

# ТИВОРТИН®

# Незамінний донатор оксиду азоту



## Вибір хірурга при периферичній оклюзійній хворобі, що поєднана із мультифокальним атеросклерозом:

- Знижує вираженість болювого синдрому і покращує гемодинамічні показники в ішемізованій кінцівці:<sup>1</sup>
  - збільшує дистанцію безбольової ходи і абсолютну дистанцію ходи;
  - покращує коефіцієнт якості життя пацієнтів.
- Кардіопротективна дія:
  - підвищує толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги.<sup>2</sup>
- Нейропротективна дія:
  - збільшує середню швидкість мозкового кровотоку.<sup>3</sup>

1. Restoring Vascular Nitric Oxide Formation by L-Arginine Improves the Symptoms of Intermittent Claudication in Patients With Peripheral Arterial Occlusive Disease Rainer H. Boger, MD, et al Hanover, Germany JACC Vol. 32, No. 5 November 1, 1998:1336–44
2. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тивортін аспаратат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги//Український медичний часопис.-2009.-5.
3. Zimmermann C., Wimmer M., Haberl R.L. (2004) L-arginine-mediated vasoreactivity in patients with a risk of stroke. Cerebrovasc. Dis., 17(2–3): 128–133.



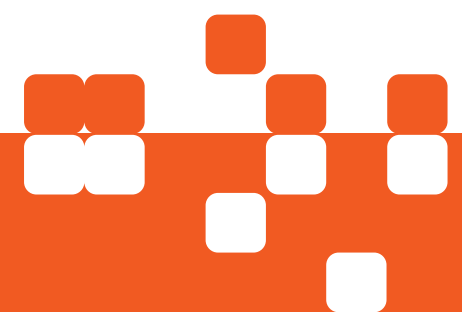
### Форма випуску:

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

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/8954/01/01 від 18.09.2008 р. № UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р.

 ЮРІЯ-ФАРМ

ТОВ «Юрія-Фарм»  
Адреса: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
телефон/факс: 275-01-08; 275-92-42  
e-mail: mtk@uriafarm.com.ua  
www.tivortin.com  
www.uf.ua



# Консервативне лікування пацієнтів із хронічною ішемією нижніх кінцівок

Серед найбільш актуальних проблем сучасної медицини залишаються захворювання серцево-судинної системи. Одне з провідних місць серед захворювань системи кровообігу посідають хронічні облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок. Цей вид патології – одна з найбільш поширених причин, що призводять до інвалідності, а часто і смерті пацієнта [1]. Серед усіх серцево-судинних захворювань хронічна ішемія нижніх кінцівок за частотою посідає друге місце і поступається лише ішемічній хворобі серця [2].

Лікування пацієнтів із хронічною ішемією нижніх кінцівок має бути пожиттєвим і в першу чергу спрямованим на усунення таких факторів ризику, як тютюнокуріння, велике значення мають гіполіпідемічна дієта, медикаментозна корекція дисліпідемії, контроль рівня глюкози крові при цукровому діабеті, а також контроль рівня артеріального тиску (АТ) при гіпертонічній хворобі. Вторинна профілактика має включати гіполіпідемічну терапію статинами й антиромбоцитарну терапію [3]. При другій стадії хронічної ішемії нижніх кінцівок препаратом вибору є цилостазол [4], який на цей час не зареєстрований в Україні, а отже, не використовується. Як альтернативу цилостазолу застосовують пентоксифілін. Лікувальний ефект пентоксифіліну коливається від 0% до 21%, проте є не достовірним [5]. У наш час широко застосовують препарати простагландинного ряду, проте їхню ефективність ще не доведено у ході великих рандомізованих досліджень. Ці дані вказують на недосконалість схеми медикаментозної терапії при хронічній ішемії нижніх кінцівок, а тактика лікування і надалі залишається приводом для дискусій багатьох учених.

Як уже згадувалося, важливу роль у комплексному лікуванні таких пацієнтів відіграє інтенсивна гіполіпідемічна терапія. Разом з тим етіопатогенез атеросклеротичного ураження судин складний і, крім порушень ліпідного обміну, включає декілька важливих аспектів, центральним з яких сьогодні визнано ендотеліальну дисфункцію. Зниження нормальної функції ендотелію виступає першим етапом розвитку атеросклеротичного процесу. Нормально функціонуючий ендотелій є тим унікальним біологічним щитом, який безпосередньо відповідає за основні фізіологічні процеси в судинах: регулювання тону судинної стінки, підтримання суспензійної стабільності крові й балансу локальних запальних, вільнорадикальних і проліферативних реакцій. Ендотеліоцити синтезують низку біологічно активних субстанцій, центральну роль серед яких відіграє оксид азоту (NO). Саме ця молекула чинить потужну захисну дію на всі перераховані функції ендотелію. Питання про те, як збільшити синтез NO ендотеліоцитами і підвищити його біодоступність, сьогодні визнано одним з найбільш важливих у кардіології, неврології й ангіології. Одним із варіантів вирішення цього питання є застосування так званих донаторів NO, до яких у першу чергу треба віднести L-аргінін – єдиний субстрат для синтезу NO у фізіологічних умовах.

Мета дослідження – визначити клінічну ефективність застосування 4,2% розчину L-аргініну гідрохлориду в поєднанні з розчином пентоксифіліну і порівняти з результатами лікування простагландінами у пацієнтів з оклюзійно-стенозуючими ураженнями магістральних артерій нижніх кінцівок.

## Матеріал і методи

З березня по серпень 2011 р. у відділенні судинної хірургії Львівської обласної клінічної лікарні було проведено дослідження, у якому взяло участь 40 пацієнтів з атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок при II ступені хронічної ішемії згідно з класифікацією Покровського-Фонтейна. Вік хворих становив 51-73 роки.

Пацієнтів розподілили на дві групи: перша – 27 пацієнтів, друга – 13. До основної групи увійшли хворі, які отримували інфузійну терапію 4,2% розчином L-аргініну в дозі 100 мл у поєднанні з 0,05% розчином пентоксифіліну в дозі 200 мл на добу, тоді як у контрольній групі застосовували інфузійне введення 20,0 мкг алпростадилу на добу. Терапію проводили протягом 10 днів в обох групах. Для лікування пацієнтів як основної, так і контрольної групи додатково призначали дезагреганти, статини і дозовану ходьбу протягом дня до появи перемірної кульгавості. Вісім пацієнтів першої групи і п'ять другої страждали на есенціальну артеріальну гіпертензію. Усі вони отримали консультацію терапевта, і їм було підібрано відповідне лікування артеріальної гіпертензії. П'ять пацієнтів першої групи мали цукровий діабет й отримували пероральні гіпоглікемічні препарати. Серед чотирьох пацієнтів другої групи, які страждали на цукровий діабет, два використовували інсулін, інші два – таблетовані гіпоглікемічні медикаменти. Більшість хворих, які брали участь у дослідженні, були залежними від тютюнокуріння.

До початку лікування усіх пацієнтів обстежили щодо відстані безбольової ходьби й інтенсивності болю в ногах, який виникав після проходження ними відповідної дистанції.

Рівень ураження магістральних артерій визначали за допомогою ультразвукової доплерографії з використанням датчиків 3-5 та 7-14 МГц. Реєстрували швидкість і напрямки руху крові по артеріях нижніх кінцівок.

Статистичну достовірність визначали за допомогою комп'ютерної програми.

## Результати й обговорення

Для визначення ефективності лікування було розроблено візуальні шкали наочності, на яких пацієнти відзначали силу болю в нижніх кінцівках, ступінь чутливості й температуру порівняно з іншою кінцівкою. Окрім того, визначали дистанцію ходьби хворими до появи перемірної кульгавості щодня протягом 10 днів консервативної терапії. Дані вносили в анкету пацієнти, а в подальшому їх аналізували дослідники. Згідно з цими даними будували графіки для визначення ефективності лікування.

Основною скаргю пацієнтів, котрі зверталися по допомогу, був біль, який з'являвся під час ходьби. У другій групі протягом періоду лікування дещо швидше настав регрес болю у нижніх кінцівках порівняно з пацієнтами, котрі отримували L-аргінін у дозі 100 мл у поєднанні з 0,05% пентоксифіліном у дозі 200 мл на добу. Динаміка болю відображена на рисунку 1.

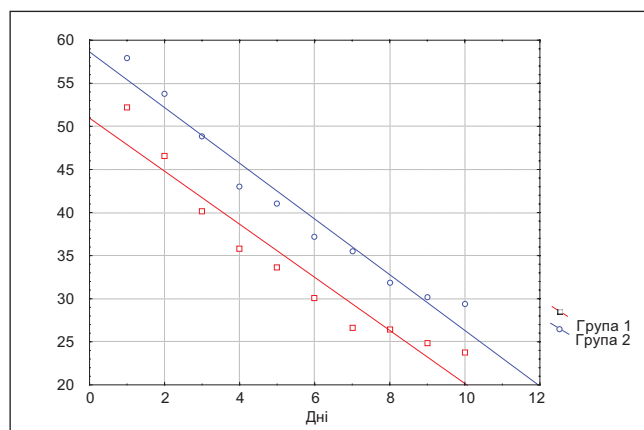


Рис. 1. Регрес болю

У двох пацієнтів першої групи і в одного другої групи чутливість шкірних покривів на початок дослідження була не порушеною. У решти пацієнтів обох груп кількість скарг на чутливість нижніх кінцівок зменшувалася протягом періоду терапії. При порівнянні груп було відмічено, що чутливість у всіх хворих покращувалася однаково, про що свідчать дані, відображені на рисунку 2. Після закінчення курсу лікування у трьох пацієнтів першої й в одного – другої групи чутливість нижніх кінцівок була незадовільною.

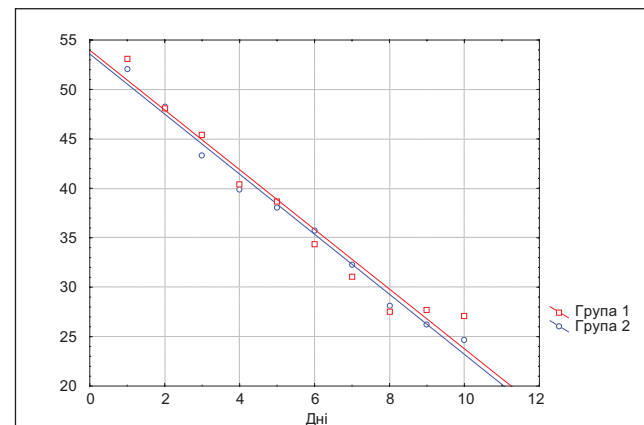


Рис. 2. Динаміка чутливості нижніх кінцівок

Під час огляду температура ураженої нижньої кінцівки була такою самою, як іншої ноги, лише у двох пацієнтів першої групи. У решти хворих стопа, на якій відзначали патологію артеріального басейну, була холоднішою. Якісне підвищення температури більш ішемізованої кінцівки протягом спостереження відбулося у пацієнтів контрольної групи. Незважаючи на проведені лікування, у чотирьох (14%) хворих першої групи і двох (15%) другої на дотик температура більш ураженої кінцівки була нижчою, ніж іншої (рис. 3).

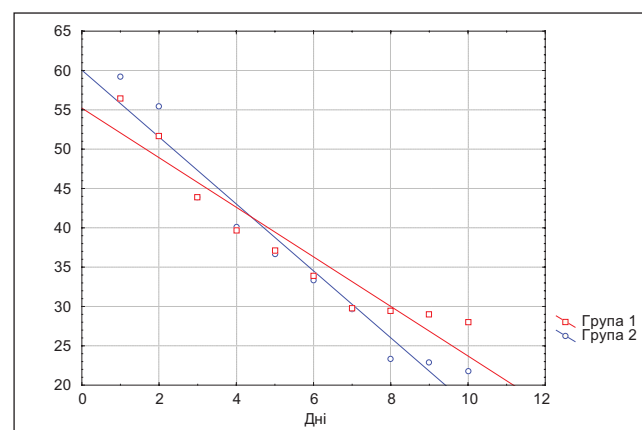


Рис. 3. Динаміка температури нижніх кінцівок

Також визначали дистанцію ходьби пацієнтів до появи перемірної кульгавості. 15 пацієнтів першої групи на початок дослідження відзначали появу болю під час ходьби до 50 м, від 50 до 100 м – сім чоловік і п'ять хворих проходили від 100 до 150 м. У другій групі до 50 м проходили п'ять пацієнтів, від 50 до 100 м – шість, більше 100 м – два. На десятий день у пацієнтів обох груп відстань ходьби до появи перемірної кульгавості порівняно з вихідними даними збільшилася в середньому у 2-3 рази. У пацієнтів першої групи дистанція ходьби була такою: до 50 м – один пацієнт, 50-100 м – три, 100-150 м – сім, більше 150 м – 16. Відстань до появи болю у другій групі становила: до 50 м – один пацієнт, від 50 до 100 м – один, від 100 до 150 м – чотири, більше 150 м – сім.

Динаміка зростання дистанції відображена на рисунку 4.

Основним методом лікування пацієнтів з оклюзійно-стенозуючими захворюваннями артерій таза і нижніх кінцівок залишається хірургічний, проте невпинно ведеться пошук ефективного медикаментозного лікування. Мета консервативної терапії – максимально покращити кровопостачання ішемізованої кінцівки внаслідок розкриття коллатеральних шляхів і забезпечити довготривалий ефект після курсу лікування. Основною проблемою залишається те, що не завжди вдається досягти задовільного терапевтичного ефекту. Терапія обов'язково має супроводжуватися рекомендаціями дозованої ходьби, покращенням реологічних властивостей крові, нормалізацією показників ліпідогамі, корекцією супутніх захворювань, зокрема рівня глюкози при цукровому діабеті й рівня АТ при гіпертонічній хворобі, повною відмовою від тютюнокуріння, нормалізацією маси тіла, правильною гігієною кінцівок, тому такі пацієнти потребують комплексного підходу.

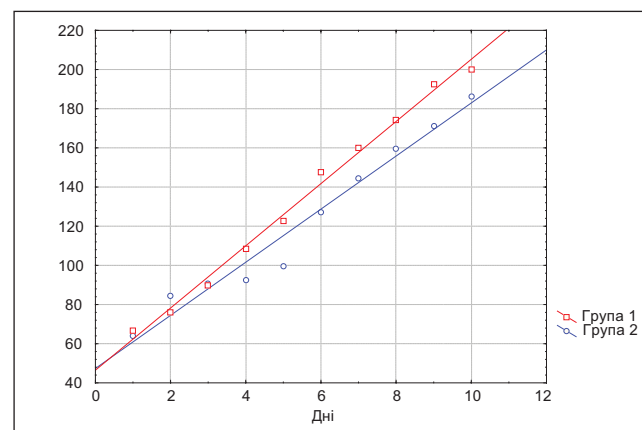


Рис. 4. Динаміка дистанції безбольової ходьби

Препаратами вибору в такій схемі можуть бути простагландини, пентоксифілін, L-аргінін. Простагландини посилюють рух крові шляхом дилатації артеріол і перикапілярних сфінктерів, покращують мікроциркуляцію й реологічні властивості крові. Дія пентоксифіліну також спрямована на покращення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові, спричиняє вазодилатацію, зниження загального периферичного судинного опору, проте ефективність його дещо нижча, ніж простагландинів, тому для покращення ефекту застосовували поєднання пентоксифіліну з L-аргініном, який є субстратом для ферменту NO-синтази. Останній зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує розвиток атеросклеротичних бляшок і має антигіпоксичну активність.

Враховуючи результати дослідження, можна стверджувати, що терапевтичний ефект дії простагландинів і поєднання пентоксифіліну з L-аргініном майже тотожні, тому цю комбінацію можна використовувати у хворих із хронічною ішемією нижніх кінцівок.

## Висновок

Враховуючи результати дослідження, можна стверджувати, що терапевтичний ефект дії простагландинів і поєднання пентоксифіліну з L-аргініном майже тотожні, тому цю комбінацію можна використовувати у хворих із хронічною ішемією нижніх кінцівок.

## Література

1. TASC Working Group Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Management of Peripheral Arterial Disease. International Angiology. 2000; 19: Suppl 1:1-304.
2. Бокерія Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия. 2003.
3. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R. et al. Circulation, 2006; 113: e463-e465.
4. Полонский В.М. Медикаментозное лечение окклюзионной болезни периферических артерий и перемежающейся хромоты. Фарматека. 2001, 11 (52).
5. Dawson D.L., Cutler B.S., Hiatt W.R. et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. Am J Med 2000; 109: 523-30.