



# CURTIS HEALTHCARE

60-544 Poznań, ul. Żeromskiego 9  
tel. (61) 847-51-47, fax (61) 847-69-67  
e-mail: [marketing@curtish.com.pl](mailto:marketing@curtish.com.pl)  
internet: [www.curtish.com.pl](http://www.curtish.com.pl)

Prof. dr hab. Elżbieta Kostka-Trąbka

## **Arginina – znany aminokwas o nowych możliwościach zastosowań klinicznych**

(reprint z „Ordynatora Leków” 3/2002)

Doc. dr hab. Paweł Chęciński

## **Badania nad skutecznością suplementacji L-argininy u chorych z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych**

Doc. dr hab. Anna Jabłeczka

## **Suplementacja L-argininy w chorobach układu sercowo-naczyniowego**

 **Ordynator Leków**

00-791 Warszawa, ul. Chocimska 22,  
tel./faks (+22) 848 57 54

# Arginina – znany aminokwas o nowych możliwościach zastosowań klinicznych

Elżbieta Kostka-Trąbka

L-arginina odgrywa zasadniczą rolę w metabolicznym cyklu mocznikowym, istotnym dla usuwania toksycznego amoniaku z ustroju. Aminokwas ten jest od dawna stosowany jako lek w takich przypadkach klinicznych, jak: zaburzenia czynności wątroby związane z nieprawidłowym przebiegiem cyklu mocznikowego, zatrucie ustroju amoniakiem, stany asteniczne, niedożywienie, alkalozja hipochloremiczna. Stosuje się go również w celu zwiększenia odporności mięśni na zmęczenie w trakcie długotrwałego wysiłku. W ostatnich latach zainteresowanie arginina jako lekiem znacznie wzrosło. Wykazano bowiem, że w tkankach nie wytwarzających mocznika arginina jest substratem dla syntezy tlenu azotu. Odkrycie to w istotny sposób rozszerzyło krąg jej zastosowań klinicznych. Obecnie, jako potencjalne kierunki klinicznego zastosowania L-argininy, wymienia się między innymi: nadciśnienie tętnicze samoistne, nadciśnienie indukowane ciążą, nadciśnienie płucne, miażdżycę tętnic kończyn dolnych, fenomen Raynauda, hipercholesterolemię, stabilną chorobę niedokrwienną serca, niewydolność krążenia, jaskrę, cukrzycę, przewlekłą niewydolność nerek. Ponadto zwraca się uwagę na zastosowanie tego aminokwasu w prewencji restenozy po przeszłach naczyń wieńcowych, po angioplastyce przezskórnej PTCA, jak również w prewencji udarów mózgu i zakrzepowych incydentów naczyniowych.

L-arginina (kwas 2-amino-5-guanidynowalerianowy) została po raz pierwszy wyizolowana z kiełków łubinu w 1886 r. W kilka lat później Hedin zidentyfikował ją jako białko zwierzęce (1), a w 1910 r. poznano jej strukturę chemiczną. Początki badań nad rolą tego aminokwasu w organizmie sięgają lat 30. ubiegłego wieku, kiedy to Krebs i Henseleit ogłosili, że L-arginina odgrywa zasadniczą rolę w metabolicznym cyklu mocznikowym, istotnym dla usuwania toksycznego amoniaku z ustroju (2). Okazało się, że półprodukt tej reakcji – ornityna – jest prekursorem syntezy poliamin, takich jak putrescyna, spermina i spermidyna, których fizjologiczna rola nie została dotychczas w pełni wyjaśniona. Wydają się one być kluczowymi substancjami w procesie proliferacji i różnicowania komórek, a także w czasie gojenia się ran (3). L-arginina jest również niezbędna w syntezie kreatyny, będącej podstawowym źródłem energii dla kurczących się mięśni. W latach 80. ubiegłego wieku wykazano, że L-arginina jest prekursorem EDRF (śródbłonkowego

czynnika rozszerzającego naczynia) (4), utożsamianym z tlenkiem azotu (NO) (5). Odkrycie procesu przemiany L-argininy w cytrulinę z uwalnianiem tlenu azotu rozpoczęło nową erę, w której nie tylko wyjaśniono mechanizm działania (stosowanej od wielu lat) nitrogliceryny, ale również opisano jej właściwości fizjologiczne i wskazano na kliniczne możliwości

zastosowania tlenu azotu i L-argininy – jedyne substratu dla syntezy NO u człowieka.

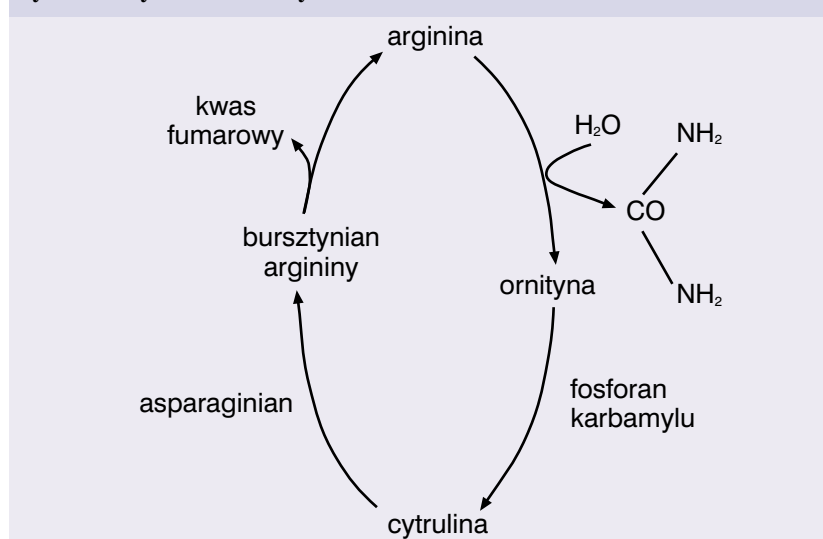
## Kliniczne zastosowanie argininy

### Zastosowanie L-argininy jako ogniwa cyklu mocznikowego

Arginina od dawna jest stosowana w leczeniu jako lek hepatoprotekcyjny i antyasteniczny. Mechanizm jej działania w obu tych przypadkach polega na stymulacji cyklu mocznikowego i w efekcie – usuwaniu toksycznego amoniaku. Powstały z przemian aminokwasów amoniak łączy się w mitochondriach z dwutlenkiem węgla, wodą i ATP tworząc fosforan karbamyłu, który reagując z ornityną tworzy cytrulinę. W cytozolu cytrulina i asparaginan tworzą bursztynian argininy, a ten – odszczepiając kwas fumarowy – uwalnia argininę. Arginina jest hydrolizowana przez arginazę do mocznika i ornityny (rycina 1).

W ten sposób cykl się zamyka, powstaje mocznik, w którym atom węgla pochodzi z CO<sub>2</sub>, jedna grupa aminowa – z amoniaku, a druga – z argininy. Podanie egzogennej argininy stymuluje usuwanie amoniaku (a więc działa detoksykacyjnie). Dotyczy to komórek wątroby (działanie hepatoprotekcyjne) i centralnego systemu nerwowego (działanie antyasteniczne).

Rycina 1. Cykl mocznikowy



**Poznanie metabolizmu argininy w cyklu mocznikowym umożliwiło zastosowanie jej w następujących przypadkach klinicznych:**

- zaburzenia czynności wątroby związane z nieprawidłowym przebiegiem cyklu mocznikowego,
- zatrucie ustroju amoniakiem,
- stany asteniczne, niedożywienie,
- zastosowanie L-argininy jako aminokwasu zwiększającego odporność mięśni na zmęczenie w trakcie długotrwałego wysiłku,
- alkaloza hipochloremiczna,
- próby czynnościowe podwzgórza.

**Zastosowanie L-argininy jako substratu do syntezy tlenu azotu**

W ostatnich latach zainteresowanie arginina jako lekiem znacznie wzrosło. Wykazano bowiem, że cykl mocznikowy nie jest jedynym szlakiem metabolizmu argininy oraz, że w tkankach nie wytwarzających mocznika, arginina (przy udziale tlenu i enzymu zwanego syntazą tlenu azotu) przechodzi wprost w cytrulinę (z pominięciem ornityny). W reakcji tej wytwarza się wolny rodnik tlenu azotu ( $^{\circ}\text{NO}$ ) (6). Biosynteza NO jest katalizowana przez grupę enzymów zwaną syntazami tlenu azotu (NOS) (rycina 2). Koenzymami tej reakcji są: zredukowany fosforan dinukleotydu nikotynamido-adeninowego (NADPH), tetrahydrobiopteryna ( $\text{BH}_4$ ), mononukleotydyd flawinowy, dinukleotydyd flawino-ade-

ninowy. Syntazy tlenu azotu występują w trzech izoformach. Dwie są zależne od  $\text{Ca}^{2+}$  i kalmoduliny – tak zwana konstytutywna neuronalna (NOS-1) i konstytutywna śródłonkowa (NOS-3), a jedna – tak zwana indukowalna (NOS-2) jest od nich niezależna. Konstytutywna śródłonkowa NOS-3 (stałe obecna w warunkach fizjologicznych) wytwarza w sposób ciągły niewielkie (pikomolarne) ilości NO, które odgrywają ważną rolę w regulacji napięcia ściany naczyń, utrzymaniu homeostazy pomiędzy komórkami krwi krążącej a ścianą naczyń oraz w neurotransmisji sygnałów. Według Stockleta, jednym z czynników aktywujących śródłonkową syntazę NOS-3 jest czerwone wino, które zawiera duże ilości polifenoli o właściwościach przeciwutleniających.

Tlenek azotu po rozpuszczeniu w wodzie „dobiera sobie” elektron, staje się lipofilną cząsteczką, która łatwo dyfunduje przez błonę komórkową i łącząc się z żelazem grupy hemowej cytozolowej cyklazy guanylowej (sGC) aktywuje ją. Stymulacja cyklazy guanylowej prowadzi do nagromadzenia się cyklicznego GMP i rozkurczu mięśniówki gładkiej (między innymi – mięśniówki naczyń krwionośnych) (6). NO, poza działaniem rozkurczającym naczyń, hamuje agregację płytek krwi, zmniejsza ich przyczepność do ściany naczyń, zmniejsza odkształcalność erytrocytów, zmniejsza aktywność i uwalnianie inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI), aktywując w ten sposób układ fibrynolityczny,

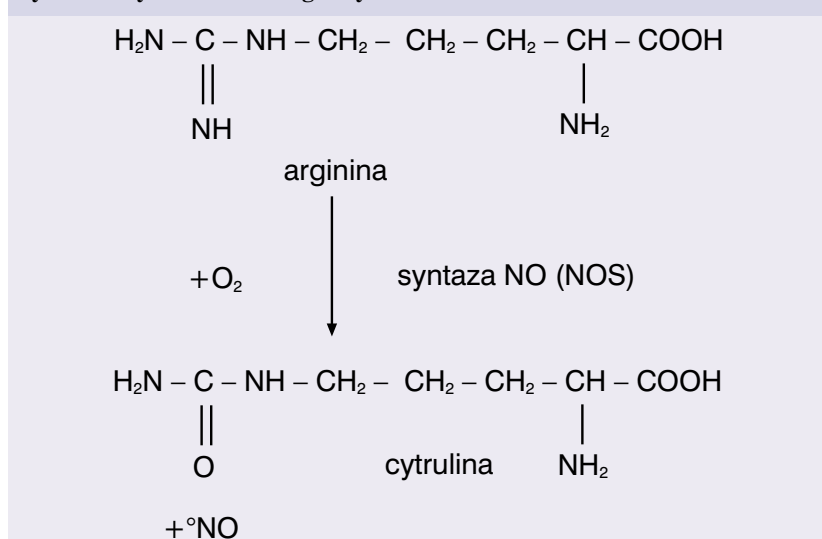
a ponadto – hamuje przebudowę (ang. *remodeling*) ściany naczyń krwionośnych (7).

**Badania nad zastosowaniem L-argininy w leczeniu chorób związanych z niedoborem tlenu azotu**

Odkrycie szlaku metabolicznego arginina-NO ujawniło nowe, szerokie możliwości terapeutycznego zastosowania argininy. Wiadomo bowiem, że w przypadku wielu chorób, występują istotne niedobory NO. Odnotowano je między innymi w hipercholesterolemii, miażdżycy (8, 9), nadciśnieniu płucnym (10), cukrzycy (6, 7, 9, 11) i przewlekłej niewydolności nerek (12). Istnieje możliwość substytucji endogennego NO przez podanie leków, które go uwalniają, tak zwanych donorów NO. Donorem NO jest na przykład nitrogliceryna (9) – lek, który zaczęto stosować o wiele wcześniej niż poznano mechanizm jego działania. Innym sposobem leczenia schorzeń związanych z niedoborem NO jest podanie substratu, z którego on powstaje, to jest – L-argininy. Warunkiem skuteczności leczenia jest dostateczna aktywność znajdującej się w tkankach konstytutywnej syntazy NO. Podanie nadmiaru substratu nie prowadzi do wytworzenia zbyt dużych ilości NO (13), gdyż mogą one powstawać tylko w przypadku indukcji enzymu, a nadmiar substratu jej nie powoduje.

W 1991 r. L-arginina została zastosowana przez badaczy japońskich w terapii pacjentów z bólami o różnej etiologii (13). Podana dożylnie w dawce 30 g aktywowała biosyntezę kytorfiny, która uwalniała met-enkefalinę o działaniu analgetycznym. U pacjentów z bólami chronicznymi wywoływała, poza efektem analgetycznym, uczucie ciepła w kończynach dolnych i górnych oraz w klatce piersiowej. Ten ostatni efekt był prawdopodobnie rezultatem uwalniania NO. Obserwacje te zapoczątkowały liczne badania nad mechanizmem działania L-argininy w ustroju oraz nad potencjalnymi możliwościami wyko-

**Rycina 2. Synteza NO z argininy**



rzystania jej jako leku w terapii różnych chorób.

## Nadciśnienie tętnicze

Występujące w wielu chorobach układu krążenia uszkodzenie śródbłonna naczyniowego prowadzi do skurczu naczyń, wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, wzrostu aktywności agregacyjnej płytek, jak też do przebudowy ściany naczynia. Obecnie wiadomo, iż komórki śródbłonna wytwarzają NO, który pełni ważne funkcje regulacyjne w układzie krążenia oraz, że dysfunkcja śródbłonna naczyniowego wynika z zaburzonej syntezy NO lub całkowitego jej braku. Znaczenie NO w regulacji krążenia wykazano dzięki zastosowaniu *in vivo* i *in vitro* inhibitorów NOS – analogów L-argininy: L-NMMA (NG-monometylo-L-argininy) oraz L-NNA (NG-nitro-L-argininy). W doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że dożylnie podanie L-NMMA powoduje wzrost ciśnienia tętniczego krwi wywołany zwiększeniem oporu naczyniowego we wszystkich łożyskach naczyniowych (14) oraz, że przewlekłe podawanie inhibitorów NOS drogą pokarmową prowadzi do trwałego wzrostu ciśnienia krwi. W badaniach przeprowadzonych u ludzi wykazano, że podanie L-NMMA do tętnicy łokciowej hamuje indukowane acetylocholiną rozszerzenie naczyń kończyny górnej (15). Podanie tego antymetabolitu do tętnic wieńcowych wywołuje skurcz, rozszerzonego wcześniej podaniem acetylocholiną, łożyska wieńcowego (16). W doświadczeniach przeprowadzonych na szczurach wykazano, że podanie innego antymetabolitu, L-nitro-argininy (L-NAME), wywołuje niedokrwienie mięśnia sercowego, a długotrwałe jego stosowanie – rozwój kardiomiopatii niedokrwiennej (17). U chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono obecność we krwi endogennego inhibitora NOS – asymetrycznej dwumetylopochovej L-argininy (ADMA). Wyniki badań przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach wykazały, że podanie ADMA do tętnicy łokciowej wywołuje wzrost ciśnienia krwi w przedramieniu (18). Równoczesne poda-

nie L-argininy zapobiega wzrostowi ciśnienia. Przedstawione powyżej dane wskazują, że NO pełni istotną rolę w utrzymywaniu prawidłowego ciśnienia krwi, prawidłowego oporu obwodowego i przepływu krwi. Brak odpowiedzi lub zredukowana odpowiedź na podanie L-argininy były niejednokrotnie odnotowywane w przypadku pewnej grupy chorych z nadciśnieniem. Przypuszcza się, iż dotyczyło to grupy osób ze zmniejszoną ekspresją NOS-3. Dodanie substratu L-argininy nie mogło wywołać u nich wzrostu syntezy NO i działać rozszerzająco na naczynia (10). Również nadmiar tworzonych w przebiegu nadciśnienia anionów ponadtlenkowych może prowadzić do inaktywacji NO i – w konsekwencji – do rozwoju choroby wynikającej z jego niedoboru (19).

## Nadciśnienie indukowane ciążą

Nadciśnienie indukowane ciążą jest najprawdopodobniej schorzeniem wynikającym z dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, spowodowanym dysproporcją i zaburzeniem stanu równowagi w układzie substancji rozkurczających naczynia (PGI<sub>2</sub> i NO) oraz kurczących naczynia (TXA<sub>2</sub>, ET<sub>1</sub>), z dominacją tych ostatnich (20, 21). Z hipotezą tą zgodne są wyniki badań przeprowadzonych u ludzi (wskazujące, iż eliminacja NO ze śródbłonna prowadzi do nadciśnienia) oraz wyniki doświadczeń przeprowadzonych na zwierzętach (wskazujące, iż zahamowanie syntezy NO przy pomocy L-NAME powoduje powstanie objawów obserwowanych w gestozie z nadciśnieniem, białkomoczem oraz zwiększenie zachorowalności i śmiertelności noworodków) (22, 23). Rozwój nadciśnienia indukowanego ciążą jest najprawdopodobniej spowodowany zaburzeniem w układzie L-arginina–NO z następową inaktywacją cykazy guanylowej w śródbłonku i zmniejszeniem ilości cyklicznego 3'5' monofosforanu guanozyny (c-GMP). Przypuszczenie to jest zgodne z obserwacją, iż obniżonemu stężeniu c-GMP w krążeniu łożyskowym towarzyszy zmniejszenie przepływu krwi w tym obszarze naczyniowym (24). Uważa się, że tlenek azotu produkowany

przez naczynia łożyskowe pełni kluczową rolę w regulacji przepływu krwi przez ten narząd, a zaburzenia w regulacji jego wytwarzania mogą być odpowiedzialne za występowanie nadciśnienia indukowanego ciążą oraz nieprawidłowości w rozwoju dziecka (25, 26). Powstaje więc pytanie, czy podanie prekursora tlenu azotu – L-argininy – może zapobiegać negatywnym skutkom zaburzeń w regulacji jego wytwarzania.

Wyniki badań modelowych przeprowadzonych na zwierzętach skłoniły do podjęcia randomizowanych prób klinicznych nad zastosowaniem L-argininy w formie doustnej u pacjentek z nadciśnieniem w przebiegu ciąży (27, 28). W próbie klinicznej przeprowadzonej przez Rytlewskiego i wsp. (27) L-argininę podawano kobietom z nadciśnieniem indukowanym ciążą w dawce 6 g na dobę. W czasie leczenia uzyskiwano normalizację ciśnienia i wzrost obniżonego stężenia azotanów/azotanów w surowicy krwi, a więc doprowadzono do zniesienia niedoboru substratu do ich produkcji. Nie odnotowano objawów zatrucia ciążowego, a urodzone noworodki rodziły się o czasie i były zdrowe (u większości kobiet z nadciśnieniem indukowanym ciążą występują objawy zatrucia ciążowego i zwykle dochodzi do obumierania płodu lub do śmierci noworodka). Wydaje się więc, że niedobór NO odgrywa istotną rolę w rozwoju nadciśnienia u kobiet w ciąży oraz, że doustne podanie L-argininy może bezpiecznie i skutecznie wyrównać ten niedobór. Przeprowadzone są również próby zastosowania L-argininy podczas zagrażającego porodu (29), jak również porodu przedwczesnego (30). Jest jednak za wcześnie na ostateczne wnioski, a proponowany sposób terapii wymaga jeszcze dalszych badań.

## Nadciśnienie płucne

Tlenek azotu pełni istotne funkcje w obrębie układu oddechowego – rozszerza mięśnie gładkie oskrzeli oraz wywiera wpływ na wydzielanie śluzu i czynność aparatu ręskowego (31). Podejmowane są próby stosowania NO w nadciśnieniu płucnym, chorobach obturacyjnych

płuc i ostrym zapaleniu płuc (31). NO wdychany w stężeniu 10–40 ppm działa miejscowo, rozszerzając oskrzela i mięśnie gładkie naczyń poprawia natlenowanie płuc (32). Przetrwale nadciśnienie płucne to jedna z najgroźniejszych jednostek chorobowych występujących u noworodków. Zaobserwowano, iż w schorzeniu tym zmniejszona jest synteza tlenu azotu (33). Zastosowanie u chorych noworodków inhalacji tlenu azotu powoduje relaksację mięśniówki, wpływając korzystnie na wentylację płuc i perfuzję. Wyniki wielośrodkowych badań klinicznych nad zastosowaniem tej formy terapii wskazują na jej skuteczność (uzyskiwanie wyraźnej poprawy natlenowania krwi tętniczej) oraz brak efektów ubocznych (34). Ponadto odnotowano spadek umieralności noworodków i zmniejszenie występowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (35).

### **Miażdżycza tętnic kończyn dolnych**

Wspomniane uprzednio wyniki badań uczonych japońskich nad efektami podawania L-argininy pacjentom z bólami o różnej etiologii stały się podstawą do zastosowania jej u pacjentów z miażdżyczą tętnic kończyn dolnych i z niekiedy współistniejącym nadciśnieniem. W chorobach tych dochodzi do uszkodzenia śródbłonna naczyniowego i niedoboru NO. Sławiński i wsp. (36) podawali chlorowodorek L-argininy dożylnie w dawce 12,4 g przez 3 godziny w ciągu 7 dni pacjentom z miażdżyczą tętnic kończyn dolnych w stadium II a i II b według klasyfikacji Fontaine'a. Siedmiodniowa terapia L-argininą wywoływała kliniczną poprawę, manifestującą się wydłużeniem dystansu chromania przestankowego, skróceniem czasu trwania bólu po przebyciu maksymalnego odcinka drogi, zwiększonym przepływem krwi w obu podudziach (ocenianym na podstawie badania pletyzmograficznego), wzrostem wskaźnika ciśnieniowego w obu kończynach oraz wzrostem ciśnienia parcjalnego tlenu w niedokrwionej kończynie. Ponadto arginina hamowała samoistną agregację płytek krwi oraz agregację indukowaną kolage-

nem, uaktywniała układ fibrynolityczny (skracała czas lizy skrzepów euglobulinowych i hamowała aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu) oraz powodowała wzrost stężenia cyklicznego GMP w plazmie. Są to pośrednie dowody na to, że egzogenna L-arginina może być substratem dla syntazy NO. Tygodniowa terapia L-argininą podawaną dożylnie była zbyt krótka, podjęto więc próbę jej kontynuowania, podając doustnie 3 razy dziennie 1 g L-argininy przez 3 tygodnie. Wynikiem tak prowadzonej terapii doustnej były: dalsza poprawa parametrów klinicznych, utrzymujące się zahamowanie agregacji płytek krwi oraz aktywacja układu fibrynolitycznego. Dobre efekty kliniczne doustnego zastosowania L-argininy przez 3 tygodnie u pacjentów z miażdżyczą tętnic kończyn dolnych uzyskali również Böger i wsp. (37). Wydłużył się u nich bezbólowy dystans marszu oraz poprawiła funkcja śródbłonna (wyrażona rozszerzeniem naczyń kończyn dolnych). W innych badaniach stwierdzono, iż podawanie L-argininy pacjentom z zaawansowaną miażdżyczą tętnic kończyn dolnych i krytycznym niedokrwieniem podudzi zwiększa przepływ krwi w tętnicy udowej oraz powoduje wzrost stężenia c-GMP i NO w moczu (38).

### **Fenomen Raynauda**

L-argininę stosowano doustnie w dawce 4 g dwa razy dziennie przez miesiąc u pacjentów z chorobą lub zespołem Raynauda (39). Stwierdzono u nich silniejsze rozszerzenie naczyń w palcach kończyn górnych, zarówno po miejscowym ogrzaniu jak i oziębieniu, oraz wzrost poziomu tkankowego aktywatora plazminogenu. Freedman i wsp. (40), stosując L-argininę u pacjentów z fenomenem Raynauda i sklerodermią, uzyskali zniesienie spastycznych ataków skurczów naczyń kończyn. Wyniki te (w powiązaniu z wynikami badań nad rolą NO śródbłonna w regulacji krążenia) sugerują, że niedobór NO może być włączony w patogenę tych chorób oraz, że L-arginina – poprzez uwalnianie NO – przywraca prawidłową funkcję śródbłonna.

## **Hipercholesterolemia**

Wkrótce po pierwszych doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach, ujawniających korzystne działanie L-argininy na śródbłonek naczyniowy, wykazano, że podawanie dożylnie lub doustnie L-argininy poprawia funkcje śródbłonna w naczyniach obwodowych u młodych osób z hipercholesterolemią bez klinicznych objawów choroby (41, 42). U pacjentów z hiperlipidemią i bólami wieńcowymi infuzja L-argininy do naczyń wieńcowych koryguje odpowiedź tych naczyń na acetylocholinę (43). Odpowiedź ta wydaje się być uzależniona od wielu czynników, głównie – od morfologicznych zmian miażdżycowych występujących w tych naczyniach (44). Niezależnie jednak od zmiennych warunków miejscowych, podanie L-argininy poprawia funkcję śródbłonna u pacjentów z hipercholesterolemią (43) – dysfunkcją, która poprzedza pojawienie się widocznych zmian miażdżycowych w angiografii naczyń wieńcowych. Dość trudno jest wytłumaczyć mechanizm tego działania L-argininy. Wysuwa się hipotezę, że egzogenne podanie L-argininy hamuje efekt działania endogennego inhibitora NOS – asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA), której stężenie – jak wykazano – jest podwyższone u pacjentów z hiperlipidemią (45). W hiperlipidemii generacja wolnych rodników tlenowych jest zwiększona, co zmienia funkcjonalność NOS, a w efekcie – hamuje syntezę NO (46).

### **Choroba wieńcowa**

Podstawą hipotezy, że tlenek azotu lub jego substrat L-arginina mają ścisły związek z patogenezą chorób serca i naczyń, jest obserwacja, że rozkurcz naczyń zależny od śródbłonna jest zmniejszony lub nie występuje wcale w miażdżycy, nadciśnieniu, hipercholesterolemii, chorobie wieńcowej. Ludmer i wsp. (47) opisali paradoksalny efekt działania acetylocholin – efekt kurczenia naczyń łożyska wieńcowego u pacjentów z angiograficznie rozpoznaną chorobą wieńcową. Długotrwałe stosowanie L-argininy u tych chorych zmniejszało objawy bólowe



i poprawiało przepływ wieńcowy (48). U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową doustne podanie L-argininy w dawce 6 g na dobę przez 3 dni powodowało zwiększenie tolerancji na wysiłek, co wynikało ze zmniejszonego zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, uwarunkowanego rozszerzeniem naczyń i zwiększeniem przepływu wieńcowego (49). W elektrokardiogramie tych chorych zauważono normalizację odcinka ST. Podobne wyniki uzyskał Kobayashi i wsp. (50) po dożyłnej infuzji L-argininy u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Mechanizm korzystnego działania L-argininy u chorych z chorobą wieńcową wiąże się ściśle z aktywacją syntezy NO, zwiększeniem perfuzji w łożysku naczyń wieńcowych i obwodowych, zmniejszeniem stymulacji układu sympatycznego (51), a także zmniejszeniem stężenia naczyniowo-skurczowej endoteliny w osoczu tych chorych (48).

## Niewydolność serca

Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań nad efektami dożyłnej infuzji L-argininy u chorych z zastoinową niewydolnością serca ujawniły, iż powoduje ona rozszerzenie naczyń obwodowych, poprawia wyrzut serca i aktywuje produkcję tlenu azotu (52). Badania z podwójnie ślepą próbą nad doustnym zastosowaniem L-argininy u pacjentów z niewydolnością serca wykazały poprawę ich stanu klinicznego oraz funkcji śródbłonka, wyrażonej rozszerzeniem naczyń wieńcowych i obwodowych, a w konsekwencji – wzrostem tolerancji na wysiłek (53). Również odpowiedź naczyń wieńcowych na rozkurczowe działanie acetylcholine, podobnie jak wydolność wysiłkowa, uległy po dotętnicznej infuzji L-argininy istotnej poprawie (54).

## Jaskra

Pierwsze doniesienia o obecności NO w gałce ocznej opublikował Neufeld i wsp. w 1997 r. (55). Autorzy ci wykazali ponadto obecność NOS-3 w śródbłonku naczyń tarczy nerwu wzrokowego. Enzym ten, jak się przypuszcza, może mieć istotne znaczenie w neuroprotekcji, gdyż

poprzez zwiększenie syntezy NO może powodować rozszerzenie naczyń i zwiększać przepływ krwi w tkankach. Ten rozszerzający efekt działania NO na naczynia tarczy nerwu II udowodniono w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach (56). Również u chorych na jaskrę stwierdzono obecność NOS-3 w śródbłonku dużych i małych naczyń (55), przy równoczesnym zmniejszeniu prędkości przepływu krwi w tkance środkowej siatkówki, tkance ocznej i tkankach rzęskowych tylnych (57). Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe, którego wzrost jest głównym objawem jaskry, badali Kojima i wsp. (58), podając królikowi do ciała szklistego donor NO – SNAP. Zaobserwowali oni proporcjonalny do podanej dawki spadek ciśnienia śródbłonkowego. Wyniki tego doświadczenia stanowiły podstawę do podjęcia klinicznych prób wprowadzenia L-argininy do terapii chorych cierpiących na jaskrę. Wyniki badań pilotażowych okazały się bardzo obiecujące. Skłoniło to klinicystów z Krakowskiej Kliniki Okulistycznej CM UJ do rozpoczęcia w ramach podwójnie ślepej próby podawania L-argininy u 60 chorych z jaskrą pierwotną otwartego kąta przesączania i jaskrą z normalnym ciśnieniem śródgałkowym przez dwa lata.

## Podsumowanie

Dysfunkcja śródbłonka naczyniowego występująca w wielu schorzeniach (miażdżycy, hipercholesterolemii, nadciśnieniu tętniczym, cukrzycy) charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania ochronnych mediatorów śródbłonkowych, do których należy – rozpoznany w latach 80. ubiegłego wieku – śródbłonkowy czynnik rozszerzający naczynia (EDRF), utożsamiany obecnie z molekułą tlenu azotu (NO). Odkryto również, że jedynym jego substratem u człowieka jest znany aminokwas – L-arginina. Stopniowo ujawniono wiele funkcji, jakie pełni NO – zarówno w fizjologii, jak i patologii ustroju. Obecnie, gdy napotyka się schorzenie, w którym występuje niedobór tego mediatora śródbłonkowego, prowadzi się kliniczne próby podawa-

nia jego substratu – L-argininy, oceniając skuteczność takiej terapii. W ten właśnie sposób rozszerza się krąg zastosowań klinicznych argininy – krąg, który obejmuje coraz więcej schorzeń. Może być ona stosowana zarówno w ich terapii, jak i w profilaktyce.

### Potencjalne kierunki klinicznego zastosowania L-argininy:

- nadciśnienie tętnicze samoistne,
- nadciśnienie indukowane ciążą,
- nadciśnienie płucne,
- miażdżycy tętnic kończyn dolnych,
- fenomen Raynauda,
- hipercholesterolemia,
- stabilna choroba niedokrwienna serca,
- niewydolność krążenia,
- jaskra,
- cukrzyca,
- przewlekła niewydolność nerek,
- prewencja restenozy po przeszłach naczyń wieńcowych,
- po angioplastyce przezskórnej PTCA,
- prewencja udarów mózgu i zakrzepowych incydentów naczyniowych.

Red. Arginina dostępna w Polsce produkowana jest przez firmę Curtis Healthcare.

### Piśmiennictwo

1. Hedin S. G.: Eine methode das lysin zu isolieren, nebst einigen Bemerkungen über das lysatinin. Z. Physiol. Chem. 1895, 21, 297–305.
2. Krebs H. A., Henseleit H.: Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. Z. Physiol. Chem. 1932, 210, 33–66.
3. Thomas T., Thomas T. J.: Polyamines in cell growth and cell death: molecular mechanisms and therapeutic applications. Cell. Mol. Life Sci. 2001, 58 (2), 244–258.
4. Palmer R. M., Ashton D. S., Moncada S.: Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature 1988, 333 (6174), 664–666.
5. Furchgott R. F., Zawadzki J. V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980, 288 (5789), 373–376.
6. Moncada S., Higgs A.: The L-arginine – nitric oxide pathway. N. Engl. J. Med. 1993, 329 (27), 2002–2012.
7. Moncada S., Palmer R. M., Higgs E. A.: Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol. Rev. 1991, 43 (2), 109–142.

8. Gryglewski R. J.: Nitric oxide in atherosclerosis. *Thromb. Haemorrh. Disorders*, 1990, 2, 1–9.
9. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M.: Biosynthesis of nitric oxide and its control. W: *Pharmacology* (Third Ed.), Churchill Livingstone 2000, 203–213.
10. Giaid A., Saleh D.: Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1995, 333 (4), 214–221.
11. Elliott T. G., Cockcroft J. R., Groop P. H. i wsp.: Inhibition of nitric oxide synthesis in forearm vasculature of insulin-dependent diabetic patients: blunted vasoconstriction in patients with microalbuminuria. *Clin. Sci. (London)* 1993, 85 (6), 687–693.
12. Vallance P., Leone A., Calver A. i wsp.: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992, 339 (8793), 572–575.
13. Harima A., Shimizu H., Takagi H.: Analgesic effect of L-arginine in patients with persistent pain. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1991, 1 (4), 529–533.
14. Ignarro L. J.: Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1990, 30, 535–560.
15. Panza J. A., Casino P. R., Badar D. M. i wsp.: Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993, 87 (5), 1475–1481.
16. Vallance P., Collier J., Moncada S.: Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989, 2 (8670), 997–1000.
17. Sakuma J., Shudo H., Togashi J. i wsp.: A new model of ischemic cardiomyopathy in the rat by inhibition of nitric oxide synthase. *J. Enthal. Cell. Res.* 1993, Suppl. 1, Abstract, 253.
18. Calver A., Collier J., Leone A. i wsp.: Effects of local intra-arterial asymmetric dimethylarginine (ADMA) on the forearm arteriolar bed of healthy volunteers. *J. Hum. Hypertens.* 1993, 7 (2), 193–194.
19. Nakazono K., Watanabe N., Matsuno K. i wsp.: Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1991, 88 (22), 1045–1048.
20. Fitzgerald D. J., Rocki W., Murray R. i wsp.: Thromboxane A<sub>2</sub> synthesis in pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1990, 335 (8692), 751–754.
21. Lazarchick J., Stubbs T. M., Romein L. i wsp.: Predictive value of fibronectin levels in normotensive gravid women destined to become preeclamptic. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986, 154 (5), 1050–1052.
22. Molnar M., Suto T., Toth T. i wsp.: Prolonged blockade of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia, and intrauterine growth retardation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994, 170 (5 Pt 1), 1458–1466.
23. Yallampalli C., Izumi H., Byam-Smith M. i wsp.: An L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate system exists in the uterus and inhibits contractility during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994, 170 (1 Pt 1), 175–185.
24. Kovacs A. G., Makary A., Peto J. i wsp.: Deficiency of c-GMP level in placental circulation in pregnancy induced hypertensive disorders: possibility of decreased endothelium derived relaxing factor. *Hypertens. Pregnancy* 1994, 13, 163–170.
25. Faxen M., Nisell H., Kublickiene K. R.: Altered mRNA expression of eNOS and iNOS in myometrium and placenta from women with preeclampsia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2001, 265 (1), 45–50.
26. Sengoku K., Takuma N., Horikawa M. i wsp.: Requirement of nitric oxide for murine oocyte maturation, embryo development, and trophoblast outgrowth in vitro. *Mol. Reprod. Dev.* 2001, 58 (3), 262–268.
27. Rytlewski K., Olszanecki R., Zdebski Z.: Badania kliniczne nad znaczeniem egzogennej L-argininy w przebiegu ciąży. W: Z. Zdebski, R. Lauterbach, K. Rytlewski, J. Tomaszczyk (red.): *Probl. Perinat. Klin.*, Wydawnictwo Studio PIN, Kraków 2001, 308–323.
28. Zdebski Z., Gryglewski R. J., Rytlewski K. i wsp.: L-arginine in pregnancy complicated by hypertension – A preliminary report. *Int. Drug Develop. Clin. Pract.* 1996, 7, 327–330.
29. Facchinetti F., Longo M., Piccinini F. i wsp.: L-arginine infusion reduces blood pressure in preeclamptic women through nitric oxide release. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 1999, 6 (4), 202–207.
30. Rytlewski K., Zdebski Z.: Ciąża a tlenek azotu – wybrane zagadnienia ogólne. *Medipress Ginekologia* 1997, III wyd., 2–5.
31. Barnes P. J., Belvisi M. G.: Nitric oxide and lung disease. *Thorax* 1993, 48 (10), 1034–1043.
32. Adatia I., Thompson J., Landzberg M. i wsp.: Inhaled nitric oxide in chronic obstructive lung disease. *Lancet* 1993, 341 (8840), 307–308.
33. Dollberg S., Warner B. W., Myatt L.: Urinary nitrite and nitrate concentrations in patients with idiopathic persistent pulmonary hypertension of the newborn and effect of extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr. Res.* 1995, 37 (1), 31–34.
34. Davidson D., Barefield E. S., Kattwinkel J. i wsp.: Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked placebo-controlled dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. *Pediatrics* 1998, 101 (3 Pt 1), 325–334.
35. Clark R. H., Rueser T. J., Walker M. W. i wsp.: Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. N. Engl. J. Med.* 2000, 342 (7), 469–474.
36. Sławiński M., Grodzińska L., Kostka-Trąbka E. i wsp.: L-arginine – substrate for NO synthesis – its beneficial effects in therapy of patients with peripheral arterial disease: comparison with placebo – preliminary results. *Acta Physiol. Hung.* 1996, 84 (4), 457–458.
37. Böger R. H., Bode-Böger S. M., Thiele W. i wsp.: Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998, 32 (5), 1336–1344.
38. Bode-Böger S. M., Böger R. H., Alfke H. i wsp.: L-arginine induces nitric oxide-dependent vasodilation in patients with critical limb ischemia. A randomized, controlled study. *Circulation* 1996, 93 (1), 85–90.
39. Agostoni A., Marasini B., Biondi M. L. i wsp.: L-arginine therapy in Raynaud's phenomenon? *Int. J. Clin. Lab. Res.* 1991, 21 (2), 202–203.
40. Freedman R. R., Gargis R., Mayes M. D.: Acute effect of nitric oxide on Raynaud's phenomenon in scleroderma. *Lancet* 1999, 354 (9180), 739.
41. Clarkson P., Adams M. R., Powe A. J. i wsp.: Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J. Clin. Invest.* 1996, 97 (8), 1989–1994.
42. Creager M. A., Gallagher S. J., Gierd X. J. i wsp.: L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J. Clin. Invest.* 1992, 90 (4), 1248–1253.
43. Drexler H., Zeiher A. M., Meinzer K. i wsp.: Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991, 338 (8782–8783), 1546–1550.
44. Zeiher A. M., Drexler H., Wollschlaeger H. i wsp.: Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991, 83 (2), 391–401.
45. Böger R. H., Bode-Böger S. M., Szuba A. i wsp.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998, 98 (18), 1842–1847.
46. Pritchard K. A. Jr., Groszek L., Smalley D. M. i wsp.: Native low-density lipoprotein increases endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion. *Circ. Res.* 1995, 77 (3), 510–518.

47. Ludmer P. L., Selwyn A. P., Shook T. L. i wsp.: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 1986, 315 (17), 1046–1051.
48. Lerman A., Burnett J. C. Jr., Higano S. T. i wsp.: Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 1998, 97 (21), 2123–2128.
49. Ceremużyński L., Chamiec T., Herbaczyńska-Cedro K.: Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1997, 80 (3), 331–333.
50. Kobayashi N., Nakamura M., Hiramori K.: Effects of infusion of L-arginine on exercise-induced myocardial ischemic ST-segment changes and capacity to exercise of patients with stable angina pectoris. *Coron. Artery Dis.* 1999, 10 (5), 321–326.
51. Zanzinger J., Czachurski J., Seller H.: Inhibition of sympathetic vasoconstriction is a major principle of vasodilation by nitric oxide *in vivo*. *Circ. Res.* 1994, 75 (6), 1073–1077.
52. Koifman B., Wollman Y., Bogomolny N. i wsp.: Improvement of cardiac performance by intravenous infusion of L-arginine in patients with moderate congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995, 26 (5), 1251–1256.
53. Rector T. S., Bank A. J., Mullen K. A. i wsp.: Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation* 1996, 93 (12), 2135–2141.
54. Kubota T., Imaizumi T., Oyama J. i wsp.: L-arginine increases exercise-induced vasodilation of the forearm in patients with heart failure. *Jpn. Circ. J.* 1997, 61 (6), 471–480.
55. Neufeld A. H., Hernandez M. R., Gonzalez M.: Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. *Arch. Ophthalmol.* 1997, 115 (4), 497–503.
56. Buerk D. G., Riva C. E., Cranstoun S. D.: Nitric oxide has a vasodilatory role in cat optic nerve head during flicker stimuli. *Microvasc. Res.* 1996, 52 (1), 13–26.
57. Buckley C. H., Hadoke P. W., O'Brien C. J.: Use of isolated ocular arteries *in vitro* to define the pathology of vascular changes in glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1997, 81 (7), 599–607.
58. Kojima S., Sugiyama T., Shimizu K. i wsp.: [Effect of a nitric oxide donor on intraocular pressure] (Japanese) *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1996, 100 (3), 181–186.

Prof. dr hab. Elżbieta Kostka-Trąbka  
Katedra Farmakologii Collegium Medicum  
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

# Badania nad skutecznością suplementacji L-argininy u chorych z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych

Paweł Chęciński

Podstawowe znaczenie w rozwoju dysfunkcji śródbłonna, niezależnie od jej przyczyny, ma utrata biologicznie czynnego śródbłonkowego tlenu azotu (NO). Dwoma podstawowymi mechanizmami utraty biologicznej aktywności NO jest jego zmniejszona synteza i nasilona inaktywacja oksydacyjna przez reaktywne pośredniki tlenowe (1). Wytwarzane są one obficie w przypadkach chorób naczyń, którym towarzyszy dysfunkcja śródbłonna. Ograniczenie wytwarzania reaktywnych form tlenu ogranicza tlenową inaktywację NO. Z tego powodu w leczeniu miażdżycopochodnej zakrzepicy oraz hipercholesterolemii podejmuje się próby leczenia przeciwutleniaczami. Także leczenie zmniejszającymi stężenie cholesterolu inhibitorami reduktazy HMG-CoA poprawia czynność śródbłonna, między innymi przez ograniczenie dostępności reaktywnych form tlenu (2).

Alternatywnym sposobem zwiększenia ilości biologicznie czynnego NO i poprawy czynności śródbłonna jest wzmożenie syntezy NO. Można ją nasilić przez zwiększenie dostępności agonistów pobudzających uwalnianie NO do komórek śródbłonna lub przez dostarczenie substratu względnie kofaktorów enzymu, syntazy NO. Przez zwiększenie dostępności endogennego agonisty uwalniania NO ze śródbłonna, to jest – bradykininy, działają na przykład szeroko stosowane ACEI (3).

Innym sposobem zwiększenia syntezy NO jest dostarczenie dodat-

kowych ilości substratu, L-argininy dla swoistej dla śródbłonna izoformy syntazy NO – eNOS (1).

W ostatnich latach wykazano, że cykl mocznikowy nie jest jedynym możliwym szlakiem przemian L-argininy w organizmie. W tkankach nie wytwarzających mocznika arginina – przy udziale tlenu i syntazy NO – przechodzi wprost w cytrulinę (z pominięciem ornityny). W reakcji tej wytwarza się wolny rodnik tlenu azotu. Odkrycie nowego szlaku metabolicznego L-argininy sugeruje, że dodatkowe dostarczenie substratu osobom z niedoborem NO jest racjonalną metodą zwiększenia wytwarzania NO przez śródbłonek. W ostatnich latach wykazano, że takie postępowanie lecznicze może przynieść sukcesy u chorych z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych.

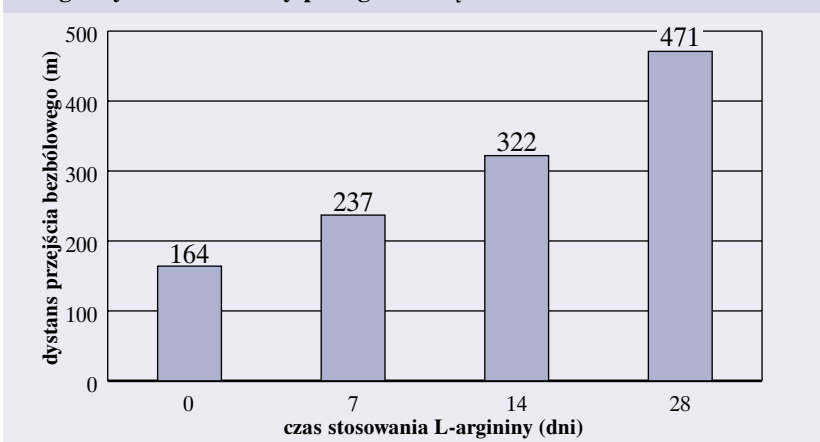
W Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń przy współpracy z Zakładem Farmakologii Klinicznej i Katedry Fizjologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wykonano badanie wpływu doustnej suplementacji L-argininy na dystans przejścia bez bólu chorych z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych w II stadium według Fontaine'a. Zbadano również stężenie tlenu azotu w surowicy krwi oraz parametry całkowitego potencjału antyoksydacyjnego osocza (TAS – Total Antioxidant Status), stężenie dysmutazy nadtlenkowej (SOD) i katalazy (KAT) w krwinkach czerwonych.



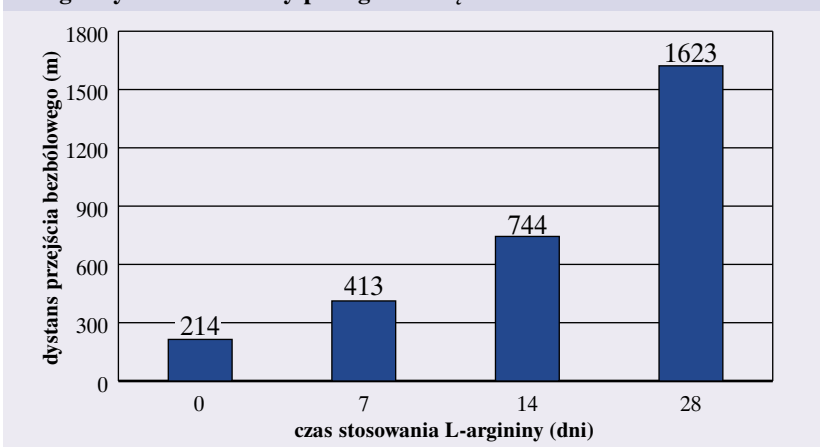
Obserwacja kliniczna i badania biochemiczne były przeprowadzane w okresie 28-dniowego podawania L-argininy (w dobie 0., 7., 14. i 28.). Chorych podzielono losowo na dwie grupy (A – 14 pacjentów i B – 16 pacjentów). Lek był podawany 3 razy na dobę (po 2 g w grupie A i po 4 g w grupie B). Porównano skuteczność jednej i drugiej dawki. U wszystkich badanych po 28-dniowym leczeniu L-argininą wystąpiła poprawa subiektywna. Dystans przejścia bezbólowego (wykres 1.) w grupie pacjentów, którym podawano L-argininę w dawce 3 razy po 2 g na dobę, wyjściowo wynosił  $164,44 \pm 45,31$  m, po 7 dniach podawania L-argininy wydłużył się do  $237,22 \pm 74,80$  m ( $p < 0,021$ ), po 14 dniach – do  $322,22 \pm 84,98$  m ( $p < 0,0038$ ), a po 28 dniach – do  $471,11 \pm 169,66$  m ( $p < 0,0010$ ). W grupie chorych przyjmujących L-argininę w dawce 3 razy po 4 g na dobę dystans przejścia bezbólowego (wykres 2.) wyjściowo wynosił  $214,29 \pm 96,76$  m. Po 7 dniach podawania L-argininy wydłużył się do  $412,86 \pm 223,96$  m ( $p < 0,018$ ), po 14 dniach – do  $744,29 \pm 439,01$  m ( $p < 0,012$ ), a po 28 dniach – do  $1622,86 \pm 899,36$  m ( $p < 0,0042$ ). Porównanie efektywności stosowania niższej i wyższej dawki L-argininy (wykres 3.) wykazało znamienne większe wydłużenie dystansu przejścia bezbólowego po 7 dniach ( $p < 0,043$ ), po 14 dniach ( $p < 0,013$ ) i po 28 dniach ( $p < 0,001$ ) stosowania leku w grupie pacjentów przyjmujących wyższą dawkę L-argininy. Nie stwierdzono istotnej różnicy w wyjściowych dystansach przejścia bezbólowego u pacjentów z obu grup badanych. Nie odnotowano też żadnych działań niepożądanych stosowania L-argininy.

W grupie chorych otrzymujących 4 g L-argininy 3 razy na dobę zaobserwowano nieistotny statystycznie wzrost stężenia NO w surowicy krwi po 3 godzinach, 7 i 14 dniach leczenia L-argininą oraz znamienne wzrost stężenia NO po 28 dniach leczenia ( $p < 0,01$ ) (wykres 4.). Odnotowano także istotne podwyższenie całkowitego potencjału antyoksydacyjnego osocza po 3 godzinach ( $p < 0,01$ ) oraz po 7, 14 i 28 dniach ( $p < 0,01$ ) trwania terapii w porównaniu z TAS przed rozpoczęciem leczenia (wykres 5.). Stwierdzono

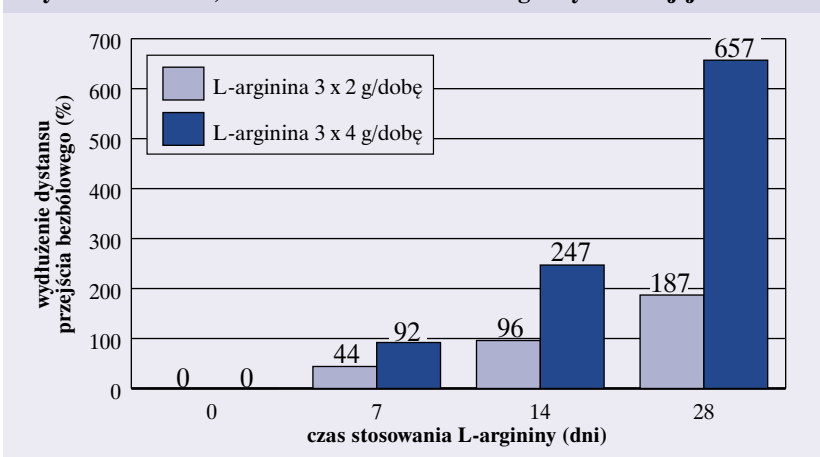
**Wykres 1. Dystans przejścia bezbólowego w zależności od czasu stosowania L-argininy w dawce 3 razy po 2 g na dobę**



**Wykres 2. Dystans przejścia bezbólowego w zależności od czasu stosowania L-argininy w dawce 3 razy po 4 g na dobę**



**Wykres 3. Wydłużenie dystansu przejścia bezbólowego (wyrażone w %, 100% – dystans w dniu 0.) w zależności od dawki L-argininy i czasu jej stosowania**



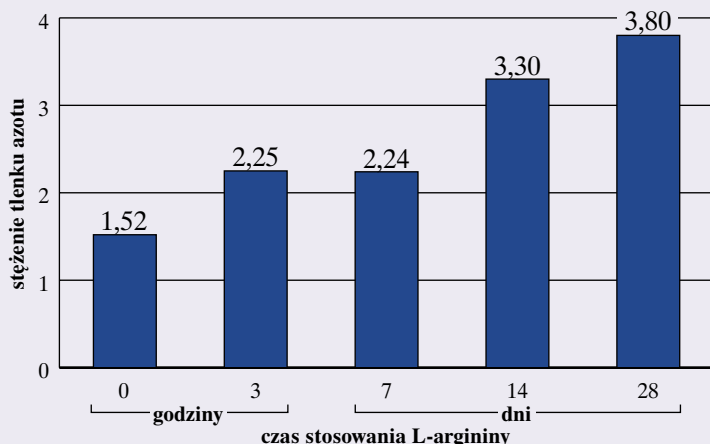
ponadto wzrost stężenia katalazy w krwinkach czerwonych po 14 dniach stosowania L-argininy ( $p < 0,05$ ).

Na początku lat 90. ubiegłego wieku wykazano, że zastosowanie suplementacji L-argininy u osób z hipercholesterolemią nasila reaktywne rozszerzenie naczyń przedramienia

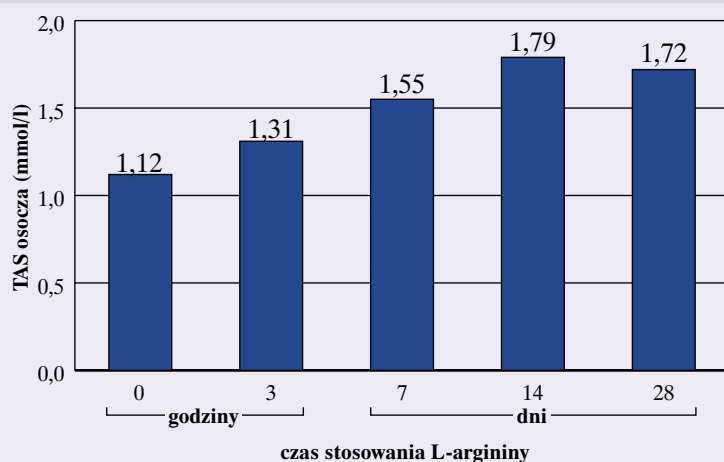
za pośrednictwem śródbłonkowego NO (4). Wykazano również, że dożylne podawanie L-argininy zwiększa działanie rozszerzające naczynia śródbłonka w zmienionych miażdżycowo tętnicach wieńcowych (5).

Od tego czasu w wielu badaniach potwierdzono, że zarówno jednoraz-

**Wykres 4. Stężenie tlenu azotu w surowicy krwi w zależności od czasu stosowania L-argininy w dawce 3 razy po 4 g na dobę**



**Wykres 5. Całkowity potencjał antyoksydacyjny (TAS) osocza w zależności od czasu stosowania L-argininy w dawce 3 razy po 4 g na dobę**



zowe podanie L-argininy, jak i jej długotrwałe stosowanie doustne, poprawia czynność naczyń u chorych z hipercholesterolemią, ze stabilną dusznicą bolesną oraz u chorych z miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych (6, 7). U chorych z miażdżycowym niedokrwieniem kończyn dolnych obserwowano zadawalającą skuteczność zarówno dożylnego, jak i doustnego leczenia L-argininą w postaci ustąpienia lub złagodzenia objawów podmiotowych w niedokrwionych kończynach dolnych, wydłużenia dystansu przejścia bezbólowego, poprawy mikrokrążenia, hamowania agregacji płytek krwi i wzrostu aktywności układu fibrynolitycznego (5). W prezentowanym badaniu podjęto próbę określenia wpływu 28-dniowej suplementacji L-argininy na chromanie przestankowe oraz stężenie NO w surowicy krwi, parametry całkowi-

tego potencjału antyoksydacyjnego osocza (TAS) i stężenie enzymów antyoksydacyjnych (KAT, SOD) w krwinkach czerwonych u chorych z rozpoznaną miażdżycą tętnic kończyn dolnych II stopnia według Fontaine'a. Stwierdzono, że niezależnie od dawki L-argininy dochodzi do wydłużenia dystansu przejścia bez chromania przestankowego. Stosowanie większej dawki powoduje lepszy efekt kliniczny w postaci znaczącego wydłużenia dystansu przejścia bez bólu. Stwierdzono ponadto, że suplementacja L-argininy powoduje, niezależnie od dawki, zwiększenie stężenia NO i TAS oraz stężenia KAT, głównie w początkowym okresie terapii.

Sądzi się, że L-arginina wywołuje wyżej wymienione korzystne działania nie tylko poprzez dostarczenie substratu dla e-NOS, zwiększając w ten sposób syntezę NO, lecz także

poprzez pośrednie działanie antyoksydacyjne, wyrażające się zmniejszeniem uwalniania anionu nadtlenkowego ze śródbłonka (5).

Jak dotąd, dokładny mechanizm poprawy czynności śródbłonka przez L-argininę pozostaje nieznany, dlatego bierze się pod uwagę szereg mechanizmów bezpośrednich i pośrednich, które mogłyby być odpowiedzialne za korzystne efekty działania tego aminokwasu jako leku.

## Piśmiennictwo

1. Bogdański P., Pupek-Musialik D., Jabłeczka A. i wsp.: Suplementacja L-argininy w nadciśnieniu tętniczym – fakty i kontrowersje. *Nadciśnienie Tętnicze* 2001, 5 (2), 133–139.
2. Yamamoto A., Hoshi K., Ichihara K.: Fluvastatin, an inhibitor of 3-hydroksy-3-methylglutaryl-CoA reductase, scavenges free radicals and inhibits lipid peroxidation in rat liver microsomes. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 361 (1), 143–149.
3. Mombouli J. V.: ACE inhibition, endothelial function and coronary artery lesions. Role of kinins and nitric oxide. *Drugs* 1997, 54 (Suppl. 5), 12–22.
4. Creager M. A., Gallagher S. M., Girerd X. J. i wsp.: L-Arginine improves endothelium – dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J. Clin. Invest.* 1992, 90 (4), 1248–1253.
5. Dubois-Rande J. L., Zelinsky R., Roudot F. i wsp.: Effects of infusion of L-arginine into the left anterior descending coronary artery on acetylcholine-induced vasoconstriction of human atheromatous coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* 1992, 70 (15), 1269–1275.
6. Ceremużyński L., Chamiec T., Herbaczyńska-Cedro K.: Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1997, 80 (3), 331–333.
7. Grodzińska L., Kostka-Trąbka E., Sławiński M. i wsp.: Próba zastosowania L-Argininy u pacjentów z miażdżycą tętnic kończyn dolnych. *Probl. Terapii Monit.* 1993, 4 (4), 201–202.
8. Boger R. H., Bode-Boger S. M., Muggé A. i wsp.: Supplementation of hypercholesterolaemic rabbits with L-arginine reduces the vascular release of superoxide anions and restores NO production. *Atherosclerosis* 1995, 117 (2), 273–284.

Doc. dr hab. med. Paweł Chęciński  
Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń,  
II Katedra Chirurgii  
Akademii Medycznej  
im. K. Marcinkowskiego  
w Poznaniu

# Suplementacja L-argininy w chorobach układu sercowo-naczyniowego

Anna Jabłecka

W 1980 roku Furchgott i Zawadzki udowodnili, że relaksacja mięśni gładkich naczyń w odpowiedzi na acetylocholinę jest zależna od anatomicznej integralności śródbłonna (1). Wkrótce wykazano, że relaksacja ta jest zależna od labilnego czynnika obecnego w śródbłonku naczyniowym nazywanego EDRF (Endothelial Derived Relaxing Factor) i zidentyfikowanego przez zespół dr. S. Moncady jako tlenek azotu (NO) (2). W latach 80. ubiegłego wieku próbowano wykazać, że podstawowym źródłem NO są endogenne azotany, azotyny a nawet – hydroksylamina. Kluczowe znaczenie miały wówczas badania Palmera i wsp., w których wykazano, że NO powstaje w procesie przemiany endogennej L-argininy (3).

Odkrycie nowego szlaku metabolicznego arginina–NO stało się podstawą dla wysunięcia tezy, że dodatkowe dostarczenie substratu (L-argininy) osobom z niedoborem NO może stać się racjonalną metodą zwiększania wytwarzania NO przez śródbłonek naczyniowy. Zapoczątkowało to wiele badań nad zastosowaniem L-argininy w leczeniu chorób związanych z niedoborem NO, takich jak nadciśnienie tętnicze (4, 5), choroba wieńcowa (6), nadciśnienie płucne (7) i miażdżyca (8, 9). Wyniki większości z tych prac wykazały, że postępowanie lecznicze z zastosowaniem L-argininy daje korzyści kliniczne. W badaniach potwierdzono, że zarówno jednorazowe podanie L-argininy, jak i jej przewlekłe stosowanie doustne poprawiają czynność naczyń u pacjentów z hipercholesterolemią (10, 11), z chorobą małych naczyń (12) oraz w miejscach zwężenia tętnic wieńcowych (13).

Korzystne działanie zwiększonej podaży L-argininy zaobserwowano

także w chorobie nadciśnieniowej. Nie rozstrzygnięta pozostaje jednak kwestia określenia kolejności zdarzeń: czy nadciśnienie wtórnie indukuje zaburzenia przemiany L-arginina–NO, czy też zaburzenia przemiany L-arginina–NO inicjują rozwój nadciśnienia tętniczego? Większość eksperymentalnych doniesień sugeruje, że rozkurczowa funkcja endotelium jest upośledzona u chorych z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego, a stopień dysfunkcji progresywnie się zwiększa wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego (14). Nie określono jednak, czy zaburzona funkcja śródbłonna jest przyczyną czy konsekwencją nadciśnienia tętniczego (15). Zdaniem wielu badaczy, rozwój typowych dla nadciśnienia zmian strukturalnych serca i naczyń jest prawdopodobnie poprzedzony istotnymi zaburzeniami funkcji śródbłonna i zmniejszonym uwalnianiem NO (16, 17), przy czym udział niedoboru NO w patomechanizmie nadciśnienia tętniczego postuluje się u ludzi zwłaszcza w odniesieniu do nadciśnienia pierwotnego oraz niektórych tylko postaci nadciśnienia wtórnego (17, 18).

Jak dotąd badania nad podawaniem L-argininy jako substratu do syntezy NO u chorych z nadciśnieniem tętniczym są nieliczne. W podejmowanych próbach podawania tego aminokwasu – głównie dożylnie (i w różnych dawkach) – pacjentom z pierwotnym i wtórnym nadciśnieniem tętniczym, a także z nadciśnieniem płucnym, obserwowano obniżenie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, przyspieszenie pracy serca oraz wzrost minutowego rzutu serca (19, 20, 21).

W Zakładzie Farmakologii Klinicznej Instytutu Kardiologii Aka-

demii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu prowadzone są badania oceniające wpływ 28-dniowej doustnej suplementacji dwóch różnych dawek L-argininy na wartości ciśnienia tętniczego oraz wybrane parametry biochemiczne u 30 chorych z pierwotnym łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Oceniane są również stężenia cGMP w surowicy, tlenku azotu, endoteliny-1 (ET-1) oraz stężenie cytokiny TNF-alfa (czynnika martwicy nowotworów).

Wstępne wyniki tych badań są zachęcające. Zaobserwowano, iż efektem podawania L-argininy była tendencja do obniżania się skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, z silniej wyrażonym efektem hipotensyjnym dotyczącym ciśnienia rozkurczowego, wzrost stężenia NO oraz cGMP. Leczenie L-argininą nie wpływa natomiast na stężenie TNF-alfa w surowicy krwi (22).

W równoległe prowadzonych badaniach pilotażowych oceniających 14-dniowy wpływ doustnej suplementacji L-argininy (w dawce 6 g na dobę) u 22 chorych z przewlekłą niewydolnością serca (CHF) leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny, środkiem moczopędnym i digoksyną, wstępnie odnotowano wystąpienie poprawy klinicznej w postaci przesuńnięcia chorych do klas o lepszej wydolności fizycznej, zwiększenie frakcji wyrzutowej serca, wzrost stężenia NO i cGMP w surowicy krwi oraz obniżenie wielkości oporu obwodowego. Podobnie jak u chorych z nadciśnieniem tętniczym, leczenie L-argininą nie wpływało na stężenie TNF-alfa w surowicy krwi (23).

## Piśmiennictwo:

1. Furchgott R. F., Zawadzki J. V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980, 288 (5789), 373–376.
2. Palmer R. M. J., Ferrige A. G., Moncada S.: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987, 327 (6122), 524–526.
3. Palmer R. M. J., Rees D. D., Ashton D. S. i wsp.: L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Bioch. Biophys. Res. Commun.* 1988, 153 (3), 1251–1256.

4. Forte P., Copland M., Smith L. M. i wsp.: Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997, 349 (9055), 837–842.
5. Benjamin N., Vane J.: Nitric oxide and hypertension. *Circulation* 1996, 94 (6), 1197–1198.
6. Lerman A., Burnett J. C. Jr., Higano S. T. i wsp.: Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 1998, 97 (21), 2123–2128.
7. Mehta S., Stewart D. J., Langleben D. i wsp.: Short-term pulmonary vasodilation with L-arginine in pulmonary hypertension. *Circulation* 1995, 92 (6), 1539–1545.
8. Imaizumi T., Hirooka Y., Masaki H. i wsp.: Effects of L-arginine forearm vessels and responses to acetylcholine. *Hypertension* 1992, 20 (4), 511–517.
9. Casino P. R., Kilcoyne C. M., Quyyumi A. A. i wsp.: Investigation of decreased availability of nitric oxide precursor as the mechanism responsible for impaired endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994, 23 (4), 844–850.
10. Clarkson P., Adams M. R., Powe A. J. i wsp.: Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J. Clin. Invest.* 1996, 97 (8), 1989–1994.
11. Bode-Bäger S. M., Bäger R. H., Alfke H. i wsp.: L-arginine induces nitric oxide-dependent vasodilation in patients with critical limb ischemia. A randomized, controlled study. *Circulation* 1996, 93 (1), 85–90.
12. Drexler H., Zeiher A. M., Meinzer K. i wsp.: Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991, 338 (8782–8783), 1546–1550.
13. Tousoulis D., Davies G. J., Tentolouris C. i wsp.: Coronary stenosis dilatation induced by L-arginine. *Lancet* 1997, 349 (9063), 1812–1813.
14. Dohi Y., Thiel M. A., Buhler F. R. i wsp.: Activation of endothelial L-arginine pathway in resistance arteries: effects of age and hypertension. *Hypertension* 1990, 16 (2), 170–179.
15. Bogdański P., Pupek-Musialik D., Jabłeczka A. i wsp.: Suplementacja L-argininy w nadciśnieniu tętniczym – fakty i kontrowersje. *Nadciśnienie tętnicze* 2001, 5 (2), 133–139.
16. Gibbons G. H., Dzau V. J.: The emerging concept of vascular remodeling. *New Engl. J. Med.* 1994, 330 (20), 1431–1438.
17. Sanders P. W.: Role of nitric oxide in regulation of blood pressure. *J. Nephrol.* 1992, 5, 23–30.
18. Antony I., Lerebours G., Nitenberg A.: Loss of flow-dependent coronary artery dilatation in patients with hypertension. *Circulation* 1995, 91 (6), 1624–1628.
19. Nakaki T., Hishikawa K., Suzuki H. i wsp.: L-arginine-induced hypotension. *Lancet* 1990, 336 (8716), 696.
20. Nakaki T., Kato R.: Beneficial circulatory effect of L-arginine. *Jpn. J. Pharmacol.* 1994, 66 (2), 167–171.
21. Czarnecka D., Malczewska-Malec M., Dembińska-Kieć A. i wsp.: Blood pressure profile and variability in hypertensives treated with L-arginine infusion. *Blood Press. Monit.* 1998, 3 (2), 91–96.
22. Bogdański P., Chyrek R., Jabłeczka A. i wsp.: Does oral L-arginine supplementation influence on serum tumor necrosis factor level in obese patients with hypertension? *J. Hypertens.* 2002, Vol. 20 (Suppl. 4), RO36.
23. Jabłeczka A., Chyrek R., Bogdański P. i wsp.: Stężenie czynnika martwicy nowotworów (TNF-alfa) u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca suplementowanych L-Argininą. *Pol. Arch. Med. Wewn. (abstr.)* 2001, CV (96), II-6-R.

*Doc. dr hab. med. Anna Jabłeczka  
Zakład Farmakologii Klinicznej  
Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej  
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu*