

# Аргинин и его применение в медицине и фармации

Л.Г. АЛМАКАЕВА<sup>1</sup>, д. фарм. н.; Е.В. ЛИТВИНОВА<sup>2</sup>, к. биол. н.

<sup>1</sup>Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и изделий медицинского назначения»;

<sup>2</sup>Национальный фармацевтический университет, Харьков/

## Резюме

### Аргинін і його застосування в медицині та фармації

Л.Г. Алмакаєва, О.В. Літвінова

Розглядаються питання застосування фармацевтичних препаратів L-аргініну в кардіології, гепатології, при астенії й інших патологічних станах. Підкреслюється можливість використання L-аргініну як допоміжної речовини лікарських засобів. Експериментальні та клінічні дані свідчать про сприятливе співвідношення користь/ризик L-аргініну як лікарського засобу для лікування широкого кола захворювань.

**Ключові слова:** аргинін, L-аргінін, кардіологія, гепатологія, діабет

## Summary

### An arginine and his Application are in Medicine and Farmacie

L.G. Almakayeva, O.V. Litvinova

The object of this paper is to describe application of pharmaceutical preparations of L-arginine in a cardiology, hepatology, at an asthenia and other pathological states. It was showed that L-arginine may uses as excipients of drugs. In accordance with experimental and clinical research data L-arginine as drug for treatment of wide circle of diseases has favorable ratio benefit/risk.

**Key words:** arginine, L-arginine, cardiology, hepatology, diabetes

Аргинин представляет собой заменимую аминокислоту, играющую важную роль в пластическом и энергетическом обмене, регулируюшую иммунные, метаболические процессы. Аргинин обладает широким спектром биологических свойств, многофункционален.

Современная медицинская наука располагает обширным фактическим материалом относительно роли аргинина в лечении отдельных заболеваний. Аргинин может использоваться в форме гидрохлорида, ацетиласпарагината, аспартата, соли лимонной кислоты, глутамата и др.

Вместе с тем, ряд вопросов, касающихся особенностей эффективности и безопасности фармацевтических препаратов на основе аргинина, нуждается в уточнении. Цель работы – анализ научных и патентных данных о соотношении польза/риск применения аргинина в составе фармацевтических препаратов при различных заболеваниях и возможности использования в качестве вспомогательного вещества.

Большинство эффектов аргинина связывают с тем, что он является предшественником оксида азота (NO). Молекула NO найдена во всех тканях тела и играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой, иммунной и нервной систем. NO ингибирует адгезию моноклеаров, агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов, выработку реактивных форм кислорода. В физиологических условиях NO вовлечен в адаптацию сосудистой системы к повышенным метаболическим потребностям, физическим нагрузкам. При заболеваниях избыток NO отвечает за увеличение периферической вазодилатации, а недостаток NO может приводить к тяжелым заболеваниям, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и атеросклероз [2, 3]. Основные эффекты оксида азота в функционировании различных систем организма, систематизированные Ю.М. Степановым и соавторами, приведены в таблице [2].

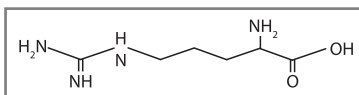


Рисунок. Структура аргинина

## Аргинин в кардиологии

Имеющиеся на сегодняшний день данные доказательной медицины позволяют считать, что введение L-аргинина улучшает эндотелиальную функцию при стенокардии, сердечно-сосудистой недостаточности, гиперхолестеринемии [4, 5]. Указанные эффекты определяются не только возможностью увеличения продукции оксида азота эндотелиальной NO-синтазой, но и непрямыми антиоксидантными эффектами, вызванными дополнительными количествами введенного аргинина, в сочетании с понижением концентрации супероксид-анион-радикала, высвобождаемого из эндотелия [4].

Предполагаемые не прямые механизмы, по которым L-аргинин повышает количество биоактивного оксида азота в сосудах,

Таблица. Роль оксида азота в функционировании различных систем организма

Функциональные системы организма	Физиологические реакции
Сердечно-сосудистая система	Релаксация кровеносных сосудов мозга, сетчатки глаза, сердца, легких, почек, кишечника, кавернозной ткани, мышцы сердца
Дыхательная система, пищеварительный и уrogenитальный тракты	Релаксация гладкомышечной ткани трахеи, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки
Центральная и периферическая нервная системы	Нейромодулирующая активность, определяющая долговременное потенцирование, формирование памяти, восприятие боли, зрительный анализ
Эндокринная система	Регуляция синтеза и секреции гормонов: инсулина, пролактина, тиреоидного гормона, паратиреоидного гормона, гормонов надпочечников, гормонов репродуктивного цикла
Система гемостаза	Регуляция взаимодействия лейкоцитов со стенками сосудов, регуляция активности тромбоцитов
Иммунная система	Антипатогенные реакции, неспецифическая цитотоксичность, противоопухолевая защита, патогенез токсемий, отторжение трансплантата

весьма разнообразны. L-аргинин увеличивает секрецию инсулина, который сам промотирует вазодилатацию. К тому же L-аргинин стимулирует высвобождение гистамина, который вызывает сосудорасширяющий ответ. Кроме того, введение L-аргинина снижает эффекты эндогенных вазодилататоров, включая оксид азота, путем активирования норадренергической системы [4].

Другими авторами показано, что 14-дневное внутривенное введение L-аргинина (500 мг/кг) нормализует активность трансаминаз, гексокиназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы при экспериментальном миокардите у крыс [1].

В серии клинических исследований выявлено, что L-аргинин улучшал эндотелийзависимую вазодилатацию как у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, так и у здоровых без факторов риска. Так, внутривенная инфузия 30 г L-аргинина значительно увеличивала кровоток в бедренной артерии у здоровых добровольцев. Концентрация L-аргинина в плазме возрастала до  $6,0 \pm 0,4$  ммоль/л. Меньшая доза L-аргинина (6 г) также увеличивала концентрацию L-аргинина, но не приводила к выраженной вазодилатации. У пациентов, страдающих острой периферической артериальной патологией, внутривенная инфузия 30 г L-аргинина увеличивала бедренный артериальный кровоток в пораженных ногах. Исследовали также кровоток мышечных капилляров. Инфузия 30 г L-аргинина приводила к значительному увеличению мышечного кровотока, тогда как введение 8 г L-аргинина не было существенно. Также определяли фармакокинетические параметры внутривенного (30 и 6 г) и перорального введения (6 г) L-аргинина. После внутривенной инфузии пиковая концентрация аргинина в плазме была достигнута в пределах 20–30 минут, после перорального введения – 60 минут. Период полураспада L-аргинина составил 1,5–2 ч после внутривенной дозы 6 г. Сосудистые эффекты L-аргинина коррелировали с его плазменной концентрацией [5].

В клинических исследованиях внутривенное введение L-аргинина (три раза в день по 8 г) в течение трех недель больным периферической артериальной патологией увеличивало расстояния, которые пациенты способны преодолевать без боли. Другие исследователи также показали, что пероральное введение L-аргинина улучшает состояние больных стенокардией [5, 6].

В рандомизированном двойном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем пациентов с сердечной недостаточностью, продемонстрирована эффективность перорального приема L-аргинина (5,6–12 г/день) в течение 6 недель. Пациенты, принимающие L-аргинин, отмечали при опросе общее улучшение самочувствия. Они стали более выносливы к физическим нагрузкам (объем физической работы, прорабатываемый за единицу времени, возрос почти на 20%), увеличилась растяжимость и наполняемость кровью артерий, снизилось артериальное давление [7].

L-аргинин, в общем, хорошо переносится здоровыми добровольцами и пациентами при внутривенном и пероральном введении в дозах  $<30$  г [5].

Также известно гипотензивное действие аргинина. При этом клинические испытания продемонстрировали эффективность аргинина для разных категорий пациентов. Сообщается, что пероральное введение аргинина значительно уменьшает систолическое давление у пациентов с гипертонией, пациентов на гемодиализе, рецидивентов почечных трансплантатов, беременных [8–10].

Одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является курение, вызывающее повреждение эндотелиальной функции сосудов. В тоже время установлено восстановление эндотелиальной функции коронарных артерий у курильщиков при назначении L-аргинина. Эндотелиальная дисфункция, вызванная

пассивным курением, также уменьшалась при применении L-аргинина [11, 12].

Выявлено положительное влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения [13].

Аргинин обладает антиатерогенными свойствами, ингибирует окисление липопротеидов низкой плотности. Показано, что пероральное введение L-аргинина приводило к NO-зависимой вазодилатации у кроликов, содержащихся на холестеринной диете, а также замедляло образование атеросклеротических бляшек в сосудах. Drexler и коллеги продемонстрировали, что местная интракоронарная инфузия L-аргинина нормализовала коронарный вазомоторный ответ к ацетилхолину у пациентов с атеросклерозом. Аналогичные результаты получены при внутривенном введении L-аргинина пациентам с атеросклерозом, у которых улучшилась эндотелиально-зависимая вазодилатация предплечья [14].

В кардиологии применяется не только L-аргинин, но и различные его комбинации с другими лекарственными средствами. Препараты разработаны в различных лекарственных формах. Примером, комбинированные препараты, содержащие L-аргинин и инозин, обладают антигипоксическими, антиоксидантными, вазодилатирующими свойствами, улучшают коронарный кровоток, способствуют снижению артериального давления, в том числе в пожилом возрасте.

Из данных патентной документации известен сироп кардиологического действия, содержащий компонент на основе L-аргинина (L-аргинина гидрохлорид или чистый L-аргинин), соединение магния (магния хлорид или магния цитрат) и вспомогательные вещества (пропиленгликоль, глицерин, подсластитель, нипагин, нипазол и воду) [15].

Способность аргинина корректировать эндотелиальную дисфункцию сосудов обуславливает его включение в препарат для профилактики атеросклероза, облегчения недомоганий во время менопаузы. Препарат содержит аргинин, лизин, пролин, витамин С, магний, экстракт зеленого чая, N-ацетил-цистеин, селен, медь, марганец. Средство используют для перорального, внутривенного и парентерального введения [16].

Для профилактики и в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний показана биологически активная добавка в форме капсул на основе аргинина. Средство рекомендуется также при холециститах, желчнокаменной болезни, гепатитах, циррозах; после лечения алкоголизма, длительного приема лекарств, больших физических нагрузок. Активизирует иммунитет, оказывает стимулирующее влияние на половую систему мужчин и женщин всех возрастных групп [17].

Наряду с данными, свидетельствующими об эффективности аргинина в кардиологической практике, в последние годы представлены данные, имеющие противоположные результаты. Так, применение L-аргинина (9 г) в течение 1 месяца у 30 пациентов с коронарной артериальной болезнью продемонстрировало отсутствие увеличения накопления NO, улучшения гомеостатических функций сосудистого эндотелия. Исследователи делают заключение о нецелесообразности применения аргинина у таких пациентов [18].

В других клинических исследованиях выявлено, что у 133 пациентов с периферической артериальной болезнью длительное применение L-аргинина в дозе 3 г/день в течение 6 месяцев не увеличивает синтез оксида азота и не улучшает сосудистую реактивность. Авторы делают вывод, что в отличие от краткосрочного введения, длительное применение L-аргинина не полезно больным с хромотой и периферической артериальной болезнью [19].

Проведено рандомизированное двойное плацебо-контролируемое исследование, включавшее 153 пациента (77 пациентов в возрасте 60 лет или более, 68% мужчин), которые принимали L-аргинин в дозе 3 г 3 раза в день в течение 6 месяцев. Результаты исследования продемонстрировали отсутствие уменьшения сосудистой жесткости и улучшения желудочковой функции сердца. Отмечается смерть 6 пациентов (8,6%), получавших L-аргинин, и отсутствие фатального исхода в группе плацебо. Авторы не рекомендуют прием L-аргинина пациентам с острым инфарктом миокарда [20]. Следует подчеркнуть, что в клинических исследованиях применялись достаточно высокие дозы L-аргинина, можно предположить высокую тяжесть заболевания.

С другой стороны, Vode-Boger SM обобщил результаты 20 исследований фармакологических эффектов внутривенного введения L-аргинина. Четыре из 20 исследований не выявили эффекта L-аргинина при внутривенном введении. Все исследования были позитивны при гиперхолестеринемии и коронарной артериальной болезни [5].

Особого внимания заслуживают масштабные испытания препарата, оценивающие влияние не только на симптомы заболевания, но и изменения в жизни пациента, восприятие болезни, качество жизни, течение сопутствующих заболеваний, экономическую эффективность лечения и другие параметры. Имеются данные мультицентрового смешанного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором участвовали 792 пациента с острым инфарктом миокарда. Результаты терапии L-аргинином в течение 30 дней при остром инфаркте миокарда свидетельствуют об его эффективности и безопасности. Никаких серьезных побочных эффектов не проявлялось. Наблюдалась лечебная незначительная тенденция, выраженная в уменьшении основных клинических проявлений (кардиоваскулярная смерть, повторный инфаркт, реанимация, отек легких, рецидивная ишемия миокарда наблюдалась у 24% пациентов, леченных L-аргинином, и у 27% пациентов – плацебо) [21].

Представляет интерес следующее наблюдение. Выявлено, что эндогенный уровень асимметрического диметиларгинина, возможно, определяет ответ организма пациента к применению L-аргинина. Возможно, L-аргинин не оказывает никакого эффекта у пациентов с низкими уровнями асимметрического диметиларгинина, тогда как у пациентов с высокими уровнями асимметрического диметиларгинина L-аргинин нормализует эндотелиальную функцию. Таким образом, эффекты L-аргинина на организм человека многофакторны и дозозависимы. Дозы аргинина 3–8 г/день безопасны и не вызывают острых фармакологических эффектов у человека [22].

Таким образом, перспективны дальнейшие фармакогеномические исследования эффектов L-аргинина, ориентация на индивидуальный подбор лекарственного препарата и его дозы. Фармакогеномические исследования будут способствовать разработке клинических рекомендаций по рациональному применению L-аргинина в кардиологии у больных с различными генотипами метаболизма.

## Аргинин при заболеваниях печени, гипоксии, гипотермии

Аргинин применяется в гепатологической практике с 1950–60 гг. Данная аминокислота усиливает обезвреживание аммиака в печени, способствуя превращению аммиака в мочевины, связывает токсичные ионы аммония, образующиеся при катаболизме белков в печени. L-аргинин рекомендуют использовать для лечения острой гипераммонемии.

Одной из точек приложения механизма действия L-аргинина считают его антиоксидантную активность, в результате которой снижается усиление перекисного окисления липидов и повреждающее влияние свободных радикалов на органы [2].

L-аргинин обладает гепатопротекторными свойствами, снижая вязкость зон белково-липидного контакта и повышая активность мембраносвязанного фермента цитохром P-450, обеспечивающего детоксицирующую функцию печени, в том числе и окисление ксенобиотиков [23]. Установлено положительное влияние L-аргинина на прооксидантно-антиоксидантный баланс при ишемии/реперфузии печени у взрослых кроликов-самцов [1].

Клиническая эффективность L-аргинина в гепатологической практике не вызывает сомнения и позволяет сделать вывод, что данная аминокислота является перспективным источником для получения новых гепатопротекторов. В настоящее время создан целый ряд комбинированных гепатопротекторов, содержащих L-аргинин и другие биологически активные вещества. Такой подход осуществлен в приведенных далее препаратах.

В качестве инфузионного препарата для лечения заболеваний печени следует отметить препарат, содержащий L-аргинин и L-яблочную кислоту, аспарагинат, сорбит, витамины группы B [17, 24].

Успехом пользуется на фармацевтическом рынке раствор для перорального применения на основе аргинина цитрата и бетаина. Бетаин – аминокислота, участвующая в биосинтезе фосфолипидов, способствует предупреждению жировой дистрофии печени при несбалансированном рационе с высоким содержанием жиров и при злоупотреблении алкоголем. Ионы цитрата благоприятствуют процессам пищеварения, сопровождающимся гиперацидными состояниями [17, 24].

Среди отечественных препаратов для лечения и профилактики заболеваний печени положительно зарекомендовал себя препарат, разработанный в ГП «ГНЦЛС», на основе соли L-аргинина L-глутамата в различных лекарственных формах: таблетки по 0,25 г, 4% раствор для инъекций и 40% концентрат для инфузий. Результаты доклинического и клинического исследования препарата показали его высокую фармакологическую активность [25, 26].

В патенте США №4320146 предлагается лечение заболеваний печени и почек солями аргинина или орнитина с кетокислотами, имеющими разветвленные цепи. Указанные соли используются для перорального и парентерального введения [27].

Особое внимание следует также обратить на эффективность L-аргинина в таких клинически экстремально тяжелых состояниях, как травмы, ожоги, голод, стрессы, астения и т. п., когда нарушается белково-синтетическая функция печени.

Результаты доклинических испытаний позволяют обосновать эффективность L-аргинина при гипотермии, гипоксии. L-аргинин нормализовал показатели перекисного окисления и антиоксидантной системы в тканях крыс в условиях глубокой гипотермии [1]. Показан антирадикальный и антиоксидантный эффект L-аргинина у крыс при гипоксии. Выявлено снижение интенсивности перекисного окисления липидов в микросомальных мембранах печени и семенников на фоне гипоксии при пероральном введении L-аргинина [28].

Таким образом, убедительно доказано благоприятное влияние L-аргинина при заболеваниях печени, аминокислота не вызывает серьезных побочных эффектов на фоне указанной патологии.

## Антиастеническое действие аргинина

Одним из важных свойств L-аргинина является способность обеспечивать восстановление организма при астении, которая

значительно ухудшает качество жизни больных, приводит к снижению трудоспособности. В практике клиницистов известен антиастенический препарат на основе соли аргинина аспартата. Средство субстратно активизирует клеточный метаболизм, регулирует содержание глюкозы крови во время мышечной нагрузки и уменьшает молочнокислый ацидоз, улучшает работу мышц, обладает ноотропным действием, препятствует изменениям обмена медиаторных аминокислот под воздействием стресса, повышает фосфорилирование ряда белков [17].

Существуют также комбинированные препараты тонизирующего действия на основе аргинина аспартата и аскорбиновой кислоты. Таким образом, L-аргинин является одним из средств, назначаемых для восстановления организма. Сообщений о побочном действии L-аргинина на фоне астении не имеется, что свидетельствует о хорошей переносимости, благоприятном профиле побочных эффектов.

## Аргинин как вспомогательное вещество

Следует также отметить, что соли аргинина используются с целью улучшения растворимости ряда препаратов, например, входят в качестве вспомогательных в состав болеутоляющих и антибактериальных средств. Известно использование аргинина с целью получения парентеральной формы ибупрофена, который является плохо растворимым. В фармацевтической композиции молярное соотношение аргинина: ибупрофен составляет 1:1 [29].

В японском патенте предлагается использование 0,1–5% раствора аргинина для получения стабильного водного раствора глицирризиновой кислоты [30].

Препараты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента содержат действующее вещество периндоприл в форме соли аргинина [17]. В патентной документации (патент Украины №79463) периндоприл упоминается в виде третбутиламиновой соли. Однако при усовершенствовании этого продукта было показано, что аргининовая соль периндоприла наряду с высокой биодоступностью имеет более высокую стабильность сравнительно с третбутиламиновой солью периндоприла.

Можно также отметить, что антитромботический препарат на основе тенектеплазы (рекомбинантный фибринспецифический активатор плазминогена в форме порошка для приготовления раствора для инъекций) в качестве вспомогательного вещества также содержит аргинин [17]. В патентной документации утверждается, что предпочтительно использование в технологии получения данного препарата аргинин.

Таким образом, можно констатировать о значимой области применения аргинина в качестве вспомогательного вещества готовых лекарственных форм и возможности использования указанной аминокислоты с целью повышения стабильности препаратов.

Клиническое значение L-аргинина, несмотря на его длительное применение в медицинской практике, не уменьшается, а, напротив, возрастает, а круг показаний к его использованию расширяется. L-аргинин также используется в качестве безопасного вспомогательного вещества в составе готовых лекарственных форм.

## Выводы

1. Широкий спектр фармакологического действия L-аргинина обуславливает создание и разработку многочисленных лекарственных препаратов на его основе, которые применяются при следующих состояниях и заболеваниях: гипертония,

атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, болезни печени, сахарный диабет, астения и др.

2. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о благоприятном соотношении польза/риск L-аргинина в качестве лекарственного средства для лечения широкого круга заболеваний. L-аргинин хорошо переносится здоровыми добровольцами и пациентами при внутривенном и пероральном введении в дозах 3–8 г/день.
3. Положительный клинический опыт использования L-аргинина обуславливает его востребованность на фармакологическом рынке в качестве препарата широкого клинического применения, а также актуально применение в качестве вспомогательного вещества.

## Литература

1. Аминокислоты и их производные в биологии и медицине: Материалы II междунар. науч. конф., 10–12 окт. 2001 г., Гродно. / Под общ. ред. Л. И. Нефёдова. – Гродно: ГрГУ, 2001. – 124 с.
2. Аргинин в медицинской практике (Обзор литературы) / Степанов Ю. М., Кононов И. Н., Журбина А. И., Филиппова А. Ю. // Сучас. гастроентерологія. – 2005. – №4. – С. 121–127.
3. Bager, R. H. and Bode-Boger, S. M. The clinical pharmacology of L-Arginine // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2001. – V. 41 – P. 79–99.
4. Граніч В. Г. Метаболізм L-аргініну. // Хім-фарм. журн. – 2003. – №3. – С. 3–20.
5. Bode-Boger S. M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man // European Journal of Clinical Pharmacology – 2006 – V. 62, Supplement 13 – P. 91–99.
6. Wu G., Meininger C. J. Arginine nutrition and cardiovascular function. // J. Nutr. – 2000. – V. 130 – P. 2626–2629.
7. Rector T. S., Bank A. J., Mullen K. A., Tschumperlin L. K. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. // Circulation. – 1997. – V. 18. – P. 1674–1679.
8. Kelly B. S., et al. Oral arginine improves blood pressure in renal transplant and hemodialysis patients. // J. Parenter. Enteral. Nutr. – 2001. – V. 25. – P. 194–202.
9. Neri I., et al. Effects of acute L-arginine infusion on non-stress test in hypertensive pregnant women. // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2004. – V. 16. – P. 23–28.
10. Palloski A., et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. // Am. J. Cardiol. – 2004. – V. 93. – P. 933–938.
11. Campisi R., Czernin J., Schoder H., et al. L-Arginine normalizes coronary vasomotion in long-term smokers // Circulation. – 1999. – V. 99. – P. 491–497.
12. Hutchison S. J., Sudhir K., Sievers R. E., et al. Effects of L-arginine on atherosclerosis and endothelial dysfunction due to secondhand smoke // Hypertension. – 1999. – V. 34. – P. 44–50.
13. Созькин А. В., Ноева Е. А., Балахонova Т. В. и др. Влияние L-аргініну на агрегацію тромбоцитів, функцію ендотелію і толерантність к фізическій нагрузке у пацієнтів со стабільній стенокардіей напруження // Тер. архив. – 2000. – №8. – С. 24–27.
14. Drexler H., Zeiher A. M., Meinzer K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-Arginine. // Lancet – 1991. – V. 338. – P. 1546–1550.
15. Патент №10855 UA, МПК А61К31/00. Лікарський засіб кардіологічної дії «Аргімаг» сироп / Лугай М. І. (UA). – 3. № u200508339; Заявл. 26.08.2005; Опубл. 15.11.2005.
16. Заявл. на пат. № 20050053674 US, МПК А61К 035/78; А61К 033/04; А61К 033/06; А61К 033/34. Pharmaceutical composition and method for retardation of the progression of atherosclerosis / Niedzwiecki, Aleksandra; Roth, Matthias. – Заявл. 10.11.2003; Опубл. 10.03.2005.
17. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств / Гл. ред. Г. Л. Вышковский. – М.: Медицина – 2006, 2005. – 1392 с.
18. Arnon Blum, Londa Hathaway et al. Oral L-Arginine in patients with coronary artery disease on medical management // Circulation. – 2000. – V. 101. – P. 2160–2164.
19. Wilson A. M., Harada R., Nair N., Balasubramanian N. L-arginine supplementation in peripheral arterial disease: no benefit and possible harm // Circulation. – 2007. – V. 116. – P. 188–195.
20. Schulman SP, et al. L-Arginine therapy in acute myocardial infarction: the vascular interaction with age in myocardial infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. // JAMA. – 2006. – V. 295. – P. 58–64.
21. Bednarsz B., Jaxa-Chamiec T., Maciejewski P. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. // Kardiol. Pol. – 2005. – V. 62. – P. 421–428.
22. Bager R. H. The Pharmacodynamics of L-Arginine // J. Nutr. 2007 – V. 137 – P. 1650–1655.
23. Шургаей В. С., Ананян А. А. Регуляция аргинином активности цитохрома P450 и перекисного окисления липидов в печени и семенниках крыс при гипоксии // Вопр. мед. хим. – 1991. – №4. – С. 51–54.
24. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. 11-е изд., перераб. и доп. – М.: АстраФармСервис, 2005. – 1536 с.
25. Бабак О. Я. Лугаргин – фармакологическое действие и клиническое применение. – Х.; Луганск: Елтон-2, 2005. – 455 с.
26. Меркулова Ю. В., Чайка Л. А. Влияние глутамата аргинина на функциональное состояние печени при хроническом токсическом гепатите // Фармаком. – 1998. – №5. – С.34–39
27. Патент №4320146 US, МПК С07С 59/00, С07С 59/185, А61К 031/22, А61К 031/195. Treatment of hepatic and renal disorders with ornithine and arginine salts of branched chain keto acids / The Johns Hopkins University (US). – 3. № 193516; Заявл. 02.10.1980; Опубл. 16.03.1982.
28. Милютин Н. П., Ананян А. А., Шургаей В. С. Антирадикальный и антиоксидантный эффект аргинина и его влияние на активность перекисного окисления липидов при гипоксии // Бюл. эксл. биол. и мед. – 1990. – Т. 60, №3. – С. 263–265.
29. Патент № 6727286 US, МПК А61К31/198; А61К31/192; А61К31/185 Pharmaceutical composition of 2-(4-isobutylphenyl) propionic acid / Cumberland Pharmaceuticals Inc (US). – 3. № 985246; Заявл. 02.11.2001; Опубл. 27.04.2004.
30. Патент №2007045788 JP, МПК А61К31/704; А61К9/08. Method for preparing aqueous solution of glycyrrhizic acid having high concentration / Koga Kenjiro (JP). – 3. №20050234191; Заявл. 12.08.2005; Опубл. 22.02.2007.