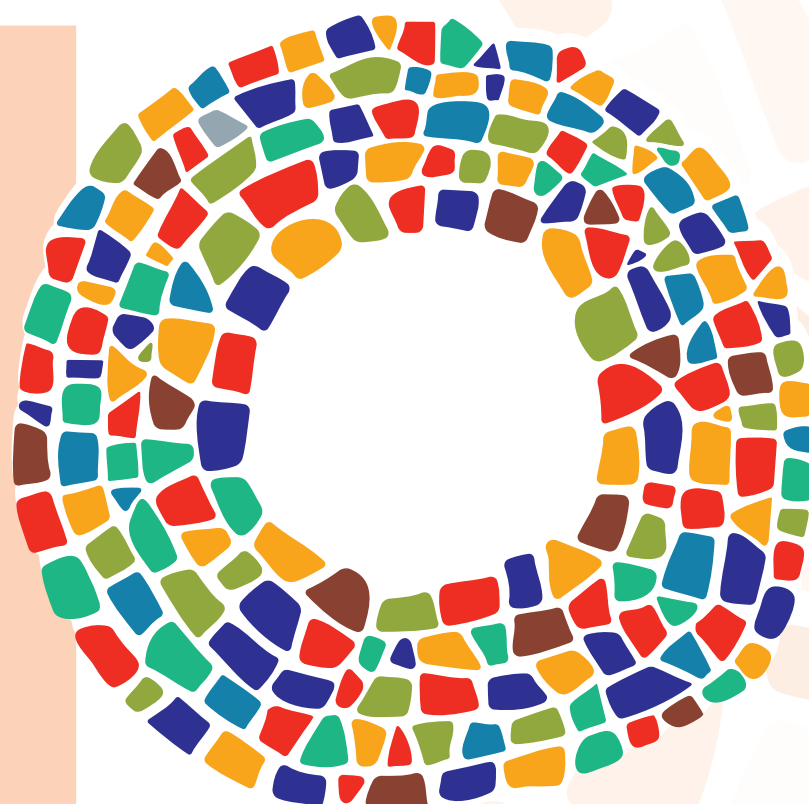
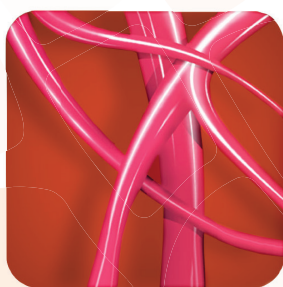


ТІВОРТІН®

— незамінний донатор
оксиду азоту



РОКІВ СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



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 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). Тівортін® аспартат. 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 аспарагінової — 0,43 г). Фізико-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, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна 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. Гіперчутливість 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 — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крап./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крап./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. 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, 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 №UA/9941/01/01, №UA/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



Л.К. Соколова, д.м.н., В.М. Пушкарєв, ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ

Роль аргініна в фізіологічних процесах в нормі і при патологічних станах

Аргінін – це ключовий метаболіт на кінцевому етапі білкового і інших видів обміну азотсодержащих сполучень, а також незамінний компонент важливих регуляторних систем людини і інших тварин. Без його участі неможливо системна і локальна регуляція тону гладком'язового шару стінки судин, бронхів, кишечника. Аргінін забезпечує ефективність лізосомально-килінгової системи фагоцитів, бере участь в регуляції проліферативних процесів, функції матриксоб'язуючих клітин мезенхімальної лінії [1-3]. Аналіз причин порушення біодоступності аргініна є одним з необхідних умов розуміння патогенетичних механізмів розвитку і розробки методів профілактики і лікування найважливіших захворювань людини, в першу чергу атеросклерозу – одного з основних факторів, що зменшують тривалість життя.

Пути надходження аргініна:

1. Синтез в системі тонкого кишечника – почек з тонкокишкового глутаміну і глутамату, глутаміну плазми крові, проліну, NH_3 і CO_2 , образуваних кишечною мікрофлорою.

2. Деградація білків тіла.

3. Надходження з їжею і всмоктування в кишечнику.

4. Локальні механізми ферментативної рециркуляції цитруліну.

У тварин існує метаболічний шлях для синтезу аргініну. У здорових дорослих синтез аргініну не грає головної ролі в регулюванні його гомеостазу. Але при певних умовах, включаючи запалення, дисфункції тонкої кишки або почек, ендогенний синтез не може забезпечити достатнього кількості аргініну [1-3]. Для дорослої людини середньодобова норма споживання L-аргініну з їжею становить від 3 до 6 г [4]. Аргінін служить попередником різних молекул, включаючи NO, креатин, мочевину, поліаміни, L-пролін, L-орнітин, глутамат і агматин [1-3]. Транспорт аргініну через клітинну мембрану здійснюється катіонним амінокислотним транспортером CAT-1/2 [1].

Ендотеліальний оксид азоту

Оксид азоту (NO) – важлива вазореактивна молекула, яка синтезується з L-аргініну трьома ізоформами NO-синтази (NOS): індукційною (iNOS) і двома конститутивними – ендотеліальною (eNOS) і нейрональною (nNOS). eNOS – основна ізоформа NOS в нормальній судинній стінці [5].

NO, синтезований eNOS, виконує цілий ряд функцій: 1) є одним з найбільш потужних вазодилаторів, релаксуючим фактором для гастроінтестинального тракту, дихальних шляхів [5, 6]; 2) опосередковує судинорозширюючі ефекти ендотеліальних вазодилаторів (ацетилхоліну, брадікініну, гістаміну і др.), затримує утворення ендотеліального судинорозсужувача фактора ендотеліну-1 і звільнення норадреналіну кінцями симпатических нейронів, перешкоджає здійсненню надмірних ефектів інших вазоконстрикторів (ангіотензину, тромбоспандину A2). Завдяки цьому NO бере активну участь в регуляції судинного тону і кровотоку, рівня артеріального тиску (АД), системної і регіональної гемодинаміки; 3) стимулює синтез ендотеліального фактора росту і ангіогенезу, але інгібує проліферацію, гіпертрофію судин і міграцію гладком'язових клітин, перешкоджаючи утворенню неоплазми (рис.); 4) затримує (в малих концентраціях) або посилює (в великих концентраціях) апоптоз,

знижує синтез екстрацелюлярного матриксу, що підтримує нормальну структуру судинної стінки; 5) надає потужне протизапальне і антитромботичне діє; 6) має антиоксидантні властивості, перешкоджає патогенним впливам ліпопротеїнів низької щільності [1, 6].

Роль аргініна в патологічних процесах

Основним наслідком дефіциту аргініну в організмі є зниження продукції NO.

Встановлено, що ожиріння пов'язано з зменшенням продукції NO, викликаного порушенням біодоступності його субстрату – аргініну; збільшення вмісту аргініну в ендотелії запобігає гіпертензії, викликаній ожирінням [7].

NO, продукований в ендотелії судин, відповідає за релаксацію гладких м'язів і необхідний для зниження АД. Будь-яке покращення функції ендотелію сприяє профілактиці серцево-судинних захворювань (ССЗ). Застосування L-аргініну суттєво покращило ендотеліальну функцію судин. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією прийом L-аргініну ефективно знижував як систолічний, так і діастолічний АД (від 2,2 до 5,4 мм рт. ст. і від 2,7 до 3,1 мм рт. ст. відповідно) [8].

Концентрація L-аргініну значно зменшується у жінок з гестаційною гіпертензією або преєклампсією. Було помічено, що у вагітних з преєклампсією збільшуються рівні супероксиду, який зв'язує NO, що призводить до підвищення АД. Тому збільшення продукції NO з використанням

L-аргініну може подолати ефекти супероксиду і суттєво знизити АД.

Ці дані отримані в дослідженні з участю більш ніж 600 тис. пацієнтів, у яких зміни показників АД є клінічно значимими, оскільки зниження систолічного АД на 5 мм рт. ст. пов'язано з зменшенням ризику інсульту і ішемічної хвороби серця на 14 і 9% відповідно [8].

Як нирковий, так і нейрогенний механізми обумовлюють розвиток гіпертензії при ожирінні [9]. В частині, посиленний симпатический відтік (sympathetic outflow), хронічна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), окислювальний стрес і зниження доступності NO, особливо в нирках, можуть призвести до патогенезу артеріальної гіпертензії, пов'язаної з ожирінням. Існують дані, що підтверджують, що перенос L-аргініну при ожирінні зменшується. Порушення транспорту L-аргініну може знизити біодоступність NO і тим самим посилити окислювальний стрес і симпатический відтік, викликаючи активацію РААС і посилюючи наступні прогіпертензивні ефекти симпатическої нервової системи і РААС – порочний цикл, що веде до гіпертензії. Відповідно, стратегії лікування, які збільшують вміст аргініну і утворюють NO, ймовірно, будуть ефективними при гіпертензії, пов'язаній з ожирінням [7].

У літніх людей зростає периферическе опір, і артерії втрачають здатність ефективно дилатувати через ендотеліальну дисфункцію. Ця судинна сенеценція підвищує ризик розвитку ССЗ при старінні [4]. NO, звільнюваний ендотеліальними клітинами в відповідь на напруження сдвигу, грає



Л.К. Соколова

ключову роль в підтриманні судинної стінки в нормальному стані, інгібуючи запалення, клітинну проліферацію і тромбоз. Ендотеліальна дисфункція, пов'язана зі старінням, може бути результатом зменшення утворення NO. Експресія клітинами судин хемокинів, цитокінів і молекул адгезії збільшується, що призводить до залучення лейкоцитів, агрегації тромбоцитів і ініціації атеросклеротического процесу [4, 10].

Напруження сдвигу, викликане в'язкою природою кровотоку, активує eNOS шляхом фосфорилування. NO дифундує в клітини гладкої м'язової судин і індукуює релаксацію гладких м'язів [11], регулюючи таким чином регіональний кровотік. При старінні може знизитися доступність NO, що призводить до ослаблення вазодилатації і зміні регіональної циркуляції і перфузії тканин [4]. Зменшення кількості субстрату може обмежувати швидкість і знизити утворення NO, а внаслідок цього – ендотеліальну вазодилатацію.

При катаболічних станах хірургічного або травматического походження, при яких прискорюється ріст і відновлення, аргінін може стати умовно незамінною амінокислотою. В даний час вивчається можливість застосування L-аргініну в комплексному лікуванні «хвороби віку» для захисту судинної мережі від руйнівних наслідків старіння і хвороб [4].

L-аргінін стимулює секрецію різних гормонів, включаючи соматотропний гормон (GH), інсулін, глюкагон, адреналін, норадреналін і пролактин [12]. Інсулін, в свою чергу, стимулює експресію CAT-1 і транспорт L-аргініну в ендотеліальні клітини. Тому у хворих на діабет зменшується вміст L-аргініну і NO в клітинах судин [13].

Клінічні дослідження свідчать про вплив L-аргініну на агрегацію тромбоцитів. Так, при введенні L-аргініну в течение 7 днів для лікування периферических артеріальних захворювань спостерігали інгібування спонтанної, колагено- і аденосиндифосфору (АДФ)-індукованої агрегації тромбоцитів. Лікування цієї амінокислотою зменшувало здатність тромбоцитів до агрегації у пацієнтів з гіперхолестеринемією, інсуліннезалежним діабетом і артеріальною гіпертензією. Позитивний ефект від L-аргініну спостерігали також при гострій коронарній недостатності. Ліки покращувало ендотеліальну функцію і інгібувало АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів [14].

Таким чином, отримані результати демонструють, що L-аргінін може модифікувати гемостаз шляхом інгібування коагуляції і активації фібринолізу.

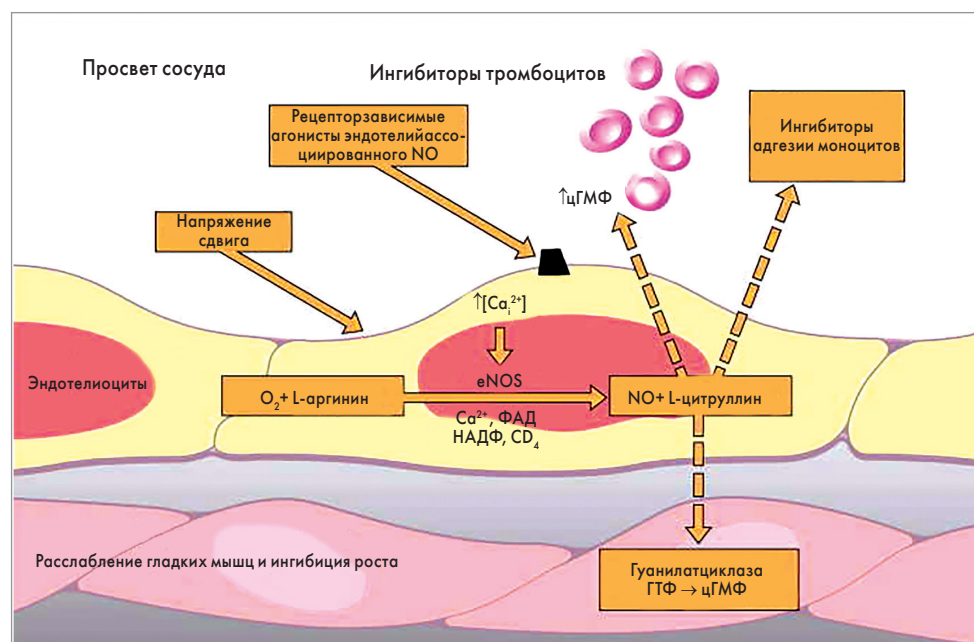


Рис. Дія аргініну і NO в стінці кровоносного судина

В ендотелії eNOS окислює аргінін до NO і цитруліну. NO протидіє запальному процесу (в даному випадку викликаному напруженням сдвигу), інгібує адгезію моноцитів, формування тромба і релаксує нижележачий шар гладком'язової мускулатури.

Продолжение на стр. 38.

Л.К. Соколова, д.м.н., В.М. Пушкарєв, ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ

Роль аргініна в фізіологічних процесах в нормі та при патологічних станах

Продолжение. Начало на стр. 37.

L-аргінин регулює багаточисленні метаболічні шляхи, пов'язані з обміном жирних кислот, глюкози, амінокислот та білків за допомогою передачі сигналів в клітках та експресії генів. Крім того, аргінин регулює перекрестні взаємодії між адипоцитами та м'язами та розподіл енергії за допомогою секреції цитокінів та гормонів. Аргінин посилює експресію та активність аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази, тим самим модулює ліпідний обмін та енергетичний баланс в сторону зменшення кількості триацилгліцеринів. Все більше даних свідчать на користь того, що прийом аргініну ефективно зменшує кількість білої жирової тканини у мишей з ожирінням та пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу. Таким чином, аргінин можна використовувати для профілактики та лікування ожиріння та пов'язаного з ним метаболічного синдрому [15].

L-аргінин також використовується клітинною імунною системою та може допомогти знизити рівень інфікування, особливо в ситуаціях, які пов'язані з порушенням імунної функції, такими як хірургічне втручання або важке захворювання [16]. Доведено, що для пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні, терапія L-аргініном значно знижує воз-

можливість зараження внутрішньочеревної інфекцією та виникнення інфекційних ускладнень, включаючи пневмонію, абсцес брюшної порожнини, септичний шок, флегмону та інфекції мочеполової системи. У пацієнтів, які приймали препарати аргініну, кількість CD₄ Т-кліток значно збільшилась [8].

L-аргінин сприяє синтезу білка та прискорює загоєння ран, посилюючи синтез проліну, що важливо для утворення колагену, а також синтезу поліаміну, стимулюючи ріст клітин, їх проліферацію та диференціювання [17]. L-аргінин також стимулює виділення декількох анаболічних гормонів, таких як інсулін, гормон росту та інсуліноподібний фактор росту [18].

Висновки

Структура молекули L-аргініну передбачає його участь у великій кількості клітинних процесів. Він знаходиться в активних центрах багатьох білків. Його структура сприятлива для зв'язування фосфатного аніона та тому каталізує реакції фосфорилювання. Аргінин грає важливу роль у підтриманні заряду багатьох білків. Він сприяє детоксикації амміаку, секреції гормонів та бере участь у підтриманні імунної системи. Превращення аргініну в NO сприяє лікуванню різних фізіологічних патологій, таких як ССЗ, захворювання периферических сосу-

дов, еректильна дисфункція, атеросклероз, головні болі, пов'язані з судинами мозку, болі в грудях, шляхом посилення вазодилатації. Аргінин прискорює синтез білків, контролює витрати тканин у людей з міопатією, а також стимулює продукування сперми. L-аргінин може викликати комплексне вплив на тромбоцити, коагуляцію та фібринолітичні системи [19, 20].

Таким чином, слід враховувати великий терапевтичний потенціал L-аргініну та продовжувати дослідження можливостей його використання в комплексній терапії при прогресуванні судинної дисфункції, пов'язаної з віком та ССЗ. Особливу увагу необхідно приділяти здатності L-аргініну модулювати судинну запалювальну та системну гормональну середовище, що, в свою чергу, може мати позитивний вплив на ендотеліальну функцію судин.

Література

1. Литвяков А.М., Сергеев А.В. Аргинин-зависимые механизмы в патогенезе атеросклероза // Вестн. НАН Беларуси. — 2013. — 1. — С. 103-112.
2. Morris S.M. Jr. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases // Br. J. Pharmacol. — 2009. — 157, № 6. — P. 922-930.
3. Morris S.M. Jr. Arginine metabolism revisited // J. Nutr. — 2016. — 146, № 12. — P. 2579S-2586S.
4. Heffernan K.S., Fahs C.A., Ranadive S.M., Patvardhan E.A. L-arginine as a nutritional prophylaxis against vascular endothelial dysfunction with aging // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. — 2010. — 15, № 1. — P. 17-23.

5. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. — 2005. — 6. — С. 87-95.
6. Durante W., Johnson F.K., Johnson R.A. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 2007. — 34, № 9. — P. 906-911.
7. Rajapakse N.W., Head G.A., Kaye D.M. Say NO to obesity-related hypertension: role of the L-arginine-nitric oxide pathway // Hypertension. — 2016. — 67, № 5. — P. 813-819.
8. McRae M.P. Therapeutic benefits of L-Arginine: an umbrella review of meta-analyses // J. Chiropr. Med. — 2016. — 15, № 3. — P. 184-189.
9. Pretnar-Oblak J. Cerebral endothelial function determined by cerebrovascular reactivity to L-arginine // Biomed. Res. Int. — 2014. — P. 601515.
10. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // Circulation. — 2007. — 115, № 10. — P. 1285-1295.
11. Michael S.K., Surks H.K., Wang Y. et al. High blood pressure arising from a defect in vascular function // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. — 2008. — 105, № 8. — P. 6702-6707.
12. Borucki K., Aronica S., Starke I. et al. Addition of 2.5g L-arginine in a fatty meal prevents the lipemia-induced endothelial dysfunction in healthy volunteers // Atherosclerosis. — 2009. — 205, № 1. — P. 251-254.
13. Dubó S., Gallegos D., Cabrera L. et al. Cardiovascular action of insulin in health and disease: endothelial L-Arginine transport and cardiac voltage-dependent potassium channels // Front. Physiol. — 2016. — 7. — P. 74.
14. Cylwik D., Mogielnicki A., Buczek W. L-arginine and cardiovascular system // Pharmacol. Rep. — 2005. — 57, № 1. — P. 14-22.
15. Tan B., Li X., Yin Y. et al. Regulatory roles for L-arginine in reducing white adipose tissue // Front. Biosci. (Landmark Ed). — 2012. — 17. — P. 2237-2246.
16. Popovic P.J., Zeh H.J. 3rd, Ochoa J.B. Arginine and immunity // J. Nutr. — 2007. — 137, № 6, Suppl. 2. — P. 1681S-1686S.
17. Stechmiller J.K., Childress B., Cowan L. Arginine supplementation and wound healing // Nutr. Clin. Pract. — 2005. — 20, № 10. — P. 52-61.
18. Zuchi C., Ambrosio G., Lüscher T.F., Landmesser U. Nutraceuticals in cardiovascular prevention: lessons from studies on endothelial function // Cardiovasc. Ther. — 2010. — 28, № 4. — P. 187-201.
19. Verma N., Singh A.K., Singh M. L-arginine biosensors: A comprehensive review // Biochem. Biophys. Rep. — 2017. — 12. — P. 228-239.
20. Fuhrmann J., Schmidt A., Spiess S. et al. MscB is a protein arginine kinase that phosphorylates and inhibits the heat-shock regulator CtsR // Science. — 2009. — 324. — P. 1323-1327.



Асоціація
Ендокринологів
України

Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

13-14 вересня 2018
м. Львів



EndSchool

АНОНС

II Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю



3 - 4 жовтня 2018

м. Дніпро, м. Кривий Ріг

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПРОФЕСІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В УКРАЇНІ

Міністерство охорони здоров'я України
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини»
Департамент охорони здоров'я Дніпропетровської
обласної державної адміністрації
Департамент охорони здоров'я населення Дніпропетровської міської ради
Громадська організація «АРМЕД»

Основна тематика конференції:

- Стан та проблеми профпатологічної служби України
- Професійна патологія на сучасному етапі розвитку України: шляхи профілактики, діагностики та лікування професійних захворювань і коморбідних станів
- Збереження професійного здоров'я працівників та мешканців промислового регіону – пріоритетне завдання медицини праці
- Актуальні питання гігієни праці, вплив виробничих факторів на здоров'я працюючих. Профілактика професійних захворювань

Місце проведення:

м. Дніпро, вул. Шолом-Алейхеа, 4/26, культурно-діловий центр «Менора».
м. Кривий Ріг, вул. Дишинського, 11, готель «Park House»

Оргкомітет

К.Ю. Гашинова, тел.: +380(50)590-83-07, e-mail: conferenceoccup@gmail.com
В.В. Дмитриченко, тел.: +380(50)571-73-22, e-mail: conferenceoccup@gmail.com
Г.М. Стадничук, тел.: +380(67)247-66-76, e-mail: head@armed.org.ua
М.Є. Громадська, тел.: +380(97)-367-98-76, e-mail: armed@armed.org.ua
Додаткова інформація: https://armed.org.ua/prof_2018_anons_ukr/