

Досвід застосування препарату Тівортін® аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження

В.А. Слободський

Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України, Київ

Резюме. В даній роботі актуалізується проблема лікування хворих зі стабільною стенокардією напруження та пропонується нова схема терапії з додаванням L-аргініну — попередника оксиду азоту. З появою в Україні препарату Тівортін® аспартат (L-аргініну аспарагінат) з'явилася можливість використовувати L-аргінін в якості донатора оксиду азоту. Нами вивчалися електрокардіографічні, судинні й клінічні ефекти Тівортіну аспартату — розчину для перорального застосування — у 38 амбулаторних пацієнтів з ішемічною хворобою серця: стабільна стенокардія напруження II–III функціонального класу. Середня тривалість дослідження становила 2 міс. Застосування Тівортіну аспартату вірогідно поліпшило ендотеліязалежну вазодилатацію (із $3,35 \pm 0,48$ до $6,24 \pm 0,41$; $p < 0,01$). Збільшився час до розвитку електрокардіографічних ознак ішемії та/чи початку виникнення болю при проведенні проб з дозованим фізичним навантаженням (з 7, $18 \pm 0,64$ до $9,62 \pm 0,61$ хв; $p < 0,05$), на 34,4% — сумарна виконана робота ($p < 0,05$). Застосування нітрогліцерину зменшилося від $3,61 \pm 0,5$ до $1,1 \pm 0,24$ таблеток на добу; $p < 0,01$. Результати дослідження свідчать, що Тівортін аспартат як доповнення до традиційної терапії поліпшує функцію ендотелію, підвищує толерантність до фізичного навантаження і якість життя у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруження, ендотелій, L-аргінін.

Вступ

Атеросклероз — системне захворювання, що стійко займає перше місце за смертністю серед населення індустріального світу. Так, у США від наслідків атеросклерозу зараз страждають 64 млн осіб і для їх адекватного спостереження щорічно виділяються досить значні ресурси охорони здоров'я (Pearson T.A. et al., 2003).

Ішемічна хвороба серця (ІХС), одним із клінічних проявів якої є стабільна стенокардія напруження, — головна причина смертності в розвиненому світі. Доведено, що багато факторів ризику ІХС призводять до зниження синтезу й/або біодоступності оксиду азоту (NO) ендотелієм. У наш час розробляється нова терапевтична концепція лікування пацієнтів із ІХС, метою якої є відновлення адекватної біодоступності NO і як результат — поліпшення ендотеліязалежної вазодилатації (ЕЗВД). Наприклад, відновлення біодоступності NO за допомогою терапії статинами пов'язане з поліпшенням ЕЗВД і зниженням серцево-судинної смертності більшою мірою, ніж можна було б очікувати від безпосереднього ліпідознижувального механізму (плейотропний ефект).

У цьому аспекті один із найбільш перспективних напрямів — використання природного попередника NO — L-аргініну.

L-аргінін (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота) — умовно незамінна амінокислота, що є активним і різнобічним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Так, L-аргінін є субстратом для NO-синтази — ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах.

Він активує гуанілатциклазу й підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) і MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), таким чином запобігаючи утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, що є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких м'язів судинної стінки. Також L-аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну — потужного ендогенного стимулятора оксидантного стресу (Компендіум, 2008).

Об'єкт і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 38 пацієнтів із діагнозом ІХС: стабільна стенокардія напруження II–III функціонального класу (ФК). Усі обстежені хворі перебували на стаціонарному лікуванні в Інституті кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України чи були запрошені на обстеження за даними архіву нашого інституту. У кожного хворого зібрано анамнез та проведено рутинне клініко-інструментальне обстеження.

Характер основних скарг у пацієнтів відповідав клінічній картині стабільної стенокардії напруження й гіпертонічної хвороби.

Препарат Тівортін® аспартат («Юрія-Фарм») призначали усередину за 40 хв до їжі

по 15 мл (3 мірні ложки) 2 рази на добу. Курс лікування — 2 міс (60 днів). Переносимість і ефективність препарату оцінювали за відповідними параметрами та статистично обробляли.

Ми призначали Тівортін аспартат на фоні базисної терапії (блокатори бета-адренорецепторів, антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензінперетворювального ферменту, ацетилсаліцилова кислота, статини), яка не змінювалася протягом ≥ 1 міс до включення в дослідження. При нападі стенокардії пацієнти застосовували нітрогліцерин.

Значний прогрес у вивченні функції (дисфункції) ендотелію в клінічній практиці відбувся після винаходу методу неінвазивного дослідження стану периферичних судин з використанням механічної стимуляції виділення NO під впливом збільшеного потоку крові під час реактивної гіперемії. Для вивчення змін діаметра брахіальних артерій у відповідь на підвищений тиск потоку крові (ендотеліязалежна дилатація) і сублінгвальний прийом нітрогліцерину (ендотеліязалежна дилатація) нами використано тест Целермаєра — Соренсена (Celermajer D.S. et al., 1992; Sorensen K.E. et al., 1995).

У всіх пацієнтів була проведена проба з фізичним навантаженням на велоергометрі. Нами було вибрано початковий рівень у 25 Вт із подальшим його підвищенням на 25 Вт кожні 3 хв. Реєстрація артеріального тиску (АТ) виконувалася каліброваним сфігмоманометром з надувною манжетою до початку тесту, наприкінці кожного ступеня й протягом стадії відновлення. Автоматично реєструвалися частота серцевих

скорочень (ЧСС). Критеріями позитивної проби вважали напад стенокардії та/чи появу депресії сегмента ST на 1 мм тривалістю не менше 80 мс від точки J в усіх відведеннях, окрім V₁ та AVR. Час до початку депресії сегмента ST було визначено як найбільш ранній час появи в будь-якому відведенні, крім вищезазначених, 1 мм горизонтальної або косонисхідної депресії ST. У разі відсутності депресії ST критерієм припинення навантаження служив напад стенокардії такої інтенсивності, що у звичайних умовах змушує хворого вдатися до нітрогліцерину. Максимальна вихідна досягнута потужність не перевищувала 100 Вт — 2 хв.

Сумарна виконана робота була розрахована як добуток виконаного навантаження на кількість хвилин.

Для оцінки толерантності хворого до фізичного навантаження використовували подвійний добуток:

$$\frac{\text{ЧСС} \cdot \text{АТ}}{100}$$

інтегральний показник споживання кисню міокардом.

У 4 хворих зі стабільною стенокардією напруження II ФК під час проби з дозованим фізичним навантаженням (ДФН) наприкінці дослідження на фоні проведеної терапії не розвивалися стенокардія або депресія сегмента ST. У них час до початку нападу стенокардії й час до початку депресії сегмента ST були замінені загальним часом навантаження. Повторні проби з ДФН було виконано вранці, через 2 год після прийому попередньої дози препарату і принаймні через 4 год після застосування нітрогліцерину.

У процесі лікування спостерігалось достовірне поліпшення всіх показників переносимості фізичного навантаження.

Також у нашому дослідженні реєструвалася частота, інтенсивність і тривалість нападів стенокардії та використання нітрогліцерину. Відповідно до рекомендацій ESC (The European Society of Cardiology/Європейське товариство кардіологів) (Wood D. et al., 1998) критерієм наявності антиангінального ефекту лікарського засобу є зменшення кількості застосовуваних таблеток нітрогліцерину не менше ніж у 2 рази. Враховуючи те, що відчуття болю містить досить великий компонент суб'єктивності, цей параметр розглядали як вторинний критерій ефективності.

До та у процесі лікування відраховували кількість таблеток нітрогліцерину, прийнятих при нападах стенокардії, що розвинулися після навантаження, та окремо — у стані спокою.

Отримані результати наведені у вигляді $M \pm m$ з використанням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Дослідження функції ендотелію судин

Ендотелій відіграє важливу роль у регулюванні кровообігу, синтезуючи й метаболізуючи ряд вазоактивних субстанцій. Найбільш важливим компонентом цього

механізму є синтез ендотелійзалежного фактора вазорелаксації — NO. У нормі потреба міокарда в кисні задовольняється можливістю його адекватного постачання. При виникненні й розвитку обструктивних уражень коронарних артерій цей баланс змінюється — зменшується адекватність доставки кисню, а коефіцієнт його утилізації зростає. З'являється усе більше даних, які підтверджують те, що NO зменшує потребу в кисні як нормального, так і ішемізованого міокарда, роблячи його утилізацію більше економічною. Виявлено, що в місцях атеросклеротичних уражень епікардіальних коронарних судин синтез і біодоступність NO знижені. Це змінює динамічну рівновагу факторів, які впливають на тонус судин і стимулюють розвиток вазоконстрикції (Gordon J.V. et al, 1989). Цей процес цілком закономірно призводить до розвитку епізодів ішемії (особливо у разі підвищеної потреби міокарда в кисні). Доведено, що дисфункція ендотелію виникає раніше, ніж стенозування епікардіальних артерій. Атеросклеротичне ураження епікардіальних артерій, безумовно, відіграє домінуючу роль у регуляції перфузії міокарда. Однак у цьому процесі значну роль виконують судини опору, в основному за рахунок змін ендотелійзалежного розширення. Раніше виявлено тісну кореляцію між ступенем дисфункції ендотелію в судинах опору й вінцевих артеріях (Anderson T.J. et al., 1995)

У табл. 1 наведено результати впливу досліджуваного препарату на вираженість дисфункції ендотелію судин.

З наведеної таблиці видно, що лікарський засіб вірогідно поліпшує ЕЗВД після терапії (з $3,35 \pm 0,48$ до $6,24 \pm 0,41$; $p < 0,01$) (+46,3). Заслужують на увагу дані, отримані при окремому аналізі хворих на стенокардію напруження II і III ФК — після лікування ЕЗВД зросла на 25,8 і 55,3% відповідно.

Помітно, що у хворих на стенокардію напруження II ФК ЕЗВД суттєво поліпшується і дещо не досягає норми (9–11%). Найбільшу ΔЕЗВД виявлено у хворих зі стенокардією напруження III ФК — на 55,3%. Тобто Тівортін аспартат більш виражено поліпшує функцію ендотелію у найбільш тяжких хворих. У них же функція ендотелію спочатку найбільш пригнічена. Ендотелій-незалежна вазодилатація (ЕНВД) практично не змінилася в жодній групі.

Час виконання навантаження до появи депресії ST на ЕКГ і/або нападу стенокардії

Збільшення часу до розвитку депресії сегмента ST і/або нападу стенокардії на ≥ 2 хв є найважливішим показником наявності антиішемічного ефекту досліджуваного препарату. Цей показник зріс з $7,18 \pm 0,64$ до $9,62 \pm 0,61$ хв, тобто на 34,0%. Подібним чином відреагував й інший важливий показник антиішемічної активності лікарського засобу — сумарна виконана робота, що підвищився на 34,4% — з 313,5 \pm 15,8 до 421,5 \pm 19,1 Вт ($p < 0,05$).

Не виявлено достовірних змін ще одного важливого показника виконаної роботи — подвійного добутку — з $150,2 \pm 5,6$ до $166,4 \pm 7,1$ (табл. 2).

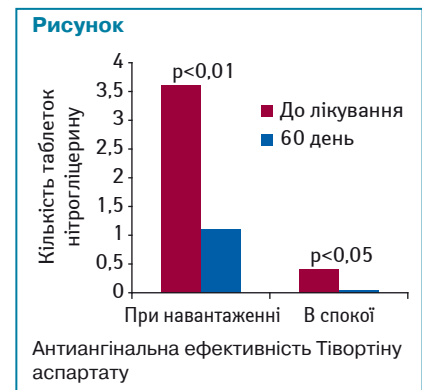
Не встановлено достовірних змін САТ на піку навантаження при лікуванні Тівортін аспартатом — з $148,4 \pm 3,6$ до $155,3 \pm 3,95$ мм рт. ст. Подібним чином реагували ЧСС і ДАТ.

Нами проаналізовано результати тестів із ДФН окремо для хворих зі стенокардією напруження II ФК (1-ша група) і III ФК (2-га група) (табл. 3 і 4).

Збільшення часу педалювання у 1-й групі становило 22,5% ($p > 0,05$). Ймовірно, це можна пояснити тим, що при відносно невеликій кількості пацієнтів в цій групі 4 пацієнти не досягли рівня болю або змін на ЕКГ, а припинили педалювання через утому.

Збільшення часу педалювання у 2-й групі становило 37,3% ($p < 0,05$). Із вищеведеного можна припустити, що механізм антиангінальної дії L-аргініну не пов'язаний із впливом на гемодинаміку.

Поліпшення якості життя є вторинним (нааявний досить великий компонент суб'єктивізму) показником щодо даних інструментальних методів дослідження. Однак терапія Тівортін аспартатом привела до достовірного зменшення кількості таблеток нітрогліцерину, прийнятих як при нападах стенокардії, що розвинулися після навантаження, так і у стані спокою (рисунок, табл. 5). У 6 пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження III ФК і спокою напади стенокардії спокою припинились.



Оцінка ефективності досліджуваного препарату

Тівортін аспартат виявив високу ефективність у 29 (78,4%) хворих. Препарат був помірно ефективний у 5 (13,5%) і неефективним — у 3 (8,1%) пацієнтів. Один хворий внаслідок розвитку в нього небажаних ефектів, спричинених застосуванням препарату, вибув із дослідження.

Як до, так і після лікування, не було істотних відмінностей у базальній ЧСС ($69,2 \pm 5,7$ і $65,4 \pm 5,4$ уд./хв), показниках САТ ($138,8 \pm 3,2$ і $135,6 \pm 3,4$ мм рт.ст.) і ДАТ ($88,6 \pm 2,4$ і $85,6 \pm 2,2$ мм рт.ст.). Але після проведення терапії ці показники мали тенденцію до зниження. Таким чином, дію Тівортину аспартату не можна пояснити через прямі гемодинамічні ефекти терапії (табл. 6).

Таблиця 1 Корекція дисфункції ендотелію до та після лікування

Показник	До	Після
	лікування	лікування
ЕЗВД, % у цілому по групі	3,35±0,48	6,24±0,41**
ЕНВД, % у цілому по групі	20,9±2,1	21,5±3,7
ЕЗВД, % у хворих зі стенокардією II ФК	6,02±0,42	8,11±0,45*
ЕНВД, % у хворих зі стенокардією II ФК	22,2±2,1	21,4±2,4
ЕЗВД, % у хворих зі стенокардією III ФК	2,53±0,38	5,66±0,4**
ЕНВД, % у хворих зі стенокардією III ФК	18,2±2,1	19,4±2,1

У табл. 1 і 5: * $p < 0,05$ і ** $p < 0,01$ для значень на 60-й день лікування.

Таблиця 2 Антиішемічна активність Тівортину аспартату за результатами тестів з дозованим фізичним навантаженням

Показник	Результат	
	1 міс	2 міс
Час виконання навантаження до появи депресії ST на електрокардіограмі (ЕКГ) і/або нападу стенокардії, хв	7,18±0,64	9,62±0,61*
Сумарна виконана робота, Вт/хв	313,5±15,8	421,5±19,1*
Подвійний добуток, ум. од.	150,2±5,6	166,4±7,1
Пікова ЧСС, хв	103,4±4,1	108,2±5,1
Піковий систолічний АТ (САТ), мм рт. ст.	148,4±3,6	155,3±3,95
Піковий діастолічний АТ (ДАТ), мм рт. ст.	86,25±1,6	89,3±3,1

У табл. 2 і 4: * $p < 0,05$ для значень на 60-й день лікування.

Таблиця 3 Антиішемічна активність Тівортину аспартату у хворих зі стенокардією напруження II ФК за результатами ВЕМ

Показник	1-ша група	
	Початок	2 міс
Час виконання навантаження до появи депресії ST на ЕКГ і/або нападу стенокардії, хв	8,86±0,68	10,85±1,21
Подвійний добуток, ум. од.	170,3±5,56	176,4±7,1
Пікова ЧСС, хв	111,5±4,0	108,2±5,1
Піковий САТ, мм рт. ст.	163,3±3,9	168,3±5,25
Піковий ДАТ, мм рт. ст.	91,5±1,78	95,8±3,1

Таблиця 4 Антиішемічна активність Тівортину аспартату у хворих зі стенокардією напруження III ФК за результатами ВЕМ

Показник	2-га група	
	Початок	2 міс
Час виконання навантаження до появи депресії ST на ЕКГ і/або нападу стенокардії, хв	6,87±0,77	9,43±0,72*
Подвійний добуток, ум. од.	145,5±5,56	169,3±9,5
Пікова ЧСС, хв	100,5±4,8	108,5±6,6
Піковий САТ, мм рт. ст.	145,3±4,2	157,3±4,7
Піковий ДАТ, мм рт. ст.	85,1±1,78	86,5±3,4

Таблиця 5 Антиангінальна ефективність Тівортину аспартату

Показник	Діагностика	
	До лікування	60-й день
Кількість нітрогліцерину при навантаженні	3,61±0,5	1,1±0,24**
Кількість нітрогліцерину в спокої	0,41±0,16	0,05±0,04*

* $p < 0,05$ на 60 день лікування; ** $p < 0,01$ на 60 день лікування

Таблиця 6 Динаміка АТ й ЧСС при лікуванні Тівортином аспартатом

Показник	Результат	Діагностика				
		7-й день	14-й день	42-й день	2 міс	
ЧСС, уд/хв	69,2±5,7	72,1±3,6	71,9±3,3	67,0±2,4	65,4±5,4	
САТ, мм рт. ст.	138,8±3,2	134,2±3,5	138,3±3,1	134,2±2,3	135,6±3,4	
ДАТ мм рт. ст.	88,6±2,4	89,4±2,5	85,1±2,1	90,4±2,3	85,6±2,2	

Порівняння з попередніми дослідженнями

У численних дослідженнях минулого десятиріччя встановлено, що пероральна та інфузійна терапія L-аргініном поліпшує ЕЗВД вінцевих артерій у пацієнтів із ІХС (Higooka, Y. et al., 1994; Kugiyama K. et al., 1996). Така ж закономірність відзначена й при вивченні функції ендотелію неінвазивним методом (Creager M.A. et al., 1992). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією L-аргінін помірно знижує АТ і загальний периферичний опір, збільшує серцевий викид.

У нашій роботі час виконання навантаження до появи депресії ST на ЕКГ і/або нападу стенокардії зріс на 34% під час здійснення проб із ДФН. Ці результати зіставні з даними інших досліджень, у яких вивчали ефективність лікування L-аргініном на толерантність до ДФН. В одному з них терапія аргініном в дозі 6 г про-

тягом 3 днів привела до збільшення виконаної роботи на 30% (Seremuzyński L. et al., 1997). Але, на відміну від нашого дослідження, час виконання навантаження до появи депресії ST на ЕКГ збільшився всього лише на 7%. Очевидно, це можна пояснити занадто великою різницею в періоді лікування (3 і 60 днів). Також наші колеги не виявили значимих змін у дисперсії інтервалу Q-T, що пов'язане з ризиком розвитку раптової смерті. В іншому дослідженні одноразове вливання L-аргініну не приводило до збільшення толерантності до ДФН, але при цьому зменшувало час відновлення ішемії міокарда (Kobayashi N. et al., 1999).

Можливий механізм антиангінального ефекту

Результати досліджень свідчать, що застосування Тівортину аспартату вірогідно збільшувало час виконання навантаження

до появи депресії ST на ЕКГ і/або нападу стенокардії й сумарно виконану роботу при практично незмінних подвійному добутку, ЧСС, САТ та ДАТ на піку навантаження. Імовірно, це відображає зменшення потреби міокарда в кисні. Так само ці результати можна пояснити поліпшенням периферичного кровообігу при виконанні проб із ДФН, що є очікуваним наслідком поліпшення ЕЗВД. На сьогодні вже доведено, що дисфункція ендотелію розвивається паралельно в коронарних і периферичних артеріях (Sorensen K.E. et al., 1995). Нами виявлено, що найбільш тяжкі хворі — зі стабільною стенокардією III ФК мали найбільш виражену дисфункцію ендотелію; у них же виявлено найбільший відсоток приросту часу педалювання до появи депресії ST на ЕКГ і/або нападу стенокардії. Відповідно у пацієнтів зі стабільною стенокардією II ФК встановлено зворотну закономірність.

Резюмуючи вищевикладене, можна стверджувати, що терапія L-аргініном безпечна, поліпшує ЕЗВД, істотно підвищує толерантність до фізичного навантаження і покращує якість життя пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження.

Не виявлено достовірних відмінностей у параметрах загального й біохімічного аналізів крові у хворих на початку й наприкінці терапії.

Висновки

1. У пацієнтів із хронічною ІХС препарат Тівортін аспартат зумовлює зменшення вираженості дисфункції ендотелію плечової артерії.

2. У хворих зі стабільною стенокардією напруження Тівортін аспартат поліпшував толерантність до фізичного навантаження — вірогідно збільшувався час педалювання й обсяг виконаної роботи.

3. Застосування Тівортину аспартату сприяло поліпшенню якості життя хворих — значно зменшувалося застосування нітрогліцерину, у багатьох пацієнтів припинився біль у спокої.

4. Лікування не приводило до істотних змін рівня АТ, ЧСС, не викликало клінічно значимих змін лабораторних показників, не змінювалося ліпідний і вуглеводний профіль обстежених осіб.

5. Оцінка ефективності досліджуваного препарату показала, що він високоефективний у 29 (78,4%), помірно ефективний — у 5 (13,5%) і неефективний — у 3 (8,1%) хворих.

6. При лікуванні препаратом Тівортін аспартат зареєстровані побічні явища в 1 (2,6%) хворого, що свідчить про безпеку його застосування в осіб із хронічною ІХС.

Результати клінічного дослідження дають можливість рекомендувати препарат Тівортін аспартат для клінічного застосування у терапії хворих зі стабільною стенокардією напруження.

Література

Компендиум 2008 — лекарственные препараты (2008) В.Н.Коваленко, А.П. Викторов (ред.) МОРИОН, Киев, 2270 с. (с. Л-1402–Л-1403)

(<http://www.compendium.com.ua/info/171576/jurija-farm/tivortin-sup-sup>).

Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D. et al. (1995) Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J. Am. Coll. Cardiol.*, (26): 1235–1241.

Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340: 111–115.

Ceremuzyński L., Chmiel T., Herbaczyńska-Cedro K. (1997) Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 80(3): 331–333.

Creager M.A., Gallagher S.J., Gierd X.J. et al. (1992) L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J. Clin. Invest.*, 90(4): 1248–1253.

Gordon J.B., Ganz P., Nabel E.G. et al. (1989) Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. *J. Clin. Invest.* 83(6):1946–1952.

Hirooka Y., Egashira K., Imaizumi T. et al. (1994) Effect of L-arginine on acetylcholine-induced endothelium-dependent vasodilation differs between the coronary and forearm vasculatures in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 24(4): 948–955.

Kobayashi N., Nakamura M., Hiramori K. (1999) 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.*, 10(5): 321–326.

Kugiyama K., Yasue H., Okumura K. et al. (1996) Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation*, 94(3): 266–271.

Pearson T.A., Bazzarre T.L., Daniels S.R. et al., American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science (2003) American Heart Association guide for improving cardiovascular health at the community level: a statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science. *Circulation*, 107(4): 645–651.

Sorensen K.E., Celermajer D.S., Spiegelhalter D.J. et al. (1995) Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br. Heart J.*, 74(3): 247–253.

Wood D., De Backer G., Faergeman O. et al. (1998) Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical Practice. Recommendations of Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur. Heart J.*, 19(10): 1434–1503.

Опыт применения препарата Тивортин® аспартат в лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения

В.А. Слободской

Резюме. В данной работе актуализируется проблема лечения больных со стабильной стенокардией напряжения и предлагается новая схема терапии с добавлением L-аргинина — предшественника оксида азота. С появлением в Украине препарата Тивортин® аспартат (L-аргинина аспарагинат) стало возможным использование L-аргинина в качестве донатора оксида азота. Нами изучались электрокардиографические, сосудистые и клинические эффекты Тивортина аспартата — раствора для перорального применения — у 38 амбулаторных пациентов с ишемической болезнью сердца: стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса. Средняя продолжительность исследования составила 2 мес. Применение Тивортина аспартата достоверно улучшило эндотелийзависимую вазодилатацию (с $3,35 \pm 0,48$ до $6,24 \pm 0,41$; $p < 0,01$). Увеличилось время развития электрокардиографических признаков ишемии и/или начала возникновения боли при проведении проб с дозированной физической нагрузкой (с $7,18 \pm 0,64$ до $9,62 \pm 0,61$ мин; $p < 0,05$), на 34,4% — суммарная выполненная работа ($p < 0,05$). Применение нитроглицерина уменьшилось от $3,61 \pm 0,5$ до $1,1 \pm 0,24$ таблеток в сутки; $p < 0,01$. Результаты исследования свидетельствуют, что Тивортин аспартат в качестве дополнения к традиционной терапии улучшает функцию эндотелия, повышает толерантность к физической нагрузке и качество жизни у пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, эндотелий, L-аргинин.

Experience of Tivortin® aspartatum application in treatment of patients with a stable exertional angina

V.A. Slobodskoi

Summary. In this article we concentrate attention on the problem of the stable exertional angina treatment and offer a new therapeutic scheme with addition of L-arginine — the nitric oxide precursor. With the appearance of preparation Tivortin® aspartatum (L-arginine asparaginatum) in Ukraine it became possible to use L-arginine as the nitric oxide donor. We studied electrocardiographic, vascular and clinical effects of Tivortin® aspartatum (L-arginine asparaginatum) — a peroral solution — in 38 outpatients with coronary heart disease: stable exertional angina of II–III functional class. The duration of treatment was 2 months. Tivortin aspartatum application has significantly improved endothelium-dependent vasodilation (3.35 ± 0.48 to 6.24 ± 0.41 ; $p < 0.01$). Time period before appearance of electrocardiographic signs of an ischemia and/or the angina onset has increased at carrying out of tests with dosed physical load (7.18 ± 0.64 to 9.62 ± 0.61 min; $p < 0.05$), and the bicycle total work has increased at 34.4% ($p < 0.05$). Consumption of nitroglycerine has decreased from 3.61 ± 0.5 up to 1.1 ± 0.24 tablets per day, $p < 0.01$. These findings testify that Tivortin aspartatum used as adjunct to traditional therapy improves endothelial function, tolerance to physical load and quality of a life in patients with a stable exertional angina.

Key words: coronary artery disease, stable exertional angina, endothelium, L-arginine. □

Адреса для листування:

Слободський Володимир Анатолійович
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України