

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

**Торгова назва:** ЛІБРА®, розчин для інфузій, 42 мг/мл по 100 мл у пляшці, по 1 пляшці у пачці.

**МНН:** Arginine hydrochloride

### **VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання**

#### *2.1.1. Метаболічний алкалоз*

Метаболічним алкалозом називають первинне підвищення рівня бікарбонату ( $\text{HCO}_3^-$ ) з компенсаторним підвищенням парціального тиску вуглекислого газу ( $\text{pCO}_2$ ) або без нього; рН може бути як високим, так і майже нормальним. Метаболічний алкалоз зустрічається при деяких патологічних станах, що супроводжуються порушеннями обміну електролітів. Так, він відзначається при гемолізі, в післяопераційному періоді після деяких великих оперативних втручань, у дітей, які страждають на рахіт, спадкові порушення регуляції електролітного обміну. Своєчасне втручання допомагає усунути цей патологічний стан.

#### *2.1.2. Гіперамоніємія*

Аміак — токсична сполука, міститься в крові в нормі у відносно невеликих концентраціях (11,0–35,0 мкмоль/л). Основна діагностична ознака гіперамоніємії — підвищення рівня аміаку в крові. У 52,5 % пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, була виявлена гіперамоніємія. Тобто, гіперамоніємія зустрічається досить часто, більш ніж у половини обстежених хворих, і служить фактором ризику розвитку ускладнень і прогресування захворювання печінки.

#### *2.1.3. Атеросклероз судин серця і головного мозку*

Атеросклероз характеризується утворенням неоднорідних бляшок (атером) в інтимі середніх і великих артерій; бляшки містять ліпіди, запальні клітини, клітини гладеньких м'язів і сполучну тканину.

Атеросклероз може вражати всі великі і середнього розміру артерії, включаючи коронарні, сонні і мозкові артерії, аорту, її гілки і великі артерії кінцівок. Це захворювання є провідною причиною захворюваності і смертності в більшості розвинених країн. В останні роки вікова смертність внаслідок атеросклерозу зменшилася, але в 2016 р. серцево-судинні захворювання (ССЗ), в основному атеросклероз коронарних артерій і судин головного мозку, все ще були причиною практично 18 мільйонів смертельних випадків по всьому світі.

#### *2.1.4. Атеросклероз периферичних судин, у тому числі із проявами переміжної кульгавості*

Атеросклероз периферичних судин — хвороба, яка виникає при потовщенні стінок артеріальних судин через відкладення ліпідів і холестерину, які формують атеросклеротичні бляшки, що викликають поступове звуження просвіту артерії і призводять до її повного перекриття. В результаті тканини не отримують поживних речовин і кисню, необхідних для їх нормального функціонування. Атеросклеротичні зміни судин нижніх кінцівок і аорти присутні у більшості людей середньої вікової групи, однак, на першому етапі, хвороба ніяк себе не проявляє. Симптомами, що свідчать про артеріальної недостатності, є хворобливі відчуття в ногах при ходьбі. Поступово інтенсивність симптомів збільшується і призводить до незворотних змін у вигляді гангрени ноги. Серед чоловіків захворювання зустрічається в 8 разів частіше, ніж серед жінок.

#### *2.1.5. Діабетична ангіопатія*

Діабетична ангіопатія — це ураження судин при цукровому діабеті. Вторинна судинна патологія є найчастішим або, щонайменше, одним з найбільш поширених ускладнень цього важкого ендокринно-метаболічного захворювання. Мікроангіопатія спостерігається у 100 % хворих цукрового діабету 2 типу і у 30 % при мікроангіопатії спостерігаються гнійно-некротичні ускладнення.

#### *2.1.6. Артеріальна гіпертензія*

Артеріальна гіпертензія (гіпертонія, АГ) — стан, при якому артеріальний тиск дорівнює або перевищує 140 мм рт. ст. (В результаті як мінімум трьох вимірів, зроблених в різний час на тлі спокійної обстановки; при цьому не можна приймати ліків, як підвищують, так і знижують тиск).

На артеріальну гіпертензію страждає ~ 30–45 % дорослого населення. До 50-річного віку захворювання частіше спостерігається у чоловіків, після 50 років — у жінок.

#### *2.1.7. Хронічна серцева недостатність*

Хронічна серцева недостатність (ХСН) — клінічний синдром при деяких захворюваннях, що супроводжується характерними симптомами (задишка, зниження фізичної активності, стомлюваність, набряки тощо.), пов'язаними з неадекватною перфузією органів і тканин в спокої або при навантаженні, що супроводжується затримкою рідини в організмі і накопиченням її в м'яких тканинах. Поширеність ХСН в популяції становить  $\geq 1,8$ –2,0 %, а серед осіб старше 65 років зростає до 6–10 %, при цьому декомпенсація стає найчастішою причиною госпіталізації хворих похилого віку.

#### *2.1.8. Гіперхолестеринемія*

Гіперхолестеринемія — це підвищений вміст холестерину в крові (понад 200 мг/дл або 5,18 ммоль/л). Холестерин — це природний жирний спирт, який міститься в клітинних мембранах. Основну частку холестерину (близько 80 %) виробляє сам організм: цим займається кишечник, печінка, статеві залози, нирки), інші 20 % потрапляють в організм з їжею. Гіперхолестеринемія — це скоріше не конкретна хвороба, а вагомий фактор ризику виникнення атеросклерозу, що вражає кровоносні судини голови, серця і ніг. Згідно зі статистичними даними, майже 200 мільйонів чоловік у всьому світі страждають від гіперхолестеринемії, у чоловіків вона зустрічається набагато частіше, ніж у жінок. Зазвичай цей стан загострюється в літньому віці. Найбільшого поширення гіперхолестеринемія має в США і Європі (в деяких країнах до 40 % населення), найменше — в країнах Азії та Африки.

#### *2.1.9. Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ)*

ХОЗЛ — це прогресуючі захворювання, що характеризуються порушенням бронхіальної прохідності. Супроводжуються задишкою, спочатку після навантажень, потім і в спокої, кашлем з мокротою. ХОЗЛ є прогресуючою і в кінцевому підсумку виснажливою хворобою легень, що означає, що з часом стан погіршується. За даними Національного інституту здоров'я, ХОЗЛ є третьою провідною причиною смерті. ХОЗЛ найчастіше зустрічається у людей старше 40 років, які курять. Фактично, куріння викликає близько 90 % випадків ХОЗЛ.

#### *2.1.10. Легенева гіпертензія*

Легенева гіпертензія — це підвищення тиску в малому колі кровообігу. Симптоми легеневої гіпертензії включають втому, задишку при фізичному навантаженні, іноді — дискомфорт у грудях і синкопальні стани. За статистикою найбільш схильні до розвитку вродженої легеневої гіпертензії молоді жінки, віком від 20 до 40 років. Захворювання чоловіків зустрічається набагато рідше. В середньому вроджена легенева гіпертензія реєструється всього в 2 випадках на мільйон населення.

#### *2.1.11. Затримка розвитку плода*

Затримка росту плода (ЗРП) — відставання розмірів плода від передбачуваних при даному терміні вагітності. Частота розвитку синдрому ЗРП варіює в широкому діапазоні: 5,0–17,6 %. За даними ВООЗ, число новонароджених із затримкою розвитку коливається від 31,1 % в Центральній Азії до 6,5 % в розвинених країнах Європи. У США ЗРП зустрічається в 10–15 % пологів, при цьому виражена інтранатальна гіпоксія спостерігається у 30 % дітей з затримкою росту. В Україні цей синдром відзначається в 2,4–17 % випадків.

#### *2.1.12. Преєклампсія*

Преєклампсія — це вперше виявлена гіпертензія (артеріальний тиск  $> 140/90$  мм рт. ст.) в поєднанні з протеїнурією, яка не має зрозумілої причини ( $> 300$  мг в добовій сечі або співвідношення білок/креатинін в сечі  $\geq 0,3$ ) після 20 тижнів вагітності, або інші (зазначені вище) критерії. Преєклампсія зустрічається у 3–7 % вагітних жінок. Преєклампсія і еклампсія розвивається після 20 тижнів гестації; до 25 % випадків розвивається в післяпологовому періоді, як правило, протягом перших 4-х днів, але іноді і до 6 тижнів після пологів. В залежності від ступеня тяжкості, має різні наслідки для вагітної.

### **VI.2.2 Резюме результатів лікування**

**Метаболічний алкалоз.** Був проведений ретроспективний аналіз 177 досліджень на 82 дітях, які отримували аргінін для лікування гіпохлоремії або метаболічного алкалозу. Успіх лікування оцінювався шляхом вимірювання концентрацій хлориду і бікарбонату в сироватці крові після введення аргініну. Згідно даних досліджень, аргінін ефективний для поліпшення стану при метаболічному алкалозі і гіпохлоремії.<sup>1</sup>

**Гіперамоніємія.** Здатність L-аргініну гідрохлориду знижувати рівень аміаку в крові при в/в введенні була досліджена на 15 пацієнтах з підвищеним вмістом аміаку в крові і різним ступенем енцефалопатії, пов'язаної з кількома захворюваннями. Згідно даних клінічних досліджень, введення аргініну, призводить до зниження рівня аміаку в крові в 75 % випадків.<sup>2</sup>

Згідно даних іншого дослідження, проведеного на педіатричних пацієнтах, в/в введення L-аргініну сприяє виведенню азоту через участь у циклі сечовини, оскільки аргінін стає незамінною амінокислотою в циклі сечовини.<sup>3</sup>

**Атеросклероз судин серця і головного мозку.** Ендотеліальна дисфункція та, як наслідок, — зниження вироблення оксиду азоту — один з основних етапів розвитку атеросклеротичного процесу. З метою оцінити вплив L-аргініну на функцію ендотелію, було включено 12 досліджень. (492 учасника). Згідно даних досліджень, короткочасне пероральне застосування L-аргініну ефективно для поліпшення ендотеліальної функції судин.<sup>4</sup>

**Атеросклероз периферичних судин, у тому числі із проявами переміжної кульгавості.** Згідно проведеного 2-тижневого подвійного сліпого плацебо-контрольованого випробування 41 пацієнта з захворюваннями периферичних артерій, аргінін при ураженні судин ніг сприяє зменшенню больових відчуттів при ходьбі у пацієнтів з кульгавістю<sup>5</sup>

Згідно іншого клінічного дослідження, проведеного на 80 пацієнтах, L-аргінін, попередник NO, покращує ендотелій-залежне розширення судин, кровотік в кінцівках і відстань ходьби.<sup>6</sup>

**Діабетична ангіопатія.** Згідно даних проведеного дослідження у 33 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, збільшення кількості пацієнтів з нормальною толерантністю до глюкози на тлі прийому L-аргініну може бути обумовлено підвищенням чутливості до інсуліну, що відзначено як в даному дослідженні, так і в ряді інших<sup>7</sup>

У пацієнтів також виявлено зниження рівня глюкози в крові, гомоцистеїну, жирних кислот і тригліцеридів на фоні прийому L-аргініну.

**Артеріальна гіпертензія.** У рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні (17 пацієнтів з хронічною застійною серцевою недостатністю) вивчався вплив L-аргініну (15 г/добу) на ниркову гемодинаміку як один з чинників АГ. Результати дослідження свідчать, що терапія L-аргініном позитивно позначається на функціонуванні нирок, підвищуючи швидкість клубочкової фільтрації (на  $44 \pm 31$  %) і посилюючи натрійурез (на  $47 \pm 12$  %).<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Use of Arginine Hydrochloride in the Treatment of Metabolic Alkalosis or Hypochloremia in Pediatric Patients. Caroline M. Sierra, PharmD; Elvin A. Hernandez, DrPH, MPH, MCHES; Kristine A. Parbuoni, PharmD. 2018

<sup>2</sup> A clinical study of the effect of arginine on blood ammonia. Author links open overlay panel John S. Najarian M.D. | Harold A. Harper Ph.D.

<sup>3</sup> Acute pediatric hyperammonemia: current diagnosis and management strategies. Savy N, Brossier D, Brunel-Guitton C, Ducharme-Crevier L, Du Pont-Thibodeau G, Jouvet P. 2018

<sup>4</sup> Bai Y., Sun L., Yang T. et al. (2009) Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr., 89(1): 77–84.

<sup>5</sup> Nutritional therapy for peripheral arterial disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of HeartBar®. Andrew J Maxwell, Barbara E Anderson, John P Cooke.

<sup>6</sup> A pilot study of L-arginine supplementation on functional capacity in peripheral arterial disease Roberta K Oka, Andrzej Szuba, John C Giacomini, John P Cooke

<sup>7</sup> Beneficial effects of a long-term oral l-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic patients. Pietro Lucotti, Emanuela Setola, Lucilla D. Monti, Elena Galluccio, Sabrina Costa, 2006.

<sup>8</sup> Watanabe G., Tomiyama H., Doba N. Effects of oral administration of l-arginine on renal function in patients with heart failure. J. Hypertens. 2000; 18: 229-234.

Згідно даних 11 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих випробувань за участю 387 пацієнтів, порівняно з плацебо, застосування L-аргініну суттєво знизило систолічний АТ на 5,39 мм рт.ст. і діастолічний АТ на 2,66 мм рт.ст.<sup>9</sup>

Хронічна серцева недостатність. Згідно даних рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження додаткового перорального прийому L-аргініну у 15 пацієнтів з серцевою недостатністю (ХСН), у пацієнтів з ХСН при пероральному прийомі L-аргініну в дозах 5–13 г/добу протягом 6 тижнів відзначалося достовірне зниження концентрації ендотеліну-1 в плазмі крові, поліпшення потікзалежної вазодилатації, загального функціонального статусу за результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою, а також підвищення якості життя за опитувальником Living With Heart Failure.<sup>10</sup>

В 4-тижневому дослідженні у 40 пацієнтів з тяжкою ХСН (ФВ  $19 \pm 9$  %) лікування L-аргініном в дозі 8 г/добу покращувало ендотеліалозалежну вазодилатацію, і цей ефект був більш вираженим (адитивним) в комбінації з фізичними тренуваннями м'язів руки.<sup>11</sup>

В. Bednarz і співавт. у подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні на 21 пацієнті показали підвищення толерантності до фізичних навантажень у пацієнтів із застійною ХСН II-III ФК по NYHA після перорального прийому 9 г/добу L-аргініну протягом 7 днів.<sup>12</sup>

У рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні за участю 17 пацієнтів з застійною ХСН II -III ФК по NYHA вивчався вплив L-аргініну (15 г/добу) на ниркову гемодинаміку як один з чинників ХСН. Результати дослідження свідчать, що терапія L-аргініном позитивно позначається на функціонуванні нирок, підвищуючи швидкість клубочкової фільтрації (на  $44 \pm 31$  %) і посилюючи натрійурез (на  $47 \pm 12$  %).<sup>13</sup>

Гіперхолестеринемія. Ендотеліальна дисфункція та, як наслідок, зниження вироблення оксиду азоту — один з основних етапів розвитку атеросклеротичного процесу. ЛІБРА® розчин для інфузій містить природний компонент аргінін, який є субстратом для синтезу оксиду азоту в організмі людини.<sup>14</sup>

Хронічні обструктивні захворювання легень. Згідно даних дослідження, використання у комплексному лікуванні хворих на ГХ, поєднану з ХОЗЛ, L-аргініну сприяє потенціюванню антигіпертензивної терапії, покращенню бронхіальної прохідності та структурно-функціональних показників серця, а отже, має позитивний вплив на якість життя.<sup>14</sup>

Легенева гіпертензія. Згідно даних досліджень, включення аргініну в терапію протягом 12 тижнів достовірно покращує показники функції ендотелію, відбувається зниження систолічного тиску в легеневій артерії, підвищується тривалість пройденої відстані.<sup>15</sup>

Затримка розвитку плода. Згідно даних дослідників, одним з факторів, що викликає затримку розвитку плода є дефіцит NO.

ЛІБРА® розчин для інфузій містить природний компонент аргінін, який є субстратом для синтезу оксиду азоту в організмі людини.<sup>4</sup>

Прееклампсія. Згідно даних досліджень, у вагітних групи високого ризику, які отримували L-аргінін, прееклампсія виникала рідше і клінічна її течія була більш сприятливою.<sup>16</sup>

<sup>9</sup> Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Jia-Yi Dong 1, Li-Qiang Qin, Zengli Zhang, Youyou Zhao, Junkuan Wang, Fabrizio Arigoni, Weiguo Zhang. 2011

<sup>10</sup> Rector T.S., Bank A.J., Mullen K.A., et al. Randomized double-blind placebo controlled study of supplemental oral l-arginine in patients with heart failure. Circulation, 2000; 93: 2135-2141.

<sup>11</sup> Hambrecht R., Hilbrich L., Erbs S., et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral l-arginine supplementatio. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35: 706-713.

<sup>12</sup> Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Gebalska J., et al. L-arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure. Kardiol. Pol. 2004; 60 (4): 348-353.

<sup>13</sup> Watanabe G., Tomiyama H., Doba N. Effects of oral administration of l-arginine on renal function in patients with heart failure. J. Hypertens. 2000; 18: 229-234

<sup>14</sup> Л.А. Дронь, І.Г. Купновицька, Івано-Франківський національний медичний університет. 2016

<sup>15</sup> Оцінка ефективності застосування L-аргініна при легеневій артеріальній гіпертензії різного генезу. Коноплева Л.Ф.1, Кушнір Л.В.2. Національний медичний університет ім. А. А . Богомольця, Київ, 2013

<sup>16</sup> Б.М. Венцковський, К.О. Венцковський. Профілактика прееклампсії в умовах жіночих консультацій. Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, м Київ, Київський міський перинатальний центр, Опубліковано: ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ №2 (68) / 2012

### VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Будь-які дані щодо застосування підзвітного ЛЗ при лікуванні жінок у період годування груддю відсутні.

### VI.2.4 Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Через відсутність важливих ідентифікованих ризиків відповідна таблиця не заповнюється.

#### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (У тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)
Ризик виникнення електролітного дисбалансу у пацієнтів з порушенням функції нирок.	У пацієнтів з порушенням функції нирок застосування аргініну може призвести до накопичення активної речовини в організмі з ознаками передозування, електролітного дисбалансу, метаболічного ацидозу. Ризик виникнення електролітного дисбалансу розглядається як потенційний, небезпечний для пацієнтів з супутньою нирковою недостатністю та потребує корекції дози.
Ризик порушення вуглеводного обміну у пацієнтів з цукровим діабетом.	У пацієнтів з цукровим діабетом існує вірогідність порушення вуглеводного обміну при застосуванні аргініну. Даний ризик розглядається як потенційний, небезпечний для пацієнтів з цукровим діабетом та потребує корекції дози.

#### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Відсутність інформації про застосування у період годування груддю.	Фахівці охорони здоров'я повинні врахувати невизначений вплив на організм дитини у разі потрапляння діючої речовини через грудне молоко матері.
Відсутність інформації про застосування у дітей до 3 років.	Фахівці охорони здоров'я повинні враховувати фармакологічну дію препарату на метаболічні процеси, гормональний баланс та швидкість елімінації для дитячого організму та не допускати застосування у дітей віком до 3 років.

### VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для лікарського засобу є інструкції для медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

### VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано. Ніяких післяреєстраційних досліджень не планується.

### VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	24.11.16	Важливі ідентифіковані ризики: відсутні Важливі потенційні ризики: – Ризик виникнення електролітного дисбалансу у пацієнтів з порушенням функції нирок.	—

		<p>– Ризик порушення вуглеводного обміну у пацієнтів з цукровим діабетом.</p> <p>Відсутність інформації:</p> <p>– Відсутність інформації про застосування у період годування груддю.</p> <p>– Відсутність інформації про застосування у дітей до 3 років.</p>	
1.0	10.12.20	<p>Нових ризиків не виявлено.</p> <p>Інформація щодо існуючих ризиків не доповнювалась.</p>	<p>Заявником були затверджені зміни у довідковій інформації з безпеки, пов'язані з приведенням до референтного ЛЗ розділи: Показання, Протипоказання, Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій, Особливості застосування, Передозування, Побічні реакції.</p>
1.1	12.04.21	<p>Нових ризиків не виявлено.</p> <p>Інформація щодо існуючих ризиків не доповнювалась.</p>	<p>Оновлено розділ VI.2.2 Резюме результатів лікування.</p>