

# ТИВОРТИН®

## Незамінний донатор оксиду азоту



- сповільнює прогресування хронічної цереброваскулярної патології;
- профілактика повторних порушень мозкового кровотоку;
- рання реабілітація після перенесеного ГПМК;
- кардіопротективна дія: підвищує толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги.\*

\* Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тивортін аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напругення//Український медичний часопис.-2009.-5.



[www.tivortin.com](http://www.tivortin.com)

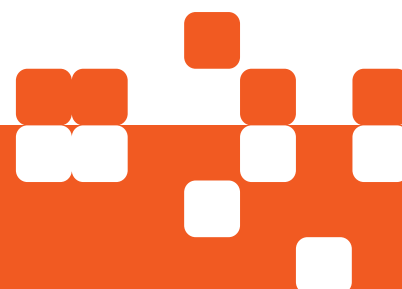
#### Форма випуску:

4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій  
L-аргініну аспарат (1г/5мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

Інформація про лікарський препарат Тивортін® та Тивортін® аспарат. Тивортін® р-н. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тивортін® аспарат. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). Покази до застосування. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стан після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі та хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. Захворювання інших систем організму: затримка розвитку плоду і прееклампсія, метаболічний алкалоз, гіпоксичні та астенічні стани. Протипоказання. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). Спосіб застосування та дози. Тивортін® Розчин для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Добова доза препарату складає 100 мл розчину. При важких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл на добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. Тивортін® аспарат. Розчин для перорального застосування. Застосовують внутрішньо, приймають під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3-8 разів на добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих та хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпоксичних і астенічних станах, імунореакції при зниженні функції вилочкової залози по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу лікування — 8-15 днів; за необхідності курс лікування повторюють. Побічні реакції. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, які зникають самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РІТ МОЗ України №УА/9941/01/01 від 18.08.2009 р., №УА/8954/01/01 від 13.09.2013 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці. Макет розроблено: ТОВ «Бі-Брайт Медія». Фото: Shutterstock.com/

**ЮРІЯ·ФАРМ**

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42  
[www.uf.ua](http://www.uf.ua)



# Клиническое значение и возможности коррекции эндотелиальной дисфункции в неврологии



Н.К. Мурашко

**В последние годы наблюдается рост количества научных публикаций, посвященных проблеме эндотелиальной дисфункции в разных областях медицины. Из лабораторий в клиническую практику вошла концепция эндотелиопротекции – применения в лечебно-профилактических целях конкретных молекул со свойствами катализаторов синтеза оксида азота (NO), антиоксидантов, влияющих на адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, процессы образования и развития атеросклеротических бляшек, ремоделирования сосудистой стенки. Насколько актуальна и изучена проблема эндотелиальной дисфункции в неврологии, в частности при цереброваскулярной патологии? Что такое эндотелиопротекторы, и обосновано ли их клиническое применение с позиции доказательной медицины? С этими вопросами мы обратились к заведующей кафедрой неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктору медицинских наук, профессору Наталии Константиновне Мурашко.**

**?** Что понимают под эндотелиальной дисфункцией и какую роль она играет в патогенезе неврологических заболеваний?

– Эндотелиальная дисфункция как универсальный дефект сосудистой стенки является важным начальным звеном сердечно-сосудистого континуума, по существу определяющего течение и прогноз сердечно-сосудистых, а также цереброваскулярных заболеваний. Доказано, что эндотелий сосудистого русла, осуществляя локальный синтез медиаторов, участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции. Под дисфункцией эндотелия понимают дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов.

**?** Какое значение имеет проблема дисфункции эндотелия для повседневной практики врача?

– Основные причины дисфункции эндотелия: артериальная гипертензия, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, сахарный диабет, менопауза. Это широко распространенные факторы риска и заболевания, актуальные в повседневной работе врачей разных специальностей.

Ключевую роль в обеспечении нормального функционирования эндотелия играют как само состояние сосудистой стенки, так и образующийся в эндотелии оксид азота (NO). В 1998 году профессор кафедры фармакологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США) Луис Игнаро (Louis Ignarro) был удостоен Нобелевской премии за открытие релаксирующего влияния молекулы NO на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Интересно, что Нобелевская премия профессору Игнаро была присуждена в относительно короткий для такой процедуры срок – семь лет.

Первыми физиологической ролью NO заинтересовались кардиологи, но эта тема быстро стала междисциплинарной. Оксид азота выполняет важную функцию в регуляции коронарного кровотока, а именно расширяет или сужает просвет сосудов в соответствии с потребностью. Другие факторы, например ацетилхолин, который также через специфические рецепторы воздействует на синтез NO, одновременно обладают способностью непосредственно через сокращения гладких мышечных клеток вызывать вазоконстрикцию. Если функции эндотелия в норме, то перевешивает вазодилатирующее действие ацетилхолина. При повреждении эндотелия равновесие нарушается в сторону вазоконстрикции. На практике это означает, что внутрикоронарное введение ацетилхолина при здоровом эндотелии и его нормальной функции вызывает расширение коронарных артерий. А с развитием атеросклероза или при наличии коронарных факторов риска наблюдается парадоксальная вазоконстрикция, что обязательно должны учитывать врачи в диагностике этих заболеваний.

NO – важный регулятор физиологических процессов, происходящих в центральной нервной системе. NO принимает участие в регуляции мозгового кровотока, консолидации процессов памяти, чередовании циклов «сон-бодрствование», обеспечении функции обоняния.

**?** Что такое эндотелиопротекторы, достаточно ли они изучены для широкого внедрения в клиническую практику?

– Основные классы препаратов, обладающих эндотелиопротекторным действием:

- заместительные органические протекторные эндотелиальные вещества (аналоги простаглицина и нитровазодилататоры);
- стимуляторы синтеза эндотелиальных вазодилататоров (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы фосфодиэстеразы, небиволол);
- ингибиторы или антагонисты эндотелиальных вазоконстрикторов (антагонисты кальция, антагонисты ре-

цепторов ангиотензина II, ингибиторы рецепторов эндотелина, ингибиторы тромбоксансинтетазы и тромбоксана);

- антиоксиданты;
- мембранопротекторы (статины, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, эссенциальные фосфолипиды).

В последнее время обращает на себя внимание относительно новая группа лекарств – природные донаторы оксида азота, к которым относится L-аргинин. В Украине препараты L-аргинина в лекарственных формах для перорального и парентерального применения представлены отечественным производителем – компанией «Юрия-Фарм» под названиями Тивортин® и Тивортин® аспартат.

Аргинин – условно незаменимая аминокислота, которая является регулятором многочисленных жизненно важных функций организма, в том числе субстратом для NO-синтазы – фермента, который катализирует синтез оксида азота в эндотелиоцитах. Имеются данные экспериментальных и клинических исследований о влиянии дополнительного приема L-аргинина на эндотелийзависимые процессы и конечные точки сердечно-сосудистого континуума.

В анализе 11 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием 387 пациентов низкие дозы L-аргинина продемонстрировали защитный эффект при ишемии/реперфузии, обеспечивали более низкую частоту периоперационных инфарктов миокарда и уменьшение длительности пребывания в отделении интенсивной терапии и стационаре.

У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа при добавлении к общему лечению L-аргинина достоверно доказано улучшение эндотелиальной функции. В частности, комбинированное лечение с учетом использования L-аргинина приводило к достоверному снижению систолического и диастолического среднего артериального давления, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и высокочувствительного С-реактивного белка ( $p < 0,05$ ), снижению толщины комплекса интима-медиа эндотелия сосудов и повышению уровня антиатерогенных липопротеинов высокой плотности.

Доказано, что комбинация симвастатина 40 мг/сут и L-аргинина 3 г/сут положительно влияет на эндотелийзависимую вазодилатацию.

Синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, молочнокислый ацидоз и инсультоподобные эпизоды) является наследственным митохондриальным заболеванием, при котором наблюдается нарушение синтеза NO сосудистым эндотелием. При назначении этим пациентам в течение двух лет L-аргинина наблюдалось достоверное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации по сравнению с исходным уровнем, а также уменьшение частоты и тяжести инсультоподобных эпизодов (El-Hattab A.W., Emrick L.T., Craigen W.J., 2012).

Дистрофические изменения белого вещества головного мозга, называемые термином «лейкоареоз», являются частью процессов нормального старения, однако их наличие ассоциируется с повышенным риском инсультов и когнитивного дефицита. Предполагается, что в патогенезе лейкоареоза важную роль играют эндотелиальная дисфункция, атеросклероз и хроническая ишемия. Отталкиваясь от этой гипотезы, некоторые авторы предлагают долгосрочное назначение донаторов NO, в частности L-аргинина в высоких дозах перорально, для замедления прогрессирования лейкоареоза и связанных с ним когнитивных нарушений (Calabro R.S., Gervasi G., Bramanti P., 2011).

Таким образом, результаты многочисленных исследований последних лет свидетельствуют о растущем интересе ученых и клиницистов к эндотелиопротекторным свойствам L-аргинина, о возможности эффективного и безопасного его применения как активного донатора NO в клинической практике у пациентов с разнообразной патологией нервной системы и факторами риска ее развития.

**?** При каких заболеваниях и состояниях в неврологии сегодня может применяться Тивортин? Имеете ли собственный опыт применения Тивортина?

– Показания к применению L-аргинина (препарата Тивортин®) в неврологической практике следующие: атеросклеротические изменения сосудов головного мозга с признаками гипоксии (головокружения, головная боль, шум в ушах, нарушения мнестических процессов); последствия перенесенного нарушения мозгового кровообращения и коррекция когнитивных нарушений (нарушение речи, памяти, внимания, парезы и параличи).

Также назначение Тивортина целесообразно при целом ряде сердечно-сосудистых заболеваний, которые часто сопутствуют цереброваскулярным или являются их факторами риска: атеросклерозе коронарных и периферических сосудов, ишемической болезни сердца, в том числе стенокардии, в восстановительном периоде после перенесенного инфаркта миокарда; в комплексном лечении артериальной гипертензии, кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности, постэмболической легочной гипертензии, диабетической ангиопатии.

Еще одна группа показаний к применению Тивортина включает следующие нарушения обменных процессов: гипераммониемию, гиперхолестеринемия, метаболический алкалоз.

Из нашего опыта применения, рекомендуется использовать раствор Тивортина внутривенно капельно при начальной скорости 10 капель в минуту. Через 20 мин от начала введения скорость увеличивают до 30 капель в минуту. Суточная дозировка препарата составляет 100 мл 4,2% раствора 1 раз в сутки.

При пероральном приеме разовая доза препарата Тивортин® аспартат составляет 1 г или 5 мл. Принимают препарат в дозе 4–8 г/сут (максимальная доза 8 г/сут), курс лечения составляет от 2 нед.

Эти данные могут служить основой для использования L-аргинина в комплексном лечении и профилактике повторных инсультов, коррекции сосудистых когнитивных расстройств у пациентов с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний и при коморбидных сердечно-сосудистых заболеваниях.

**?** Какие существуют немедикаментозные способы улучшения состояния сосудистого эндотелия?

– Прежде всего, это борьба с факторами риска, о которых говорилось выше: контроль артериального давления, назначение статинов при гиперхолестеринемии и т.д. В единичных работах был отмечен положительный эффект умеренной физической нагрузки на состояние вазорегулирующей функции эндотелия, объясняемый увеличением фракции липопротеинов высокой плотности, обладающей антиатерогенным действием (Watts K. et al., 2004). Нобелевский лауреат L. Ignarro первым показал прямую зависимость уровня оксида азота от интенсивности физической нагрузки, ее важность для поддержания тонус-регулирующей концентрации NO на протяжении жизни. Сам профессор Игнаро может служить ярким примером человека, применяющего свои открытия на практике: из года в год он принимает участие в марафонских забегах. Основываясь на этом, следует рекомендовать больным выполнение динамических физических нагрузок в качестве обязательного компонента лечебных мероприятий.

В настоящее время проводится ряд исследований, посвященных изучению влияния на отдаленный прогноз употребления различных продуктов питания с содержанием веществ, улучшающих функцию эндотелия (флавоноиды, станылы и др.). Данные, полученные по их завершении, будут представлять несомненный практический интерес и способствовать расширению арсенала мер по профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.