



NORWEGIAN JOURNAL OF DEVELOPMENT OF THE INTERNATIONAL SCIENCE

№7/2017

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ L-АРГИНИНА В КОМПЛЕКСЕ С БЕТАИНОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

*Бондаренко В.А.**доктор медицинских наук, профессор**Заведующий отделением патологии половых желез**ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков**Минухин А.С.**кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической физиологии**Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина**Луценко А.Г.**доктор медицинских наук, профессор**кафедры сексологии и медицинской психологии**Харьковской медицинской академии последипломного образования, Украина**Кононенко Н.Н.**доктор медицинских наук, профессор**Заведующий кафедрой патологической физиологии**Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина*

Аннотация: показан позитивный опыт использования препарата Бетаргин, в состав которого входят L-аргинин и бетаин, при лечении эректильной дисфункции у 26 мужчин с избыточной массой тела, гипертонической болезнью и гиперхолестеринемией. В случаях применения препарата отмечается полная нормализация эректильной функции у 30,8% больных на фоне снижения уровней печеночных трансаминаз, холестерина и гомоцистеина в крови и увеличения величин тестостерон-эстрадиолового соотношения.

Ключевые слова: бетаргин, гомоцистеин, эректильная дисфункция, печеночные трансаминазы, тестостерон-эстрадиоловое соотношение, холестерин.

Под эректильной дисфункцией (ЭД) понимают неспособность мужчины достигать и поддерживать достаточную для сексуального удовлетворения партнеров эрекцию [1]. По данным некоторых авторов считается, что от ЭД страдает приблизительно 30% мужчин сексуально активного возраста, а в группе мужчин 40-70 лет она достигает 52% [2, 3].

Факторов риска формирования ЭД достаточно много. Это, прежде всего, различные хронические заболевания: сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, почечная и печеночная недостаточность, гипогонадизм, гиперпролактинемия, гипер- и гипотиреоз, ожирение [1, 3, 4].

Известно, что основным веществом, влияющим на кровоток в половом члене, является оксид азота (NO), снижение выработки которого эндотелиальными клетками приводит к развитию ЭД как функционального, так и органического происхождения [5]. Проходя через плазматическую мембрану клетки, NO вступает во взаимодействие с гуанилатциклазой, вызывая конформационные изменения молекулы, приводящие к повышению её активности. Конечным продуктом данного взаимо-

действия является циклический гуанинмонофосфат (цГМФ). Кумуляция цГМФ приводит к ряду внутриклеточных событий, в результате которых происходит расслабление гладкомышечных элементов кавернозных тел и возникает эрекция [6].

В настоящее время считается, что эндотелиальные нарушения выработки NO, по какой бы причине они не возникали, являются первопричиной нарушения артериального кровотока полового члена. Поэтому между понятиями ЭД и «эндотелиальная дисфункция» необходимо ставить знак равенства [2, 4, 5].

Основным донором NO является L-аргинин. В физиологических условиях синтез NO из L-аргинина происходит с помощью ферментов NO-синтетаз [7]. Кроме того, L-аргинин обладает антиоксидантным, дезинтоксикационным, мембрано-стабилизирующим действием. Он стимулирует секрецию инсулина, глюкагона, соматостатина, пролактина [8]. Посредством внутриклеточного цГМФ-сигнального пути L-аргинин влияет на стероидогенез в клетках Лейдига [9].

Аргинин способствует превращению аммиака в мочевины, связывает токсические ионы аммония, кото-

рые образуются при катаболизме белков в печени [10]. Терапия L-аргинином повышает частоту нормализации печеночных трансаминаз у бесплодных мужчин, что ассоциировано со снижением уровня секстероидсвязывающего глобулина, возрастанием величин индекса свободного андрогена и тестостерон-эстрадиолового соотношения [9, 11]. Необходимо также помнить, что L-аргинин сам по себе положительно влияет на эндотелиальную функцию. Об этом свидетельствует снижение уровней эндотелина-1 и гомоцистеина (ГЦ) - маркеров эндотелиальной дисфункции, а также улучшение гемодинамики в сосудах яичников при терапии L-аргинином женщин с бесплодием [12]. Поэтому правомерным является мнение, что одним из возможных путей устранения эндотелиальной дисфункции является усиление синтеза NO из L-аргинина [13].

В своё время было установлено, что у мужчин с ЭД существует дефицит L-аргинина в пениальной крови как в состоянии покоя, так и после сексуальной стимуляции [1]. Поэтому назначение больным с ЭД L-аргинина в течение шести недель способствовало улучшению эрекции в сравнении с пациентами, получавшими плацебо [14]. Кроме того, в исследованиях Горпинченко И.И. было установлено, что монотерапия L-аргинином, который назначался по три грамма в сутки в течение 30 дней, способствовало положительному влиянию на выраженность эрекции у больных с ЭД, обусловленной наличием эндотелиальной дисфункции. При этом улучшались показатели гемодинамики в половом члене [5].

На функциональное состояние печени и эндотелиальную функцию положительное влияние оказывает и бетаин. Он препятствует накоплению липидов в печени, снижает уровень холестерина (ХС), триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, повышает уровень липопротеидов высокой плотности [10]. Дополнительное назначение бетаина или его предшественника холина повышает активность бетаинзависимого пути реметилирования ГЦ, что способствует уменьшению его уровня в крови и соответственно препятствует снижению продукции NO [15,16].

Учитывая все выше сказанное, определенный интерес представляет изучение влияния на состояние эректильной функции комплексного применения L-ар-

гинина и бетаина у мужчин с ЭД и выяснению, как это сопряжено с изменением факторов, которые могут влиять на состояние эндотелиальной функции и эрекции, а именно уровни андрогенизации, ХС и ГЦ в крови [1, 4, 15]. Это и стало целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:

Под нашим наблюдением находились 26 мужчин в возрасте 24-43 лет ($35,5 \pm 1,0$ лет), у которых на основании изучения жалоб, а также анализа результатов, полученных с помощью опросника МИЭФ-5 [17] был установлен диагноз ЭД. В группу исследуемых пациентов были включены мужчины с избыточной массой тела и ожирением I степени, гипертонической болезнью, гиперхолестеринемией. Всем обследуемым до и после применения комплекса L-аргинина и бетаина (препарат «Бетаргин», Фарматис, Франция) проводилось изучение уровней тестостерона (Т), эстрадиола (Е2) и ГЦ иммуноферментным методом, а также концентрации ХС в крови, используя наборы «Спайн Лаб». Методом Райтмана-Френкеля были исследованы показатели функции печени, имеющие существенное значение для обмена Т [4, 11] – активности аланинами-нотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Аналогично были обследованы 15 практически здоровых мужчин того же возраста.

Бетаргин был рекомендован мужчинам с ЭД по 1 ампуле 3 раза в сутки на протяжении месяца. Одна ампула (10 мл) содержит 1 грамм L-аргинина, 1 грамм бетаина и ионы цитрата [10].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета прикладных программ Statistica 6,0 (StatSoft Inc.) с использованием критерия Стьюдента и метода χ^2 . Данные представлены как среднее и ошибка среднего ($\bar{X} \pm \sigma \bar{X}$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ:

Исследование эректильной функции с помощью опросника МИЭФ-5 выявило у большинства мужчин ЭД легкой степени (65,4%), а у 34,6% наблюдений была установлена ЭД средней степени. При этом уровни печеночных трансаминаз, ХС и ГЦ у обследуемых пациентов были достоверно выше относительно показателей у лиц контрольной группы на фоне сниженных средних значений уровня Т и величин Т/Е2-соотношения (табл. 1)

Таблица 1

Динамика изучаемых показателей под влиянием терапии Бетаргином

Показатель	Больные с ЭД, n = 26		Практически здоровые, n = 15
	До терапии	После терапии	
МИЭФ-5, бал	$16,7 \pm 0,4^*$	$19,2 \pm 0,5^{**}$	$24,2 \pm 0,2$
Т, нмоль/л	$15,1 \pm 0,5^*$	$15,5 \pm 0,4^*$	$18,5 \pm 0,9$
Е ₂ , нмоль/л	$0,21 \pm 0,01^*$	$0,18 \pm 0,01^{**}$	$0,16 \pm 0,01$
Т/Е ₂ , ус.ед.	$72,9 \pm 2,1^*$	$84,9 \pm 2,8^{**}$	$114,3 \pm 5,3$
АЛТ, ЕД/л	$42,1 \pm 2,3^*$	$36,8 \pm 1,3^{**}$	$31,7 \pm 1,6$
АСТ, ЕД/л	$43,7 \pm 2,0^*$	$38,4 \pm 1,4^{**}$	$32,8 \pm 1,5$
ХС, ммоль/л	$5,9 \pm 0,2^*$	$4,8 \pm 0,1^{**}$	$4,6 \pm 0,1$
ГЦ, мкмоль/л	$14,1 \pm 0,5^*$	$12,7 \pm 0,4^{**}$	$10,2 \pm 0,6$

Примечание: * - $p < 0,05$ относительно показателей у практически здоровых;

** - $p < 0,05$ относительно показателей до терапии

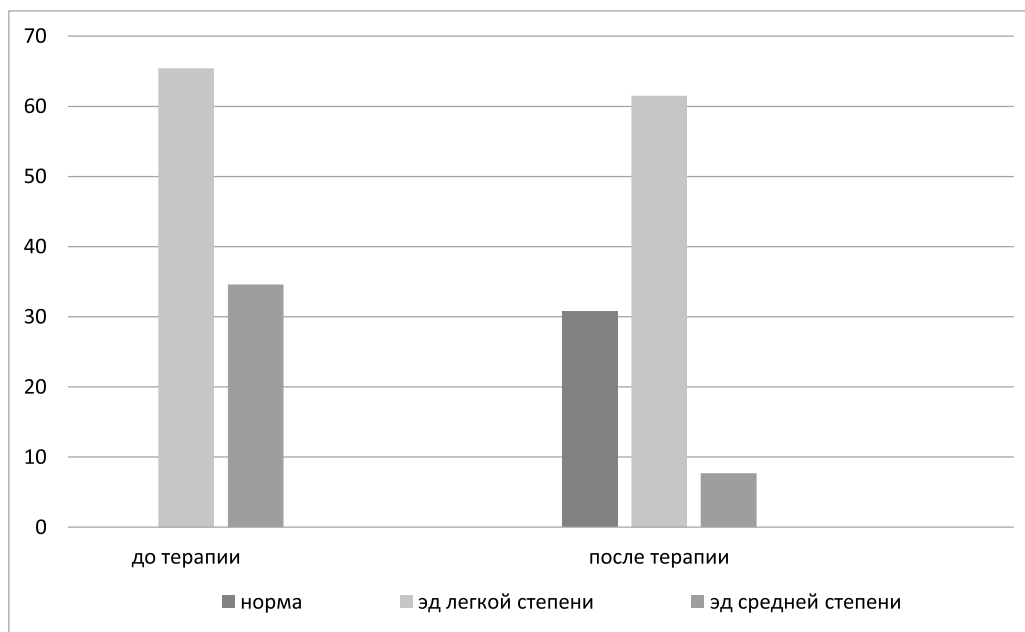
Необходимо отметить, что у пациентов не было клинических признаков гипогонадизма. Однако, у 19,2% лиц был выявлен андрогенодефицит с колебаниями величин Т в пределах «пограничного уровня» от 10,4 до 11,3 нмоль/л [18].

После завершения лечения средние значения

МИЭФ-5 достоверно выросли, хотя они и не достигли средних величин контроля. Однако, у 30,8% мужчин наступила полная нормализация эректильной функции. При этом оценка частоты соответствия норме величин МИЭФ-5 методом χ^2 показал существенное её возрастание после лечения ($\chi^2 = 7,24$; $P < 0,01$) (диаграмма 1).

Диаграмма 1

Частота нормализации эректильной функции после применения Бетаргина (%)



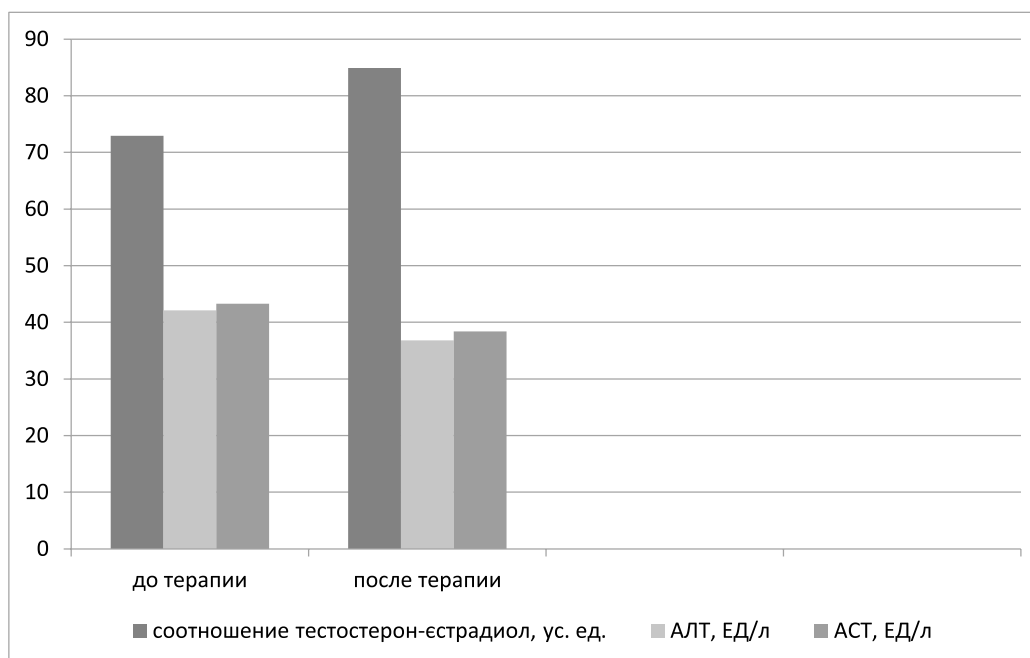
Необходимо отметить, что положительная динамика величин МИЭФ-5 была не только у лиц с нормализацией эректильной функции, но и у остальных пациентов в процессе терапии.

После завершения лечения средние величины уровня Т в крови не возрастали. В то же время происходило существенное увеличение средних значений Т/Е2-соотношения на фоне уменьшения средних величин Е2 ($P < 0,05$). Эти изменения были ассоциированы с

достоверным снижением средних величин АЛТ и АСТ, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на функцию печени. Повидимому, этим можно объяснить улучшение обмена Т в печени, что приводило к возрастанию величин Т/Е2 или уровня относительной андрогенизации [4] (диаграмма 2). В свою очередь оптимальный уровень андроген-эстрогенного баланса имеет важное значение для осуществления половой функции [19].

Диаграмма 2

Соотношение тестостерон-эстрадиол и уровни трансаминаз до и после терапии Бетаргином



После терапии существенно уменьшились средние значения концентрации ХС и ГЦ в крови. При этом была установлена нормализация средних величин уровня ХС. Положительная динамика биохимических показателей является предпосылкой к улучшению эндотелиальной функции, так как дислипидемия и гипергомоцистеинемия являются факторами, которые способны уменьшить образование в эндотелиальных клетках NO [15]. Снижение уровня ХС может быть обусловлено как увеличением уровня относительной андрогенизации, так и поло-

жительным влиянием Бетаргина на липидный обмен [10, 20]. Уменьшение ГЦ в крови, возможно, является следствием усиления бетаинзависимого пути его реметилирования, а также гомоцистеинпонижающим эффектом аргинина [10, 12, 16].

Несмотря на то, что после лечения средние величины Т/Е₂-соотношения, уровней АЛТ, АСТ и ГЦ в крови не достигали показателей контроля, частота их соответствия норме достоверно возрастала (табл.2).

Таблица 2

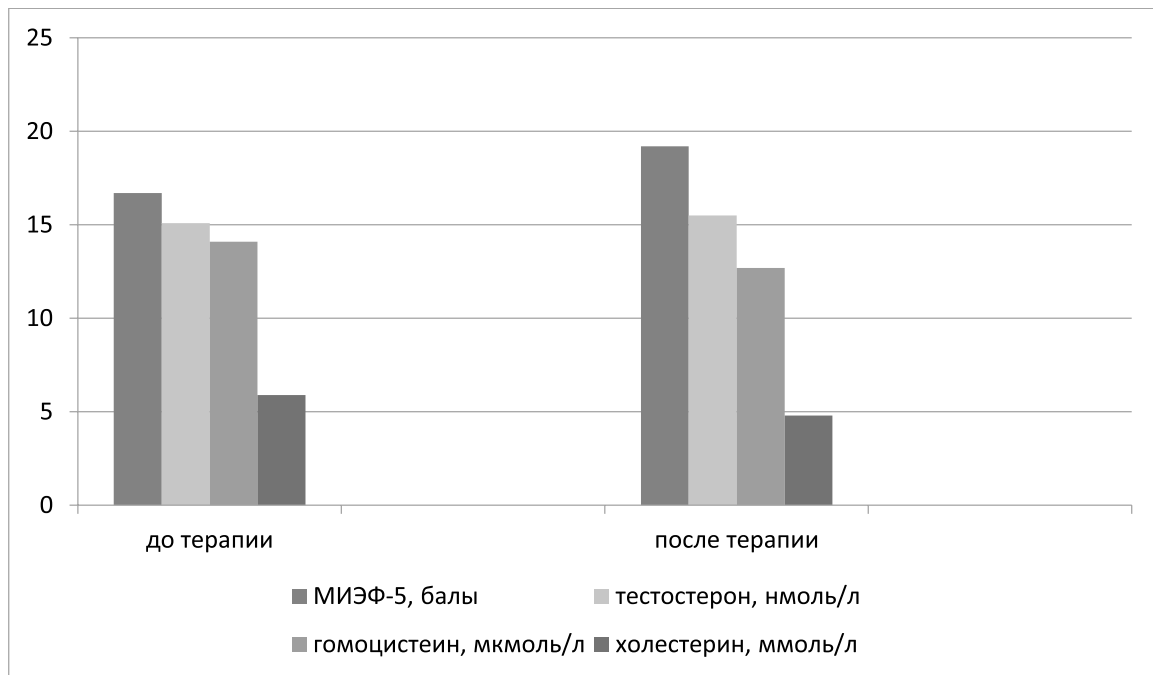
Частота соответствия норме тестостерон-эстрадиолового коэффициента, печеночных трансаминаз, уровней холестерина и гомоцистеина в крови до и после лечения у обследуемых пациентов

Показатель	До лечения, n = 26		После лечения, n =26		Статистический показатель	
	n	%	n	%	χ^2	P
Т/Е ₂ , ус.ед.	4	15,4	12	46,2	4,42	< 0,05
АЛТ, ЕД/л	11	42,3	19	73,1	3,86	< 0,05
АСТ, ЕД/л	13	53,8	21	80,8	4,16	< 0,05
ХС, ммоль/л	12	46,2	20	76,9	3,98	< 0,05
ГЦ, мкмоль/л	14	53,8	22	84,6	4,42	< 0,05

Это свидетельствует о существенном положительном влиянии Бетаргина на функцию печени, обмен ХС, ГЦ и Т (диаграмма 3).

Диаграмма 3

Динамика результатов опросника МИЭФ-5, уровней тестостерона, гомоцистеина и холестерина в крови до и после лечения Бетаргином



ВЫВОДЫ:

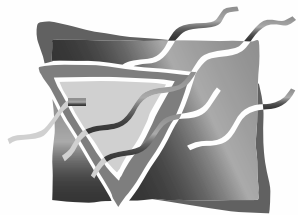
Применение Бетаргина, который содержит L-аргинин и бетаин у мужчин с ЭД на фоне наличия у них факторов, отрицательно влияющих на состояние эндотелиальной функции, способствует улучшению качества

эрекции. Положительное влияние Бетаргина на половую функцию, повидимому, обусловлено увеличением уровня относительной андрогенизации, снижением концентраций ХС и ГЦ в крови, и как следствие этого, возможного улучшения состояния эндотелиальной функции.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ:

1. Горпинченко И. И., Мирошников Я.О. Эректильная дисфункция. – Львів: Медицина світу, 2003. – 88 с.
2. Лісовий В. М., Аркатов А.В., Книгавко О.В. Клінічна андрологія: навч. посібник. – Харків: ХНМУ, 2012. – 308 с.
3. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Спиридоненко В.В. Использование препарата Андро Веда в лечении мужчин с эректильной дисфункцией // Здоровье мужчины. – 2014. - № 4. – С. 82 – 86.
4. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. – М.: Практическая медицина, 2009. – 399 с.
5. Горпинченко И.И. Применение L-аргинина в лечении эректильной дисфункции // Здоровье мужчины. – 2013. - № 1. – С. 39 – 40.
6. Ковалев В.А., Королева С.В., Камалов А.А., Ефремов Е.А. Физиология эрекции / Мужские болезни. Книга первая. – М.:ООО «Медицинское информационное агенство», 2008. –С. 218 – 228.
7. Борис Е.Н., Сусликова Л.В., Каминский В.В. и др. Оптимизация подготовки морфофункциональной структуры эндомерия в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Репродуктивна ендокринологія. –2015.–№ 1.– С. 60 – 63.
8. Носенко О.М., Васильева Л.Л. Ведение беременных после эндохирургического лечения доброкачественных кистозных образований яичников // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3, ч. 1. – С. 173 – 176.
9. Бондаренко В.А., Карпенко Н.А., Величко Н.Ф. и др. Значение определения аргинина и стабильных метаболитов цикла оксида азота в спермальной плазме у бесплодных мужчин // Здоровье мужчины. – 2014. - № 1. – С. 142 – 144.
10. Харченко Н.В., Анохіна Г.А., Харченко В.В. Печінкові та позапечінкові ефекти лікувального комплексу з L–аргініном та бетаїном у хворих із метаболічним синдромом // Сучасна гастроентерологія. – 2015. - № 3. – С. 32 – 38.
11. Бондаренко В.О., Скорняков Є.І., Алексеєва І.І. та ін. Динаміка функціонального стану сім'яників та печінки у неплідних чоловіків під впливом терапії L-аргініном // Проблеми ендокринної патології. – 2013. - № 2. – С. 56 – 61.
12. Архипкіна Т.Л., Карпенко Н.О., Любимова Л.П. та ін. Вплив терапії L-арнініном на рівень стабільних метаболітів циклу оксиду азоту, маркери ендотеліальної дисфункції та показники яєчникової гемодинаміки у жінок хворих на синдром полікістозних яєчників // Проблеми ендокринної патології. – 2017 - № 1. – С. 7 – 17.
13. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н. Использование препарата Тивортин при лечении экскреторно-токсического бесплодия у мужчин // Здоровье мужчины. – 2014. - № 4. – С. 127-130.
14. Chen J., Wollman Y., Chernichovsky T. et al. Effect of oral administration of high-dose nitric oxidedonor L-arginine in men with organic erectile dysfunction: results of double-blind, randomized placebo-controlled study // BJU Int. – 1999. – Vol. 83. – P. 269 – 273.
15. Жукова В.Б., Протас Ю.В., Гніденко К.Ю., Зелена І.І. Гіпергомоцистеїнемія: стан проблеми // Сучасна гастроентерологія. – 2006. - № 1. – С. 87 – 92.
16. Atkinson W., Slow S., Elmsile J. et al. Dietary and supplementary betaine: effect of betaine and homo-cysteine concentrations in males // Nutr. Metab. Cardi-ovasc. Dis. – 2009. – Vol. 19, № 11. – P. 767 – 773.
17. Rosen R.S., Capelleri J.C., Smith M.D. et al. Development and evaluation of an abridged 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. – 1998. - Vol. 11, № 6. – P. 319 -326.
18. Zitzmann M., Nieschlag E. Testosterone substitution: current modalities and perspectives // J. Re-prod. Med. Endocrinol. – 2006. – Vol. 3, № 2. – P. 109 – 116.
19. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Имшинецкая Л.П. и др. Лечение эректильной дисфункции / под ред. И.И. Горпинченко.– Киев: Про-фессинал, 2008. – 191 с.
20. Бондаренко В.А., Минухин А.С., Скорняков Е.И. Уровни гомоцистеина и холестерина в крови и андрогенэстрогенный баланс у мужчин с идиопатическими патоспермиями // Проблеми ендокринної патології. – 2015. - № 4. – С. 7-13.

КЛЮЧОВИЙ ЦИТОПРОТЕКТОР



БЕТАРГІН®

аргінін – бетаїн BETARGIN®

