chronic, stable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 39(1): 37–45.

**Monograph. L-Arginine** (2005) *Altern. Med. Rev.*, 10(2): 139–147.

**Oka R.K., Szuba A., Giacomini J.C., Cooke J.P.** (2005) A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease. *Vasc. Med.*, 10(4): 265–274.

**Pallosi A., Fragasso G., Piatti P. et al.** (2004) Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Am. J. Cardiol.*, 93(7): 933–935.

**Parker J.O., Parker J.D., Caldwell R.W. et al.** (2002) The effect of supplemental L-arginine on tolerance development during continuous transdermal nitroglycerin therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 39(7): 1199–1203.

**Pezza V., Bernardini F., Pezza E. et al.** (1998) Study of supplemental oral L-arginine in hypertensives treated with enalapril + hydrochlorothiazide. *Am. J. Hypertens.*, 11(10): 1267–1270.

**Piatti P.M., Monti L.D., Valsecchi G. et al.** (2001) Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 24(5): 875–880.

**Rector T.S., Bank A., Mullen K.A. et al.** (1996) Randomized, double-blind, placebo controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation*, 93(12): 2135–2141.

**Siasos G., Tousoulis D., Vlachopoulos C. et al.** (2008) Short-term treatment with L-arginine prevents the smoking-induced impairment of endothelial function and vascular elastic properties in young individuals. *Int. J. Cardiol.*, 126(3): 394–399.

**Siasos G., Tousoulis D., Vlachopoulos C. et al.** (2009) The impact of oral L-arginine supplementation on acute smoking-induced endothelial injury and arterial performance. *Am. J. Hypertens.*, 22(6): 586–592.

**Theilmeier G., Chan J.R., Zalpour C. et al.** (1997) Adhesiveness of mononuclear cells in hypercholesterolemic humans is normalized by dietary L-arginine. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17(12): 3557–3564.

**Watanabe G., Tomiyama H., Doba N.** (2000) Effects of oral administration of L-arginine on renal function in patients with heart failure. *J. Hypertens.*, 18(2): 229–234.

**West S.G., Likos-Krick A., Brown P., Mariotti F.** (2005) Oral L-arginine improves hemodynamic responses to stress and reduces plasma homocysteine in hypercholesterolemic men. *J. Nutr.*, 135(2): 212–217.

**Wilson A.M., Harada R., Nair N. et al.** (2007) L-Arginine supplementation in peripheral arterial disease: no benefit and possible harm. *Circulation*, 116(2): 188–195.

**Wolf A., Zalpour C., Theilmeier G. et al.** (1997) Dietary L-arginine supplementation normalizes platelet aggregation in hypercholesterolemic humans. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 29(3): 479–485.

**Yin W.H., Chen J.W., Tsai C. et al.** (2005) L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease. *Clin. Nutr.*, 24(6): 988–997.

## Реферативна інформація

### L-аргинин улучшает сосудистую функцию за счет нейтрализации неблагоприятных эффектов ADMA, нового фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний

**Böger R.H., Ron E.S.** (2005) *L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor.* *Altern. Med. Rev.*, 10(1): 14–23.

Существует множество доказательств ключевой роли эндотелия в поддержании сосудистого тонуса и структуры сосудистой стенки. Одним из основных вазоактивных дилататоров является NO, эндогенный мессенджер, синтезирующийся в здоровом эндотелии сосудов из прекурсора — аминокислоты L-аргинина. Эндотелиальная дисфункция вызывается различными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболическими нарушениями, системным или местным воспалительным процессом. Одним из механизмов, объясняющим развитие эндотелиальной дисфункции, является повышение в крови уровня асимметричного диметиларгинина — ADMA (asymmetric dimethylarginine), ингибирующего синтез NO и, тем самым, ведущему к нарушению сосудистой функции. Дополнительный прием L-аргинина восстанавливает сосудистую функцию и улучшает клинические симптомы различных заболеваний, ассоциированных с сосудистой дисфункцией.

Наличие ADMA — как эндогенного ингибитора eNOS, в плазме крови и моче у людей впервые описано в 1992 г. С тех пор внимание к роли этой молекулы в регуляции eNOS неуклонно возрастает. ADMA в концентрациях, выявляемых у пациентов с сосудистыми заболеваниями, угнетает синтез NO в сосудистой эндотелии. При внутриартериальном введении ADMA вызывает местную вазоконстрикцию, а также повышает системное сосудистое сопротивление и нарушает функцию почек при систематической инфузии. Существующие экспериментальные и клинические доказательства указывают, что даже небольшое изменение уровня ADMA существенно влияет на продукцию NO, сосудистый тонус и системное сосудистое сопротивление. Таким образом, повышенный уровень ADMA может объяснить «аргининовый парадокс» — наблюдения, показывающие, что экзогенный L-аргинин улучшает NO-опосредованные сосудистые функции *in vivo* несмотря на то, что его исходная концентрация в плазме крови примерно в 25 раз выше константы Михаэлиса ( $K_m$ ) изолированной очищенной NOS *in vitro*. Повы-

шенный уровень ADMA широко распространен при гиперхолестеринемии, гипергомоцистеинемии, сахарном диабете, облитерирующих заболеваниях периферических артерий, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, гестационной гипертензии и преэклампсии, эректильной дисфункции и других клинических состояниях.

Нормальный уровень L-аргинина в крови отмечается при большинстве клинических состояний, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией. Однако клинические и экспериментальные доказательства свидетельствуют, что повышение уровня ADMA может привести к относительной недостаточности L-аргинина даже в случае нормальной концентрации этой аминокислоты. Дополнительное поступление с пищей L-аргинина может помочь восстановлению физиологического статуса за счет нормализации соотношения L-аргинин/ADMA (норма — 50–100:1). Соотношение L-аргинин/ADMA считается наиболее точным способом определения доступности субстрата для eNOS. Это соотношение увеличивается при приеме L-аргинина не зависимо от начальной концентрации ADMA. У пациентов, не имеющих нарушенного баланса L-аргинин/ADMA, эффект приема L-аргинина менее выражен.

Позитивный эффект L-аргинина на сосудистую функцию у пациентов с ее нарушением установлен в различных исследованиях при незначительном эффекте или его отсутствии в группе контроля у здоровых участников. Это объясняется тем, что L-аргинин восстанавливает эндотелиальный синтез NO до нормального уровня, способствуя восстановлению сосудистой функции. При поставке eNOS ее естественного субстрата (L-аргинина) не отмечается избыточного вазодилатационного эффекта за пределами физиологического диапазона. Таким образом, прием L-аргинина не должен вызывать развитие избыточного гипотензивного эффекта, ортостатической дисрегуляции или неблагоприятных сердечных событий вследствие рефлекторной тахикардии. В противоположность этому, экзогенные доноры NO, такие как органические нитраты, высвобождающие NO под воздействием ферментов, отличных от eNOS, ассоциированы с развитием привыкания и воздействием оксидативного стресса на артериальную стенку. Исходя из этого, L-аргинин рассматривается в качестве безопасной и полезной диетической добавки.