

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Торгова назва: КОРДАГІН,
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

Метаболічний алкалоз. Метаболічним алкалозом називають первинне підвищення рівня бікарбонату (HCO_3^-) з компенсаторним підвищенням парціального тиску вуглекислого газу (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.

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.

Атеросклероз судин серця і головного мозку. Атеросклероз характеризується утворенням неоднорідних бляшок (атером) в інтимі середніх і великих артерій; бляшки містять ліпиди, 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Прееклампсія. Прееклампсія – 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. Прееклампсія зустрічається у 3-7% вагітних жінок. Прееклампсія 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.¹

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

¹ 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

енцефалопатії, пов'язаної з кількома захворюваннями. Згідно даних клінічних досліджень, введення аргініну, призводить до зниження рівня амміаку в крові в 75 % випадків.²

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.³

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.⁴

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 кульгавістю⁵

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

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 інших⁷

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 $47 \pm 12\%$).⁸

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.⁹

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

² 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.

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

⁴ 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.

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

⁶ 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

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ 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

результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою, а також підвищення якості життя за опитувальником Living With Heart Failure.¹⁰

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

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.¹²

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 $47 \pm 12\%$).¹³

Гіперхолестеринемія. Ендотеліальна дисфункція та, як наслідок, - зниження вироблення оксиду азоту - один з основних етапів розвитку атеросклеротичного процесу. Кордагін, розчин для інфузій містить природний компонент аргінін, який є субстратом для синтезу оксиду азоту в організмі людини.¹⁴

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.¹⁴

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.¹⁵

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

Кордагін, розчин для інфузій містить природний компонент аргінін, який є субстратом для синтезу оксиду азоту в організмі людини.¹⁴

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

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Будь-які дані щодо застосування підзвітної 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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ 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

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

¹⁵ 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

¹⁶ 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

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 планується проводити дослідження безпеки та ефективності препарату у післяреєстраційному періоді. Не існує зобов'язань, щодо проведення досліджень.

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	19.01.24	Важливі ідентифіковані ризики: відсутні. Важливі потенційні ризики: 1. Ризик виникнення електролітного дисбалансу у пацієнтів з порушенням функції нирок. 2. Ризик порушення вуглеводного обміну у пацієнтів з цукровим діабетом. Відсутність інформації: 1. Відсутність інформації про застосування у період годування груддю. 2. Відсутність інформації про застосування у дітей до 3 років	Перша версія ПУР