

# ТІВОРТИН®

— незамінний донатор  
оксида азоту



## РОКІВ

## СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



- СПРИЯЄ ВІДНОВЛЕННЮ ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ<sup>1</sup>
- ЗАХИЩАЄ МІОКАРД ПІД ЧАС ПОВТОРНОЇ ІШЕМІЇ<sup>2</sup>
- ЗНИЖУЄ РІВЕНЬ ТРИГЛІЦЕРИДІВ<sup>3</sup>
- ПІДВИЩУЄ ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ<sup>4</sup>



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

Тівортин® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортин® аспартам. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспаргінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДО 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, ідіопатична легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. 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. Гіперчуйливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватись підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тівортин® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапл./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапл./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, 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. Тівортин® аспартам. Вживають всередину, під час їди. 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 — 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–4 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпоксичних 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 для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розширення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

<sup>1</sup>В.Ю. Лещинська, Поль L-аргініна в терапії артеріальної гіпертензії: фокус на функцію эндотелію і ангиогенез //Дозоров'я України 2012, с. 82-83. <sup>2</sup>Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, et al. Cardioplegic arrest with L-arginine improves myocardial protection: results of a prospective randomized clinical trial. Ann Thorac Surg 2002; 73:837-42. <sup>3</sup>F.Schulze и соавт., 2009, Nutrition Research, 2009 May; 29(5):291-7. <sup>4</sup>Копонлева Л.О., L-аргінін при ішемічній хворобі серця: дослідження продовжуються // Therapia-2010-NP10-C.64-68.

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»

03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.

Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com



# Терапевтический потенциал L-аргинина при кардиоваскулярных заболеваниях

Обзор посвящен месту и роли экзогенного L-аргинина в лечении кардиоваскулярных заболеваний. Обсуждаются теоретические предпосылки применения экзогенного L-аргинина в качестве донатора оксида азота и модулятора эндотелиальной функции. Приведены данные доклинических и клинических исследований, характеризующих эффективность и безопасность L-аргинина при кардиоваскулярных заболеваниях.

**Ключевые слова:** кардиоваскулярные заболевания, L-аргинин, эндотелий, вазодилатация.

## Введение

L-аргинин — условно незаменимая аминокислота, являющаяся важным прекурсором в биосинтезе широкого спектра биологически активных соединений (оксид азота, агматин, креатин, мочевины, протеины и полиамины) и вовлекающаяся в процессы клеточного роста, дифференциации, репарации, иммунного ответа, воспаления и регуляции сосудистого тонуса (Boger R.H., Vode-Boger S.M., 2001; Morris S.M.Jr., 2005). В физиологических условиях концентрация L-аргинина в плазме крови колеблется в пределах 40–100 мкмоль/л, а биодоступность тесно зависит от возраста, половой принадлежности, характера питания, массы тела и коморбидных состояний, таких как воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, мальабсорбция (Stuehr D.J., 1997; Tapiero H. et al., 2002; Suzuki T. et al., 2017). Биологическая роль L-аргинина в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы активно изучается в последние десятилетия, преимущественно благодаря доказательствам его непосредственного участия в биосинтезе эндогенных антиоксидантов и оксида азота (Wu G., Morris S.M.Jr., 1998; Suzuki Y.J., 2019). Последний является универсальным регулятором эндогенной фибринолитической системы и гемостаза, сосудистого тонуса, интегративной функции сосудистой стенки и интенсивности апоптоза в некоторых тканях (Березин А.Е., 2007). Данные доклинических и клинических исследований свидетельствуют о взаимосвязи между дефицитом циркулирующего L-аргинина и кардиоваскулярным риском, а также риском развития васкулярных осложнений сахарного диабета (Acevedo M. et al., 2017). Все это предположало расширение научных исследований в направлении возможности применения L-аргинина при кардиоваскулярных заболеваниях.

В настоящем обзоре приведены данные доказательной медицины, касающиеся эффективности и безопасности L-аргинина у пациентов с различным кардиоваскулярным риском или верифицированным сердечно-сосудистым заболеванием.

## Синтез и метаболизм L-аргинина

Вместе с лизином и гистидином L-аргинин принадлежит к группе основных аминокислот, обозначаемых как диаминомонокарбоновые кислоты с одной –COOH и двумя –NH<sub>2</sub> группами. Известны как минимум пять ферментных систем, участвующих в деградации и метаболизме L-аргинина (рис. 1).

В организме человека, помимо аргинил-тРНК-синтетазы, еще четыре группы ферментов используют свободный L-аргинин в качестве субстрата для деградации, а именно: NO-синтаза (NOS) (три изоформы), аргиназа (две изоформы), аргинин-глицин-амидинотрансфераза и аргининдекарбоксилаза. Кроме того, существует и один путь синтеза эндогенного L-аргинина из цитруллина, который, в свою очередь, представляет собой результат конденсации глутамина и пролина.

Цитруллин синтезируется преимущественно в стенке кишечника, а основными местами биосинтеза эндогенного L-аргинина из цитруллина являются клетки, экспрессирующие аргининосук-

цинатсинтазу и аргининосукцинатлиазу, такие как почки, легкие, эндотелий, скелетные мышцы (Jungnickel K.E.J. et al., 2018). Результатом этих циркадных изменений L-аргинина и цитруллина является биосинтез оксида азота (Stuehr D.J., 1997). Более того, эти процессы регулируются эпигенетически за счет метилирования гистонов генов, кодирующих ключевые ферменты синтеза L-аргинина (Lillico R. et al., 2016; Wesche J. et al., 2017).

На рис. 2 представлена биологическая роль L-аргинина. С одной стороны, L-аргинин рассматривается как единственный субстрат для эндогенного синтеза оксида азота, обладающего широким кругом биологических эффектов, среди которых вазодилатация, васкулярная репарация, T-клеточная активация, антипролиферативный, антиагрегантный и антикоагулянтный эффек-

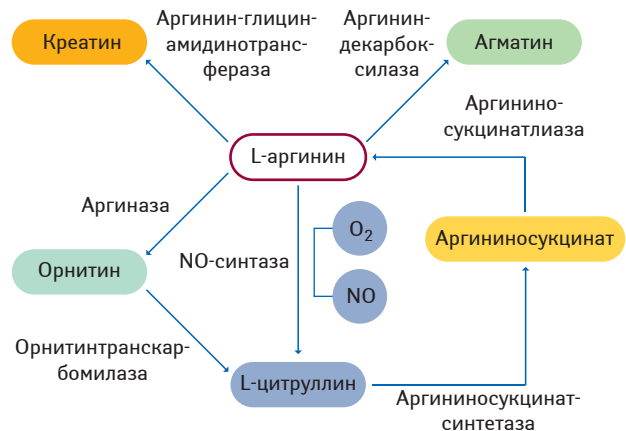


Рис. 1. Метаболизм L-аргинина

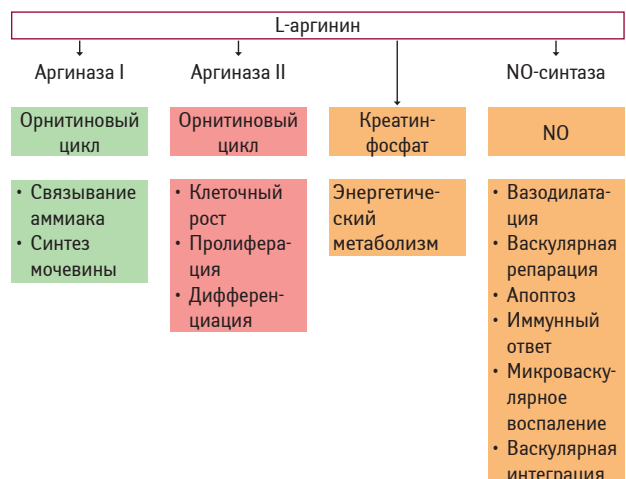


Рис. 2. Биологические эффекты L-аргинина

ты. С другой стороны, существуют альтернативные пути биосинтеза эндогенного L-аргинина. Так, гепатоциты способны синтезировать достаточно большие количества L-аргинина в орнитиновом цикле, причем вновь синтезированный L-аргинин немедленно гидролизует до орнитина и мочевины, что не обеспечивает естественной физиологической потребности в достаточном количестве L-аргинина.

Благодаря активности фермента аргиназы L-аргинин превращается в L-орнитин, который является предшественником полиаминов и мочевины (Tapiero H. et al., 2002). Кроме того, L-аргинин также является предшественником креатина, играющего важную роль в энергетическом метаболизме и обмене белков в скелетных мышцах, нервной ткани и яйцях (Walker J.B., 1979; Wyss M., Kaddurah-Daouk R., 2000). Повышение активности аргиназы приводит к усилению катаболизма L-аргинина путем превращения его в орнитин (Wu G., 1997). Поскольку внутриклеточный пул L-аргинина является важным лимитирующим фактором для синтеза молекулы оксида азота, можно предположить, что активность аргиназы также играет важную роль в синтезе этой молекулы индуцибельной NO-синтазой в различных тканях, включая эндотелий (Jia YX. et al., 2006; Zakula Z. et al., 2007; Soskic S.S. et al., 2011; Sukhovshin R.A., Gilinsky M.A., 2013).

Таким образом, биологическая роль L-аргинина не исчерпывается усилением синтеза оксида азота, а затрагивает такие важнейшие процессы, как клеточный рост, дифференцирование и пролиферация, васкулярная репарация и энергетический метаболизм.

### **Метаболизм L-аргинина при кардиоваскулярных заболеваниях**

При патофизиологических состояниях, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, диабетическая ангиопатия, атеросклероз, а также при остром инфаркте миокарда и ишемической реперфузии активность эндотелиальной аргиназы существенно повышается, что способствует снижению локальной концентрации L-аргинина и биодоступности оксида азота (Chicoine L.G. et al., 2004; Zhang C. et al., 2004; Berezin A., 2018). Эти процессы лежат в основе формирования эндотелиальной дисфункции, рассматриваемой не только как ранний этап в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, хронической болезни почек, но и как важнейший независимый предиктор неблагоприятного прогноза в общей популяции и среди лиц с установленным кардиоваскулярным или метаболическим заболеванием (Berkowitz D.E. et al., 2003; Hein T.W. et al., 2003; Berezin A., 2017). L-аргинин является единственным предшественником синтеза оксида азота, а доступность субстрата L-аргинина обусловлена, в частности, повышением экспрессии и/или активности аргиназы, а также накоплением эндогенных метил-аргининов, в том числе асимметричного диметиларгинина (Yang Z., Ming X.F., 2013). В ряде исследований установлено, что зрелые эндотелиоциты и их прекурсоры обладают уникальной способностью метаболизировать L-цитруллин в L-аргинин и таким образом быстро повышать локальный пул оксида азота (Березин А.Е., 2010; Gogoi M. et al., 2016). На этом фоне повышенная активность аргиназы может привести к дефициту L-аргинина и снижению эндогенной продукции оксида азота даже без повышения его энзиматической деградации супероксиддисмутазой или продуктами оксидативного стресса (Forstermann U., Munzel T., 2006; Miller M.W. et al., 2013; Paulson N.B. et al., 2014). Хотя точный механизм эндотелиальной дисфункции при различных патофизиологических состояниях, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и сердечная недостаточность, полностью не установлен, дефицит L-аргинина может быть одним из ключевых механизмов формирования и прогрессирования этого феномена (Rafikov R. et al., 2011; Березин А.Е., 2017). Существенно доказательство того, что восполнение дефицита L-аргинина приводило к повышению активности эндотелиальной NO-синтазы и биодоступности оксида азота, что открывает возможности для нового подхода к лечению пациентов с некоторыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (Tousoulis D. et al., 2002).

### **Перспективы реверсии дисфункции эндотелия с помощью L-аргинина**

Результаты доклинических исследований свидетельствуют о существенном улучшении функции эндотелия артерий при парентеральном введении L-аргинина в анимационной модели гиперхолестеринемии и атеросклероза (Chaturvedi R. et al., 2007). Отметим, что нарушение биодоступности оксида азота, которое часто зависит от активности оксидативного стресса и ингибирующего воздействия эндогенных метил-аргининов (асимметричного диметиларгинина), может быть преодолено путем создания избыточной внеклеточной концентрации L-аргинина, что, в свою очередь, позволяет увеличить продукцию как локального, так и системного оксида азота путем стимуляции индуцибельной NO-синтазы (Nagase S. et al., 1997; Maxwell A.J., Cooke J.P., 1998). Этот феномен, известный как L-аргининовый парадокс, является ключевым для понимания механизма благоприятного влияния экзогенного L-аргинина на состояние интегративной функции эндотелия артерий (Xie L., Gross S.S., 1997).

В дальнейшем было установлено, что экзогенный L-аргинин способствовал не только улучшению вазорелаксации и снижению системного артериального давления, но и оказывал антипролиферативный, антиатерогенный, противовоспалительный и антиагрегантный эффекты в различных экспериментальных моделях (Boger R.H. et al., 1998). При этом многие исследователи отмечали благоприятное влияние L-аргинина на нейрогуморальный профиль плазмы крови в виде снижения концентрации эндотелина-1, ренина, ангиотензина II, вазопрессина и повышения активности брадикинина (Ohta K. et al., 1991; Lee C.W. et al., 2009). Вместе с тем причинно-следственная связь установлена для снижения уровня эндотелина-1 и артериального давления при экзогенном введении L-аргинина (Susic D. et al., 1999). Это позволило предполагать, что гемодинамические эффекты препарата L-аргинина (Тивортин®) могут быть обусловлены именно супрессией биосинтеза эндотелина-1 (Dumont Y. et al., 2001; Susic D. et al., 2001).

В клинических условиях получены данные о благоприятном влиянии экзогенного L-аргинина на клинический статус и кардиогемодинамику у пациентов с умеренной и тяжелой сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (Koifman V. et al., 1995; Vocchi E.A. et al., 2000). Кроме того, отмечено существенное снижение периферического и легочного сосудистого сопротивления, повышение суточного диуреза при отличной переносимости лечения (Koifman V. et al., 1995; Vocchi E.A. et al., 2000). Дотация L-аргинина пациентам с мультифокальным атеросклерозом и стабильной стенокардией напряжения оказалась эффективной в отношении уменьшения суточного количества ангинозных эпизодов и снижения функционального класса стенокардии (Adams M.R. et al., 1997; Blum A. et al., 2000). Однако при тяжелом атеросклеротическом поражении периферических артерий позитивный эффект экзогенного L-аргинина отсутствовал (Wilson A.M. et al., 2007). В рандомизированном клиническом исследовании VINTAGE MI (Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction) L-аргинин оказался эффективным в отношении восстановления эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с острым инфарктом миокарда (Schulman S.P. et al., 2006). Кроме того, L-аргинин в дозе 6–10 г/сут уменьшал выраженность реперфузионного повреждения после выполнения процедур реваскуляризации и эффективно предотвращал появление феномена «no-reflow» (Takeuchi K. et al., 1995). Аналогичные данные получены для пациентов с дислипидемией (Clarkson P. et al., 1996) и артериальной гипертензией (Bode-Boger S.M. et al., 2003). Кроме того, установлено, что L-аргинин в диапазоне доз 6–12 г/сут потенцирует эффекты антигипертензивных лекарственных средств в отношении как восстановления суточного профиля артериального давления, так и улучшения функции органов-мишеней (Lerman A. et al., 1998; Ast J. et al., 2010; Bogdanski P. et al., 2013). Более того, в условиях плацебо-контролируемого исследования установлено, что оптимальная суточная доза L-аргинина, оказывающая наиболее выраженный антигипертензивный эффект, составляет 9–12 г (Ast J. et al., 2010). Несмотря на то что повышение суточной дозы препарата способствовало дополнительному улучшению эндотелийзависимой вазодилатации, это не отразилось в дополнительном



снижении уровня системного артериального давления (Clarkson P. et al., 1996; Bode-Boger S.M. et al., 2003). Кроме того, L-аргинин в средних дозах (6–12 г/сут) способен оказывать благоприятное влияние в отношении перфузии фетоплацентарного фактора, снижая риск преэклампсии/эклампсии (Magee L.A. et al., 2014). Необходимо отметить, что превышение суточной дозы L-аргинина >12 г может повышать риск асептического панкреатита, что определенным образом ограничивает применение этого препарата оптимальным рангом доз 6–12 г/сут (Loscalzo J., 2003).

Дополнительно стало известно, что L-аргинин способен оказывать благоприятные эффекты, такие как повышение утилизации глюкозы, снижение резистентности к инсулину, у пациентов с абдоминальным ожирением, сахарным диабетом и метаболическим синдромом (Piatti P.M. et al., 2001; Boger R.H., 2008).

Таким образом, экзогенный L-аргинин обладает рядом преимуществ, позволяющих ему повысить эффективность комплексной терапии некоторых кардиоваскулярных заболеваний за счет улучшения эндотелийзависимой вазодилатации.

## Заключение

В заключение необходимо отметить, что экзогенная дотация L-аргинина является привлекательным методом коррекции дисфункции эндотелия и NO-опосредованных метаболических эффектов у широкого спектра пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями. Существующие данные о клиническом применении экзогенного L-аргинина свидетельствуют о достаточно благоприятном профиле его эффективности и безопасности. Вероятно, следует продолжить работу в данном направлении в рамках крупных контролируемых исследований.

## Список использованной литературы

- Березин А.Е.** (2010) Клиническая липидология. Современная стратегия диагностики, профилактики и лечения гиперлипидемий. МОРИОН, Киев, 384 с.
- Березин А.Е.** (2007) Оценка глобального кардиоваскулярного риска. Преимущества и ограничения мульти-факториального подхода. Укр. мед. часопис, 3(59): 37–44.
- Березин А.Е.** (2017) Программы первичной и вторичной превенции кардиоваскулярных заболеваний: фокус на аторвастатин. Укр. мед. часопис, 4(120): 105–110.
- Acevedo M., Valentino G., Kramer V. et al.** (2017) Evaluation of the American College of Cardiology and American Heart Association Predictive score for cardiovascular diseases. *Rev. Med. Chil.*, 145(3): 292–298.
- Adams M.R., McCredie R., Jessup W. et al.** (1997) 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.
- Ast J., Jablecka A., Bogdanski P. et al.** (2010) Evaluation of the antihypertensive effect of L-arginine supplementation in patients with mild hypertension assessed with ambulatory blood pressure monitoring. *Med. Sci. Monit.*, 16(5): CR266–CR271.
- Berezin A.** (2018) Neutrophil extracellular traps: the core player in vascular complications of diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Syndr.* [Epub ahead of print].
- Berezin A.E.** (2017) Are inflammatory cytokines and angiogenic factors a predictive biomarker of diabetes retinopathy? *Diabetes Metab. Syndr.*, 11(Suppl. 2): S735–S736.
- Berkowitz D.E., White R., Li D. et al.** (2003) Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels. *Circulation*, 108(16): 2000–2006.
- 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.
- Bocchi E.A., Vilella de Moraes A.V., Esteves-Filho A. et al.** (2000) L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure. *Clin. Cardiol.*, 23(3): 205–210.
- Bode-Boger 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.
- Bogdanski P., Szulinska M., Suliburska J. et al.** (2013) Supplementation with L-arginine favorably influences plasminogen activator inhibitor type 1 concen-

tration in obese patients. A randomized, double blind trial. *J. Endocrinol. Invest.* 36(4): 221–226.

**Boger R.H.** (2008) L-Arginine therapy in cardiovascular pathologies: beneficial or dangerous? *Curr. Opin Clin. Nutr. Metab. Care*, 11(1): 55–61.

**Boger R.H., Bode-Boger S.M.** (2001) The clinical pharmacology of L-arginine. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 41: 79–99.

**Boger R.H., Bode-Boger S.M., Kienke S. et al.** (1998) Dietary L-arginine decreases myointimal cell proliferation and vascular monocyte accumulation in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*, 136(1): 67–77.

**Chaturvedi R., Asim M., Lewis N.D. et al.** (2007) L-arginine availability regulates inducible nitric oxide synthase-dependent host defense against *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun.* 75(9): 4305–4315.

**Chicoine L.G., Paffett M.L., Young T.L. et al.** (2004) Arginase inhibition increases nitric oxide production in bovine pulmonary arterial endothelial cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 287(1): L60–L68.

**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.

**Dumont Y., D'Amours M., Lebel M., Lariviere R.** (2001) Supplementation with a low dose of L-arginine reduces blood pressure and endothelin-1 production in hypertensive uraemic rats. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 16(4): 746–754.

**Forstermann U., Munzel T.** (2006) Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*, 113(13): 1708–1714.

**Gogoi M., Datey A., Wilson K.T., Chakravorty D.** (2016) Dual role of arginine metabolism in establishing pathogenesis. *Curr. Opin. Microbiol.*, 29: 43–48.

**Hein T.W., Zhang C., Wang W. et al.** (2003) Ischemia-reperfusion selectively impairs nitric oxide mediated dilation in coronary arterioles: counteracting role of arginase. *FASEB J.*, 17(15): 2328–2330.

**Jia Y.X., Pan C.S., Yang J.H. et al.** (2006) Altered L-arginine/nitric oxide synthase/nitric oxide pathway in the vascular adventitia of rats with sepsis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 33(12): 1202–1208.

**Jungnickel K.E.J., Parker J.L., Newstead S.** (2018) Structural basis for amino acid transport by the CAT family of SLC7 transporters. *Nat. Commun.*, 9(1): 550.

**Koifman B., Wollman Y., Bogomolny N. et al.** (1995) Improvement of cardiac performance by intravenous infusion of L-arginine in patients with moderate congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 26(5): 1251–1256.

**Lee C.W., Li D., Channon K.M., Paterson D.J.** (2009) L-arginine supplementation reduces cardiac noradrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 47(1): 149–155.

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

**Lillico R., Sobral M.G., Stesco N., Lakowski T.M.** (2016) HDAC inhibitors induce global changes in histone lysine and arginine methylation and alter expression of lysine demethylases. *J. Proteomics.*, 133: 125–133.

**Loscalzo J.** (2003) Adverse effects of supplemental L-arginine in atherosclerosis: consequences of methylation stress in a complex catabolism? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 23(1): 3–5.

**Magee L.A., Pels A., Helewa M. et al.; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group** (2014) Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 36(5): 416–441.

**Maxwell A.J., Cooke J.P.** (1998) Cardiovascular effects of L-arginine. *Curr. Opin Nephrol. Hypertens.* 7(1): 63–70.

**Miller M.W., Knaub L.A., Olivera-Fragoso L.F. et al.** (2013) Nitric oxide regulates vascular adaptive mitochondrial dynamics. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 304(12): H1624–H1633.

**Morris S.M. Jr.** (2005) Arginine metabolism in vascular biology and disease. *Vasc. Med.*, 10(Suppl. 1): S83–S87.

**Nagase S., Takemura K., Ueda A. et al.** (1997) A novel non-enzymatic pathway for the generation of nitric oxide by the reaction of hydrogen peroxide and D- or L-arginine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 233(1): 150–153.

**Ohta K., Hirata Y., Shichiri M. et al.** (1991) Urinary excretion of endothelin-1 in normal subjects and patients with renal disease. *Kidney Int.*, 39(2): 307–311.

**Paulson N.B., Gilbertsen A.J., Dalluge J.J. et al.** (2014) The arginine decarboxylase pathways of host and pathogen interact to impact inflammatory pathways in the lung. *PLoS One*, 9: e111441.

Матеріал підготовлений при підтримці фармацевтичної компанії «Юрія-Фарм» (Україна) — виробителя препарату L-аргінину гідрохлориду в ін'єкційній формі Тивортин®.

Тивортин® не тільки являється донатором субстрата для синтезу оксиду азоту, но і проявляє доказану антигіпоксическу, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну і дезінтоксикаційну активність, способен підвищати содержание циркулюючого інсуліну, глюкагона, соматотропного гормону і пролактину, приймає активне участие в синтезі проліна, поліаміна, агматина, модулює фібриногенез, сперматогенез, оказує мембранополіарізуюче дієвство. Основні показання к его примененію — мультифокальний атеросклероз, діабетическа ангиопатія, артеріальна гіпертензія, стабільна серцева недостаточність, легочна гіпертензія. Тивортин® назначають в формі внутривенних медленних капельних інфузій з обов'язательною коррекцією у пацієнтів з хроническою болєзньою почек і ризиком розвитку гіперкаліємії. Препарат обладає благоприятним профілем безпеки, що дає можливість применяти его в составе комплексної терапії при кардиоваскулярних захворюваннях.

Статті по клініческому впливанню ендотеліальної дисфункції — <http://tivortin.com/ru/specialistam/?spec=1>

**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.

**Rafikov R., Fonseca F.V., Kumar S. et al.** (2011) eNOS activation and NO function: structural motifs responsible for the posttranslational control of endothelial nitric oxide synthase activity. *J. Endocrinol.*, 210(3): 271–284.

**Schulman S.P., Becker L.C., Kass D.A. et al.** (2006) L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. *JAMA*, 295(1): 58–64.

**Soskic S.S., Dobutovic B.D., Sudar E.M. et al.** (2011) Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) and its Potential Role in Insulin Resistance, Diabetes and Heart Failure. *Open Cardiovasc Med. J.*, 5: 153–163.

**Stuehr D.J.** (1997) Structure-function aspects in the nitric oxide synthases. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 37: 339–359.

**Sukhovshin R.A., Gilinsky M.A.** (2013) The influence of acute renal injury on arginine and methylarginines metabolism. *Ren. Fail.*, 35(10): 1404–1411.

**Susic D., Francischetti A., Frohlich E.D.** (1999) Prolonged L-arginine on cardiovascular mass and myocardial hemodynamics and collagen in aged spontaneously hypertensive rats and normal rats. *Hypertension*, 33(1 Pt. 2): 451–455.

**Susic D., Varagic J., Frohlich E.D.** (2001) Isolated systolic hypertension in elderly WKY is reversed with L-arginine and ACE inhibition. *Hypertension*, 38(6): 1422–1426.

**Suzuki T., Morita M., Hayashi T., Kamimura A.** (2017) The effects on plasma L-arginine levels of combined oral L-citrulline and L-arginine supplementation in healthy males. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 81(2): 372–375.

**Suzuki Y.J.** (2019) Oxidant-Mediated Protein Amino Acid Conversion. *Anti-oxidants (Basel)*, 8(2): 50.

**Takeuchi K., McGowan F.X., Danh H.C. et al.** (1995) Direct detrimental effects of L-arginine upon ischemia – reperfusion injury to myocardium. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 27(7): 1405–1414.

**Tapiero H., Mathe G., Couvreur P., Tew K.D.I.** (2002) Arginine. *Biomed. Pharmacother.*, 56(9): 439–445.

**Tousoulis D., Antoniadou C., Tentolouris C. et al.** (2002) L-arginine in cardiovascular disease: dream or reality? *Vasc. Med.*, 7(3): 203–211.

**Walker J.B.** (1979) Creatine: biosynthesis, regulation, and function. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 50: 177–242.

**Wesche J., Kühn S., Kessler B.M. et al.** (2017) Protein arginine methylation: a prominent modification and its demethylation. *Cell Mol. Life Sci.*, 74(18): 3305–3315.

**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.

**Wu G.** (1997) Synthesis of citrulline and arginine from proline in enterocytes of postnatal pigs. *Am. J. Physiol.*, 272(6 Pt. 1): G1382–G1390.

**Wu G., Morris S.M.Jr.** (1998) Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem. J.*, 336 (Pt. 1): 1–17.

**Wyss M., Kaddurah-Daouk R.** (2000) Creatine and creatinine metabolism. *Physiol. Rev.*, 80(3): 1107–1213.

**Xie L., Gross S.S.** (1997) Argininosuccinate synthetase overexpression in vascular smooth muscle cells potentiates immunostimulant-induced NO production. *J. Biol. Chem.*, 272(26): 16624–16630.

**Yang Z., Ming X.F.** (2013) Arginase: the emerging therapeutic target for vascular oxidative stress and inflammation. *Front. Immunol.*, 4: 149.

**Zakula Z., Koricanac G., Putnikovic B. et al.** (2007) Regulation of the inducible nitric oxide synthase and sodium pump in type 1 diabetes. *Med. Hypotheses*, 69(2): 302–306.

**Zhang C., Hein T.W., Wang W. et al.** (2004) Upregulation of vascular arginase in hypertension decreases nitric oxide-mediated dilation of coronary arterioles. *Hypertension*, 44(6): 935–943.

## Терапевтичний потенціал L-аргініну при кардіоваскулярних захворюваннях

**О.Є. Березін**

**Резюме.** Огляд присвячений місцю та ролі екзогенного L-аргініну в лікуванні кардіоваскулярних захворювань. Обговорюються теоретичні передумови застосування екзогенного L-аргініну як донатора оксиду азоту і модулятора ендотеліальної функції. Наведено дані доклінічних та клінічних досліджень, які характеризують ефективність і безпеку L-аргініну при кардіоваскулярних захворюваннях.

**Ключові слова:** кардіоваскулярні захворювання, L-аргінін, ендотелій, вазодилатація.

## Therapeutic potency of L-arginine in cardiovascular diseases

**A.E. Berezin**

**Summary.** The review focuses on the place and role of exogenous L-arginine in treatment of cardiovascular diseases. The theoretical background of using exogenous L-arginine as a donor of nitric oxide and a modulator of endothelial function is served. The data of preclinical and clinical studies characterizing the efficacy and safety of L-arginine in cardiovascular diseases are given.

**Keywords:** cardiovascular diseases, L-arginine, endothelium, vasodilation. □

### Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич  
69121, Запорожье, а/я 6323  
Запорожский государственный  
медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней № 2  
E-mail: aeberezin@gmail.com

Получено 05.03.2019