

Показано, що у хворих на хронічну СН пероральний прийом L-аргініну в дозах між 5 та 13 г/добу протягом періоду до 6 тиж сприяв зниженню рівня ендотеліну 1 у плазмі, поліпшенню показників АТ, загального функціонального стану [5], а також функції нирок порівняно з групою плацебо [44].

G. Watanabe та співавт. (2000) оцінили вплив перорального прийому L-аргініну в дозі 15 г/добу протягом 5 днів на ниркову гемодинаміку в рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні за участю 17 пацієнтів віком 56±12 років із хронічною застійною СН II-III ФК. Встановлено підвищення добової екскреції цГМФ із сечею з 0,8±0,5 до 1,4±1,1 мкмоль/добу (P<0,01), кліренсу креатиніну зі 125±42 до 150±43 мл/хв (P<0,05) і зниження рівня ендотеліну в плазмі крові з 3,1±0,8 до 2,5 пг/мл (P<0,05). Відносно збільшення рівня екскреції натрію (47±12 проти 34±9% у групі плацебо; P<0,05) і рівня гломерулярної фільтрації (44±31 проти 22±29; P<0,05) також було більш значним після терапії L-аргініном [44].

B. Bednarz і співавт. (2004) встановили підвищення толерантності до фізичного навантаження у 21 пацієнта з хронічною застійною СН II-III ФК за NYHA після перорального прийому L-аргініну в дозі 9 г/добу [41].

За результатами нашого дослідження за участю

33 пацієнтів з ІХС і хронічною СН, які отримували як доповнення до основної терапії внутрішньовенно L-аргінін (Тівортін) у дозі 4,2 г / 100 мл протягом 7 днів із подальшим пероральним застосуванням у дозі 6 г (Тівортін аспартат) протягом 3 міс, виявлено значну позитивну регуляцію фактора росту ендотелію судин (VEGF), зниження активності матриксної металопротеїнази 9, рівня циркулюючих рівнів ангіостатину та продуктів розпаду фібронектину. Тобто L-аргінін, впливаючи на поліпшення ангіогенної відповіді, сприяв перевагам з боку серцево-судинної системи в цієї групи хворих [45].

У малих клінічних випробуваннях також отримані переконливі докази на користь того, що L-аргінін може бути корисним для лікування СН [46].

Отже, за результатами досліджень, використання L-аргініну як додаткової терапії при серцево-судинній патології, а саме АГ, ІХС і СН, та у хворих з ожирінням, ЦД 2 типу й ІР мало позитивний вплив на перебіг захворювання та механізми розвитку за відсутності значущих небажаних побічних ефектів.

Нині обговорюється можливість подальшого дослідження з визначення диференціації використання L-аргініну з L-карнітином як додаткової терапії при серцево-судинній патології з метою позитивного впливу на патогенетичні ланки прогресування захворювань.

ВИСНОВОК

Доцільність додаткового призначення L-аргініну до основної схеми лікування знайшло підтвердження при АГ, ІХС, СН, ЦД, ІР та відображено в рекомендаціях із парентеральної нутриціології (ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: On Cardiology and Pneumology, 2009). Аналіз літератури свідчить, що L-аргінін продемонстрував свою безпечність у діапазоні верхньої межі 30 г/добу, хоча в більшості випробувань застосовувалася доза від 6 до 12 мг/добу.

Список літератури знаходиться в редакції.

ТІВОРТІН®

ОРИГІНАЛЬНИЙ ЛІВООБЕРТАЮЧИЙ
АРГІНІН ДЛЯ ЗАХИСТУ СУДИН



Курс лікування: Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів.
Далі Тівортін аспартат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу, курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузії. Лікарська форма: р-н для інфузії у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспартат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). Біологічно-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідиопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спрощена гіперкоагуляція. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота. Безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчуливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищення рівня калію в крові. Аргінін несумісний із іопентолом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тівортін® р-н для інфузії. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за перші 10-15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпокісії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. Тівортін® аспартат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3-8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідиопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3-6 разів/добу. При гіпокоагуляції та астенічних станах — 5 мл 4-8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8-15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №УА/9941/01/01, №УА/8954/01/01.

*Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ЮРІЯ-ФАРМ

www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com



О.В. Курята, д.м.н., професор, М.М. Гречаник, кафедра внутрішньої медицини 2 ДЗ
«Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

РОЛЬ L-АРГІНІНУ В ЛІКУВАННІ СЕРЦЕВОСУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: У ФОКУСІ – ВИБІР ЕФЕКТИВНОЇ ДОЗИ

L-аргінін – умовно незамінна амінокислота, що вперше була виділена 1886 р. E. Schulze та E. Steiger, а структура її встановлена E. Schulze та E. Winterstei 1897 р. [1]. L-аргінін використовується декількома шляхами для синтезу білка та низькомолекулярних біоактивних речовин (наприклад, оксиду азоту – NO, орнітину, проліну, креатину й поліамінів), які мають величезне фізіологічне значення. Крім того, аргінін регулює клітинні сигнальні шляхи й експресію генів для поліпшення серцево-судинної функції, підвищення чутливості до інсуліну [2], збільшення м'язової маси та зниження ожиріння в людей.



О.В.Курята

Фізіологічна потреба тканин і органів в аргініні задовольняється його ендogenous синтезом або надходженням з їжею, проте для молодих людей і дорослих в умовах стресу чи хвороби ця амінокислота стає незамінною [3]. При надходженні з їжею L-аргінін всмоктується в тонкому кишечнику й транспортується в печінку, де основна його кількість утилізується в орнітиновому циклі [4]. Решта L-аргініну використовується як субстрат для синтезу NO [1], який є найважливішою субстанцією, що продукується судинним ендотелієм для регуляції судинного тону.

У фізіологічних умовах синтез NO з L-аргініну відбувається за допомогою ферменту NO-синтази (NOS), другим продуктом реакції є L-цитрулін [5]. Відомо декілька ізоформ NOS, названих за типом клітин, де вони були вперше виділені: нейрональна (nNOS), ендотеліальна (eNOS) і макрофагальна (iNOS) [1]. Саме eNOS локалізується в ендотеліальних клітинах і відповідає за синтез базального рівня та його зміну у відповідь на фізичні навантаження й хімічні стимули (брадикалінін) [6], який відіграє важливу роль у реалізації механізмів локальної ендотеліальної цитопротекції, підтриманні судинного гомеостазу та фізіологічній регуляції артеріального тиску (АТ). Окрім того, eNOS виявлена в інших клітинах і тканинах, зокрема в кардіоміоцитах, еритроцитах, мегакаріоцитах і тромбоцитах [1].

З іншого боку, iNOS у судинній мережі присутня не тільки в макрофагах, а й у лімфоцитах, ендотеліальних клітинах, клітинах гладких м'язів або фіброблестах. Вона активується під впливом бактеріальних ендотоксинів і запальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини й інтерлейкіни, не залежить від кальцію та викликає синтез NO у високих концентраціях (у 1000 разів вищий порівняно з eNOS). У свою чергу, nNOS синтезує NO у фізіологічних кількостях, переважно як трансмітер у головному мозку й периферичній нервовій системі.

Роль NO в підтримці судинного гомеостазу зводиться до регуляції судинного тону, проліферації й апоптозу, а також регуляції оксидантних процесів. Окрім того, NO притаманні ангіопротекторні властивості [8]. NO

також відповідальний за протизапальні ефекти, такі як інгібування експресії молекул клітинної адгезії ICAM 1 (молекули міжклітинної адгезії 1 типу), VCAM 1 (молекули адгезії судинного ендотелію 1 типу) та тканинного фактора; інгібування виділення хемокінів, таких як MCP 1 (моноцитарний хемотаксичний фактор 1). До того ж NO блокує агрегацію тромбоцитів і має фібринолітичний ефект [9].

За нормального функціонування ендотелію NO має антиатерогенний ефект: пригнічує утворення комплексів окисленого холестерину з ліпопротеїнами низької щільності (ЛПНЩ), запобігає вазоконстрикторним ефектам тромбоксану А2, серотоніну, що виділяються з тромбоцитів, знижує стабільність мРНК, моноцитарного хемотаксичного фактора, перешкоджає адгезії й агрегації тромбоцитів (цГМФ-залежний механізм), пригнічує експресію прозапальних генів (NF-κB). Недостатній синтез NO призводить до ушкодження мембран клітин продуктами вільнорадикального окислення. Пероксидитрит та інші реактивні сполуки, взаємодіючи з NO, посилюють захоплення ліпопротеїнів макрофагами судинної стінки. В умовах зниженого синтезу NO захисні механізми не функціонують, а отже, запускаються механізми атерогенезу. Цікаво, що L-аргінін не знижує рівень холестерину в крові, але в його присутності холестерин втрачає здатність відкладатися на стінках судин [10]. Клінічні дослідження з використанням перорального L-аргініну в пацієнтів із гіперхолестеринемією показали, що при пероральному прийомі L-аргінін покращує ендотеліозалежну вазодилатацію (ЕЗВД) [11] так само чи навіть більше, ніж після гіполіпідемічної терапії. Також було зафіксовано поліпшення ендотеліальної функції при гіперхолестеринемії в разі лікування L-аргініном у дозі 6,6 г/добу [12]. Плейотропні ефекти L-аргініну наведені встанові з парентеральної нутриціології (ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: On Cardiology and Pneumology, 2009), де препарат рекомендований для застосування в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (СН) [13].

Посилення продукції й вивільнення NO, зумовлене L-аргініном, має антиоксидантний ефект і сприяє поліпшенню ендотеліальної функції [14], тому не викликає сумнівів у необхідності його призначення як доповнення до основної терапії, що сприяє поліпшенню біодоступності eNOS і покращує функціональний стан ендотелію при ішемічній хворобі серця (ІХС), гіпертонічній хворобі, СН, але питання підбору дози при різних патологічних станах досі вивчається. При низькій концентрації в плазмі крові L-аргінін сприяє покращенню ендотеліальної функції; при середньому рівні концентрації може чинити пряму вазодилатацію внаслідок стимуляції секреції інсуліну й гормона росту; високі рівні L-аргініну викликають неспецифічну вазодилатацію. Фармакокінетичні дослідження виявили, що пік концентрації аргініну в плазмі становив 50,0±13,4 мг/мл через 60 хв після прийому 10 г натще у хворих із базовою концентрацією аргініну 15,1±2,6 мг/мл. Автори встановили, що 20% аргініну поглинається після прийому пероральної дози 10 г, а з часом концентрація в плазмі знижувалася, але не поверталася до базового рівня навіть через 8 год [15]. В іншому дослідженні Бодє-Богер і співавт. [16] повідомили, що після перорального прийому аргініну в дозі 6 г пікова концентрація спостерігалася через 90 хв і біодоступність становила 70%.

Безпека використання аргініну ретельно вивчена Shao та Nathcock [17]. Було виконано аналіз 38 клінічних випробувань із використанням аргініну в дорослих із 1990 по 2008 р., у тому числі в таких популяціях, як люди похилого віку й особи з патологією ниркової, легеневої та серцево-судинної

систем. Пацієнти з певними шлунково-кишковими захворювання, злоякісними новоутвореннями, сильними опіками та травмами були виключені. Оцінювали небажані ефекти впливу на печінку й функції нирок. Автори виявили відсутність будь-якої моделі побічних ефектів,

що стосується використання аргініну, й тому література свідчить про високий рівень його безпечності [18]. Найбільше на сьогодні дослідження, що включало 792 пацієнти з гострим інфарктом міокарда, котрі приймали аргінін у дозі 9 г/добу порівняно з плацебо протягом 30 діб, не виявило побічних явищ [19].

Питання дози та тривалості застосування аргініну нині потребують подальшого вивчення. За результатами досліджень, добова доза аргініну коливається від 3 до 42 г [17], а допустима максимальна доза перорального аргініну для його максимального всмоктування також широко відрізняється, ймовірно, внаслідок використання різних лікарських форм (капсула, розчин), що впливає на переносимість і потребує проведення довгострокових випробувань [18]. У дослідженні авторів із залученням здорових добровольців показана потреба переносимість внутрішньовенного та перорального аргініну в дозі менш як 30 г/добу [20].

Роль аргініну в патологічних процесах

Ожиріння, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу

Встановлено, що ожиріння пов'язане зі зменшенням продукції NO, котре зумовлене

порушенням біодоступності його субстрату – аргініну, а збільшення вмісту аргініну в ендотелії запобігає артеріальній гіпертензії (АГ) [4], яка часто поєднується з ожирінням [21]. Результати багатьох досліджень, у яких оцінювали використання аргініну в дорослих з ожирінням, дають змогу припустити, що аргінін може бути безпечним і ефективним терапевтичним засобом при ожирінні й позитивно впливає на корекцію метаболічних процесів [22], а саме на інсулінорезистентність – ІР (табл.) [18].

У дослідженні Monti та співавт. [29] оцінювали вплив довгострокових схем терапії L-аргініном на ризик розвитку ЦД 2 типу за участю 144 пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози (ІР; середній ІМТ – приблизно 30 кг/м²; середній вік – 57,7 року), котрі отримували низьку дозу аргініну (6,4 г/добу) чи плацебо протягом 18 міс. Після того як лікування було припинено, хворі спостерігалися ще протягом 12 міс. Під час 18-місячної фази лікування відбулися значні зміни, включаючи збільшення концентрації аргініну в плазмі натще в групі, що одержувала аргінін, порівняно з плацебо (50,0±11,3 проти 3,6±16,6 ммоль/л), більш значне зниження маси жиру й більший відсоток хворих, які повернулися до нормоглікемії в групі, що одержувала аргінін (42,4 проти 22,1% у групах аргініну та плацебо відповідно), хоча абсолютна втрата ваги чи показники метаболізму глюкози були однаковими в обох групах. Наприкінці розширеного періоду тільки 27,2% хворих з ІР, яких лікували аргініном, прогресували до ЦД 2 типу порівняно з 47,1% у групі плацебо.

Lucotti та співавт. [24] провели рандомізоване контрольоване дослідження в 33 здорових (середній ІМТ – 39,1 кг/м²) італійських пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі отримували аргінін (8,3 г/добу) чи плацебо протягом 3 тиж. У групі з додаванням аргініну спостерігалася значне збільшення його концентрації в плазмі (з 81,8±12,3 мкмоль/л на початку дослідження до 131,8±16,6 мкмоль/л – наприкінці), тоді як концентрація в групі плацебо не змінилися, що демонструє явну ендотеліопротекторну перевагу аргініну [23].

В іншому дослідженні польського населення Jabieska та співавт. [26] вивчали використання L-аргініну в 38 пацієнтів з атеросклеротичним захворюванням периферичних артерій нижніх кінцівок у поєднанні з ЦД 2 типу порівняно з 12 здоровими. Усіх лікували низькою дозою аргініну (6 г/добу) протягом 2 міс. Не було впливу на рівень глюкози натще чи концентрацію глікозильованого гемоглобіну, проте автори виявили значне збільшення концентрації NO та загального антиоксидантного статусу [30].

У дослідженні Hurt і співавт. описана ефективність аргініну в дозі 9 г/добу (по 3 г 3 р/добу) протягом

12 тиж у 20 жінок з ожирінням (ІМТ ≥30 та ≤40 кг/м²) віком ≥18 і ≤40 років. 13 жінок, які завершили дослідження, показали значне зменшення об'єму талії на 5,5% і зниження ваги на 2,9% [27].

Авторами проведено метааналіз 3761 повідомлення з ретельним вивченням статей за участю 723 хворих, які приймали L-аргінін (219 пацієнтів з ІХС, 136 – із хворобою периферичних артерій, 30 – із СН, 38 – зі стенокардією та 20 – з атеросклерозом). Зафіксоване покращення ЕЗВД, значне зниження АТ, позитивний вплив L-аргініну на продукцію NO в пацієнтів з ожирінням та/або ЦД 2 типу в поєднанні із серцево-судинними захворюваннями, що свідчить про можливість його використання як додаткової терапії в цих пацієнтів і необхідність подальшого вивчення його ефектів [31].

Артеріальна гіпертензія

Відомо, що NO, котрий продукується в ендотелії судин, відповідає за релаксацію гладких м'язів [11] і необхідний для зниження АТ. Будь-яке поліпшення функції ендотелію сприяє профілактиці серцево-судинних захворювань [32], а лікування L-аргініном сприяє помірному зниженню систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) [1].

За даними авторів, у пацієнтів з АГ L-аргінін ефективно знижував як САТ, так і ДАТ (від 2,2 до 5,4 мм рт. ст. і від 2,7 до 3,1 мм рт. ст. відповідно) [7]. Метааналіз 11 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень за участю 387 учасників із дозами аргініну в діапазоні від 4 до 24 г/добу протягом 2-24 тиж показав, що включення аргініну в схему лікування сприяло зниженню САТ приблизно на 5 мм рт. ст. і ДАТ на 3 мм рт. ст. (P<0,001 для обох груп) [33]. У невеликому контрольованому дослідженні [34] у пацієнтів з АГ, рефрактерною до еналаприлу та гідрохлоротіазиду, було виявлено сприятливу відповідь у разі введення до схеми лікування L-аргініну перорально в дозі 6 г/добу.

У проспективному подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні було виявлено значне поліпшення ЕЗВД (з 1,7±3,4 до 5,9±5,4%; P=0,008) у 18 пацієнтів з есенціальною гіпертензією на тлі прийому 6 г/добу L-аргініну. Перше дослідження гемодинамічних механізмів антигіпертензивного ефекту L-аргініну було проведено при його застосуванні в дозі 12 г/добу. У пацієнтів зменшився серцевий викид (на 0,4 л/хв), ДАТ (на 1,9 мм рт. ст.), рівень гомоцистеїну в плазмі (на 2,0 мкмоль/л), збільшився період напруження шлуночків (на 3,4 мс). В іншому дослідженні обстежено 13 пацієнтів з АГ і мікровазкулярною стенокардією до та після лікування L-аргініном (6 г/добу протягом 4 тиж).

Також під впливом L-аргініну значно поліпилися якість життя, функціональний клас (ФК) стенокардії, знизилася АТ, ЕЗВД передпліччя, значно збільшилася концентрація L-аргініну в плазмі.

За результатами нашого дослідження за участю 20 хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з АГ 1-2 ступеня, котрим у комплексну терапію включали L-аргінін у формі розчину для перорального застосування з режимом дозування 15 мл 2 р/добу (сумарна доза – 6 г/добу) протягом 4 тиж, у всіх хворих була досягнута нормалізація ендотеліальної функції за наявності її порушення в 95% хворих до початку лікування, досягнуто суттєве зменшення САТ і ДАТ (на 28,7 та 26,4% відповідно), зниження рівня адипонектину та покращення показників ІР [35].

L-аргінін та ІХС

Окислений холестерин ЛПНЩ підвищує експресію аргінази та знижує рівень eNOS в ендотеліоцитах, сприяючи зменшенню продукції NO, а при зменшенні вмісту NO в тканинах серця підвищується тиск коронарних судин і знижується коронарний кровоток. Такий ефект може бути пояснений здатністю NO знижувати чутливість скоротливих білків міокарда до іонів кальцію.

У дослідженні A. Pallosi та співавт. у 13 хворих зі стабільною стенокардією І-II ФК за умов лікування L-аргініном у дозі 2 г 3 р/добу протягом 4 тиж відзначалося зниження ФК стенокардії, САТ у спокої, поліпшення якості життя, підвищення концентрації L-аргініну та циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) [28].

В іншому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з двома періодами лікування (аргінін/плацебо) тривалістю 2 тиж кожний узяли участь 36 хворих на стабільну стенокардію напруження II чи III ФК [36]. Час виконання навантаження збільшився на 16% у період лікування порівняно зі зменшенням на 4% під час періоду плацебо (P=0,05). Також слід відзначити поліпшення якості життя, котру оцінювали за допомогою Сіетлського опитувальника (68±13 балів у групі лікування проти 63±21 балів у групі плацебо; P=0,04).

Використання L-аргініну вивчено в декількох невеликих клінічних випробуваннях при лікуванні стабільної стенокардії напруження. У неконтрольованому пілотному дослідженні за участю чоловіків із тяжким перебігом (IV ФК) стенокардії введення пероральних добавок L-аргініну в дозі 9 г/добу протягом 3 міс як доповнення до стандартної терапії сприяло клінічному поліпшенню (до II ФК) у 7 з 10 пацієнтів. Цікаво, що в пацієнтів із клінічною відповіддю на L-аргінін зафіксовано зниження рівня

маркерів клітинної адгезії та запальних цитокинів у сироватці крові, в тому числі інтерлейкіну 1 та 6. Рівні цих запальних маркерів не змінювалися в пацієнтів, які не мали клінічної відповіді. За даними літератури, L-аргінін у хворих із підтвердженою ІХС у дозі 21 г/добу протягом 3 днів сприяв значному покращенню ЕЗВД на відміну від групи плацебо [37].

У дослідженні W.H. Yin і співавт. у 31 пацієнта зі стабільною ІХС на тлі перорального прийому L-аргініну в дозі 10 г/добу протягом 4 тиж встановлено поліпшення ендотеліальної функції та зниження окислення [38]. T. Lauer і співавт. (2008) показали збільшення мінімального діаметра просвіту судини в стенозованому сегменті з 0,98±0,06 до 1,14±0,07 мм (p<0,05) без впливу на інші сегменти в пацієнтів з ІХС у разі застосування інфузії 150 мкмоль/хв L-аргініну [39], а кровоток у післястенотичному сегменті збільшився на 24±3% [40].

Суперечливі дані отримані в дослідженні VINTAGE MI за участю 153 хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST і приймали L-аргінін у дозі 3 г/добу 6 міс. Результати випробування показали відсутність зменшення жорсткості судинної стінки та поліпшення насосної функції серця. 8,6% хворих, які отримували L-аргінін, померли, й дослідження було призупинене. У ході аналізу причин смерті виявили, що 2 пацієнти померли від сепсису, 2 – знайдені вдома мертвими, 1 помер від повторного інфаркту міокарда, тобто негативний вплив аргініну доведено не було [41].

L-аргінін і СН

Вплив NO на серцево-судинну систему реалізується через його дію як на насосну функцію серця, так і на судинний тиск [42]. NO регулює реакцію кардіоміоцитів на адрено- та холінергічні стимули. Виявлено кореляцію рівня синтезу ендогенного NO та показників скоротливої функції міокарда лівого шлуночка. Показано, що NO поліпшує роботу лівого шлуночка на тлі зменшення споживання кисню як нормального, так й ішемізованого міокарда. При збільшенні концентрації NO проявляються негативні інотропний цГМФ-незалежний і хронотропний ефекти. Крім того, саме збільшення концентрації NO вважають однією з причин порушення скоротливої діяльності міокарда при інфаркті, кардіоміопатії та міокардитах.

За результатами досліджень [43], лікування L-аргініном у дозі 8 г/добу 4 тиж сприяло поліпшенню ЕЗВД, функції нирок (швидкості клубочкової фільтрації), натріурезу та рівня ендотеліну плазми у хворих із хронічною застійною СН [12], покращувало фракцію викиду.

Таблиця. Клінічні дослідження перорального введення аргініну дорослим з ожирінням, ІР та ЦД 2 типу					
Суб'єкти дослідження	Кількість пацієнтів*	Загальна добова доза, частота та тривалість прийому аргініну	Несприятливі події	Сприятливий вплив аргініну	Посилання
Хворі з метаболічним синдромом і порушеною толерантністю до глюкози	144 (72)	6,4 г/добу протягом 18 міс (додатковий період спостереження протягом 12 міс без додавання аргініну)	Зазвичай незначні й однаково поширені в групах аргініну та плацебо	Втрата жиру; більший відсоток повернення до нормоглікемії, ніж у групі плацебо	[23]
Хворі на ЦД 2 типу та з вісцеральним ожирінням	33 (17)	8,3 г/добу протягом 3 тиж	Відсутні	Поліпшені метаболічні профілі; втрата жиру	[24]
Хворі з порушеною толерантністю до глюкози	30 (16)	6 г/добу протягом 6 міс	Відсутні	Поліпшення ендотеліальної функції; підвищена чутливість до інсуліну; зниження запальних маркерів	[25]
Хворі на ЦД 2 типу із супутніми захворюваннями периферичних артерій	50 (38)	6 г/добу протягом 2 міс	Відсутні	Покращений антиоксидантний статус; підвищена концентрація NO	[26]
Хворі з ожирінням	20 (20)	9 г/добу протягом 12 тиж	Жоден клінічно значущий	Зменшення об'єму талії й потенційно вісцерального жиру; зниження ваги й ІМТ	[27]
Хворі на ЦД 2 типу	12 (6)	9 г/добу протягом 30 днів	Відсутні	Покращена печінкова й периферична чутливість до інсуліну	[28]

Примітки: ЦД – цукровий діабет; *число в дужках відповідає числу суб'єктів дослідження в групі лікування аргініном; не було надано жодної інформації про частоту прийому пероральних добавок аргініну суб'єктами дослідження; ІМТ – індекс маси тіла.