

Опосредованная L-аргинином реактивность сосудов у пациентов с риском развития инсульта¹

C. Zimmermann, M. Wimmer, R.L. Haber¹

Резюме

Цели. L-аргинин является субстратом для синтеза оксида азота (NO) и, как было установлено, приводит к эндотелийзависимому увеличению кровотока в сосудах головного мозга человека. Мы проверили гипотезу о нарушении L-аргининопосредованной реактивности сосудов у пациентов с сердечно-сосудистыми (СС) факторами риска и риском развития инсульта.

Методы. В исследование включили 55 пациентов с СС факторами риска (средний возраст составил 63±8,5 года). 45 пациентов ранее перенесли малый инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), а у 10 пациентов были выявлены только СС факторы риска, но в анамнезе отсутствовали события, связанные с ишемией сосудов головного мозга. Эндотелийзависимые изменения церебрального кровотока при внутривенном введении 30 г L-аргинина оценивали посредством непрерывной транскраниальной доплерографии обеих средних мозговых артерий (СМА), а толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии — с помощью дуплексного ультразвукового сканирования. Связь между факторами риска, ТКИМ, L-аргининопосредованной реактивностью сосудов и предшествующими сосудистыми событиями анализировали с помощью поэтапного множественного регрессионного анализа с использованием линейных моделей, а также выполнили сравнение групп пациентов.

Результаты. У здоровых молодых добровольцев отмечено L-аргининопосредованное увеличение средней скорости кровотока на 22±8%; у 55 пациентов — на 28±10%. У пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе отмечен статистически значимо более выраженный прирост скорости кровотока в ответ на введение L-аргинина — на 29±10% по сравнению с пациентами с СС факторами риска, но без цереброваскулярных событий в анамнезе (21±8%, $p<0,05$). Результаты поэтапного множественного регрессионного анализа с использованием линейных моделей указывают на наличие статистически значимой связи между повышенной реактивностью сосудов при введении L-аргинина и наличием инсульта/ТИА ($p<0,001$), а также повышенными уровнями фибриногена ($p<0,05$) в анамнезе. Но следует отметить, что такой связи не наблюдали для возраста, ТКИМ, артериальной гипертензии (АГ), уровня холестерина (ХС) в сыворотке крови и других факторов риска. С помощью этой же регрессионной модели была установлена связь между ТКИМ и инсультом/ТИА в анамнезе ($p<0,001$), а также уровнями ХС в сыворотке крови ($p<0,05$), но не отмечено связи с L-аргининопосредованной реактивностью сосудов.

Выводы. L-аргининопосредованную реактивность сосудов головного мозга можно оценить с помощью доплерографии. В исследовании отмечено повышение этого показателя у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе. L-аргининопосредованная реактивность сосудов не зависела от ТКИМ сонных артерий. Мы пришли к заключению, что повышенная реактивность сосудов при введении L-аргинина является потенциальным маркером эндотелиальной дисфункции сосудов головного мозга и независимым признаком повышенного риска развития инсульта.

Введение

Установлено, что дисфункция эндотелия коронарных артерий ассоциируется с повышенным риском развития СС событий, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильная стенокардия [1, 2]. Существует небольшой объем клинических данных о роли эндотелиальной дисфункции сосудов головного мозга и ее прогностического значения в отношении развития цереброваскулярных событий. Сосудистые факторы риска, такие как АГ, сахарный диабет (СД), дислипидемия и/или курение ассоциированы не только с повышенным СС риском, но и с риском развития инсульта и, как известно, способствуют атеросклеротическим изменениям

и развитию эндотелиальной дисфункции в коронарных, а также церебральных и экстрацеребральных сосудах [3, 4]. В настоящее время надежные маркеры, позволяющие оценить функциональное состояние церебральных сосудов у пациентов с риском развития инсульта отсутствуют. Как известно, изменение уровней некоторых показателей, таких как фактор Виллебранда (ФВ), фактор VIII, фибриноген, С-реактивный белок (С-РБ), гомоцистеин и количество лейкоцитов ассоциируется с повышенным риском развития инсульта, хотя прогностическое значение этих показателей не высоко (относительный риск 1,81–1,26) [5, 6]. Определение ТКИМ общих сонных артерий стало признан-

¹ Перепечатано с разрешения компании S. Karger AG из журнала Cerebrovascular Disease, 2004, v. 17, p. 128–133. Zimmermann C., Wimmer M., Haber R.L. L-Arginine-Mediated Vasoreactivity in Patients with a Risk of Stroke. Copyright © 2004 S. Karger AG, Basel (Прим. ред.).

¹ Department of Neurology, Krankenhaus München-Harlaching, München, Germany.

ным методом оценки ранних атеросклеротических изменений внечерепных артерий, при этом утолщение комплекса, как известно, ассоциируется с повышенным риском развития инсульта [7, 8].

Если говорить о коронарном кровообращении, то в нескольких проспективных исследованиях показано, что у пациентов с риском поражения коронарных артерий выявлено местное снижение продукции NO, повышение сосудистого тонуса и снижение вазодилатационной способности сосудов вследствие недостаточного количества эндогенного NO [9, 10]. После местного введения ацетилхолина, который стимулирует выработку NO, стенки сосудов у таких пациентов расслабляются недостаточно, но эта функция может быть нормализована или повышена с помощью применения экзогенного *L*-аргинина [11]. В нескольких исследованиях было установлено, что у пациентов с СС факторами риска, атеросклерозом и ишемической болезнью сердца биологическая активность NO и вазодилатационная способность снижены как в периферических, так и в коронарных артериях [12–15]. *L*-аргининопосредованная вазодилатация положительно коррелирует с тяжестью стеноза коронарных артерий [16]. Что касается реактивности сосудов, опосредованной *L*-аргинином, и эндотелиальной функции сосудов головного мозга, то в этом случае клинические данные ограничены, поскольку указанные параметры невозможно проверить посредством местного введения ацетилхолина или *L*-аргинина. В исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) было выявлено, что эндотелиальную функцию сосудов головного мозга можно оценить с помощью системного введения *L*-аргинина, который является субстратом для эндотелиальной NO-синтазы, обуславливая локальное увеличение количества NO, активацию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), расслабление гладкой мускулатуры стенок сосудов и вазодилатацию [17–19]. Вазодилатация мозговых резистивных сосудов (сосудов сопротивления) приводит к увеличению средней скорости кровотока (ССК) в крупных сосудах, которую можно оценить с помощью транскраниальной доплерографии [20].

Целью данного исследования было определить, меняется ли эндотелиальная функция церебральных сосудов, оцениваемая по реакции на *L*-аргинин, в зависимости от установленных факторов риска развития инсульта. Наиболее весомым фактором риска развития инсульта, более важным, чем АГ или СД, являлся недавно перенесенный инсульт или ТИА [21]. Таким образом, реактивность сосудов в ответ на введение *L*-аргинина сравнивали в группе пациентов высокого риска, недавно перенесших инсульт или ТИА, и в группе пациентов первичной профилактики, у которых были выявлены известные факторы риска, но отсутствовал инсульт в анамнезе.

Пациенты и методы

Данное исследование является частью исследовательской программы немецкого сообщества по борьбе с инсультом («Kompetenznetz Schlaganfall»), цель которого состоит в определении новых признаков риска развития инсульта и разработке терапевтических подходов к лечению при данном заболевании. Протокол исследования включает данные о периоде, в течение которого проводили набор паци-

ентов, о периоде наблюдения (5 лет), о времени повторной оценки эндотелиальной функции и регистрации СС событий (ишемического инсульта, ТИА, ИМ, госпитализации по поводу сосудистого события). В период набора участников в исследование проводили выявление здоровых добровольцев и пациентов в соответствии с имеющимися у них СС факторами риска. В дополнение к группе из 20 здоровых добровольцев, у которых не обнаружили ни одного известного СС фактора риска посредством установленных методов (средний возраст $32,9 \pm 5,9$ года, 8 мужчин, 12 женщин), в исследование последовательно включили 55 пациентов (средний возраст $63,0 \pm 8,5$ года) с СС факторами риска, которые посещали амбулаторное отделение нашей больницы в рамках контрольных медицинских осмотров. У 45 пациентов в анамнезе были отмечены цереброваскулярные события (ишемический инсульт или ТИА) за 2–52 нед до включения в исследование (группа инсульта в анамнезе), тогда как у 10 пациентов отмечали только СС факторы риска без цереброваскулярных событий в прошлом (группа СС риска). Пациентов с признаками поражения крупных интракраниальных и экстракраниальных артерий, обнаруженных с помощью дуплексного ультразвукового сканирования в соответствии с критериями TOAST [22], исключали из исследования, поскольку интерес специалистов был направлен на изучение ранних эндотелиальных и атеросклеротических изменений в сосудах. Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации [23]. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом медицинского факультета Мюнхенского университета Людвига-Максимилиана (Ludwig Maximilian University of Munich; проект № 104/00). Все пациенты и здоровые добровольцы предоставили письменное информированное согласие.

СС факторы риска оценивали по стандартной процедуре, которая включала сбор анамнеза, клинический осмотр, лабораторные анализы и электрокардиографическое исследование в соответствии с подходом к оценке риска развития инсульта, определенном в исследовании Copenhagen City Heart Study (CCHS) [24]. Лабораторные анализы включали определение уровней ХС, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), фибриногена и С-РБ. ФВ $\geq 80\%$, фактор VIII $\geq 80\%$ и С-РБ $\geq 150\%$ использовали в качестве маркеров повышенного риска развития инсульта.

L-аргининопосредованную реактивность сосудов и ТИМ определяли с помощью стандартной методики доплерографии/дуплексного ультразвукового сканирования: величину скорости кровотока в СМА, определяемую посредством транскраниальной доплерографии, часто используют для оценки кровотока в сосудах головного мозга, если стеноз этой артерии был исключен [25]. В соответствии с протоколами ранее опубликованных исследований [20], изменения скорости кровотока в СМА в ответ на внутривенное введение в локтевую вену *L*-аргинина ($0,5$ г/кг массы тела) непрерывно измеряли в течение как минимум 45 мин с помощью двусторонней доплерографии. 30 г *L*-аргинина гидрохлорида (Fresenius Kabi, Германия) разводили в 500 мл физиологического раствора и вводили внутривенно в течение 30 мин. Мониторинг доплеровских сигналов с двух сторон (Multidop X2, DWL, Германия),

показателей артериального давления (АД), частоты пульса (N-Cat Monitoring Unit, Nellcor, Япония) и концентрации CO₂ в конечной порции выдыхаемого воздуха (DWL, Германия) осуществляли непрерывно и регистрировали с помощью программного обеспечения для аппаратов транскраниальной доплерографии, версия 7 (DWL, Германия). С целью подтвердить, что L-аргинин используется эндотелиальной NO-синтазой, проводили измерение уровня побочного продукта реакции — L-цитруллина с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в плазме крови 19 пациентов до и после введения L-аргинина.

ТКИМ правой и левой общих сонных артерий оценивали посредством экстракраниального дуплексного ультразвукового сканирования на частоте 7,5 МГц в В-режиме (HDI 3000, ATL, Германия), ее определяли по задней стенке общей сонной артерии на 1–2 см ниже бифуркации [8].

Результаты представлены в виде среднего ± стандартное отклонение. Среднее значений (полученных с правой и левой сторон), отражающих изменения скорости кровотока в СМА и ТКИМ использовали для статистических сравнений групп пациентов. Различия между группами анализировали, используя U-критерий Манна – Уитни и t-критерий, если значения лабораторных исследований характеризовались нормальным распределением. Поэтапный множественный регрессионный анализ с использованием линейных моделей применяли для определения факторов, которые влияли на реактивность сосудов в ответ на введение L-аргинина и на ТКИМ. Модель для оценки связи между данными, полученными при доплерографии, и СС факторами риска включала следующие параметры: возраст пациента, наличие цереброваскулярных событий в анамнезе, ТКИМ, АД, статус в отношении курения, СД, уровень ХС и фибриногена. t-критерий Кендалла использовали для определения корреляции между сосудистыми изменениями и СС факторами риска.

Результаты

Здоровые добровольцы

Максимальное увеличение ССК во время введения L-аргинина составило 22±9% у здоровых лиц. Какие-либо статистически значимые различия в изменениях кровотока с обеих сторон, АД, частоты сердечных сокращений и концентрации CO₂ в конечной порции выдыхаемого воздуха в ответ на введение L-аргинина отсутствовали. Среднее увеличение скорости кровотока сохранялось в течение 30-минутного введения L-аргинина (рис. 1). Для воспроизводимости результатов измерения у 2 испытуемых выполнили дважды в разные дни с перерывами в несколько дней между ними. Изменения ССК в 1-й и 2-й день у одного испытуемого составили 19 и 21%, и 20 и 18% соответственно — у другого.

Пациенты

Всего было обследовано 55 пациентов с СС факторами риска (табл. 1). Двустороннее экстракраниальное дуплексное ультразвуковое сканирование выполнили 54 пациентам, а двустороннюю транскраниальную доплерографию во время внутривенной инфузии L-аргинина — 49 пациентам. У 4 пациентов СМА была недоступна для оценки через костное ультразвуковое «окно» и с одной, и с другой стороны, а двум пациентам с внутричерепным стенозом СМА

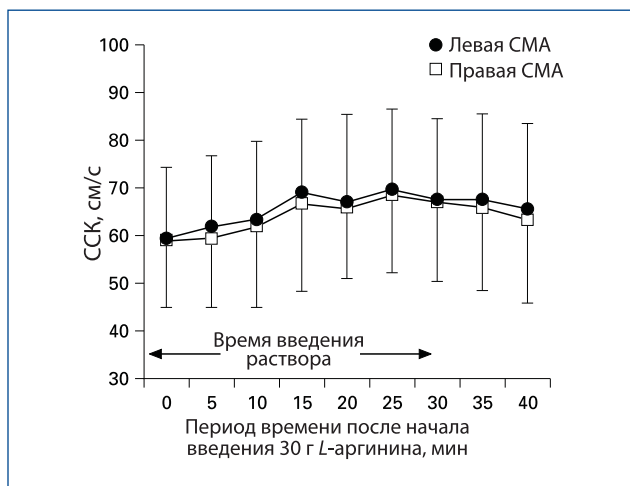


Рис. 1. Повышение скорости кровотока в СМА у 20 здоровых добровольцев в ответ на внутривенное введение 30 г L-аргинина, растворенного в 500 мл физиологического раствора и введенного в течение 30 мин

тест на L-аргининопосредованную реактивность сосудов не проводили.

ТКИМ общих сонных артерий составила 0,92±0,21 мм с правой стороны и 0,97±0,25 с левой. L-аргининопосредованная вазодилатация была сходной в правой и левой СМА (26±12 и 29±14% соответственно). Концентрацию L-цитруллина определили у 19 пациентов до и после введения L-аргинина; отмечено повышение концентрации с 292±140 моль/л до 357±86 моль/л.

Была установлена связь между повышенной реактивностью сосудов в ответ на введение L-аргинина и цереброваскулярными событиями в анамнезе ($p<0,001$), а также повышенным уровнем фибриногена ($p<0,05$), однако не обнаружено связи между L-аргининопосредованной реактивностью сосудов и ТКИМ или другими СС факторами риска. В то же время регрессионный анализ показал наличие статистически значимой связи между ТКИМ и цереброваскулярными событиями в анамнезе ($p<0,001$), а также уровнем ХС ($p<0,05$). Не установлено связи между ТКИМ и реактивностью сосудов, опосредованной L-аргинином, а также каким-либо другим фактором риска.

У пациентов с уровнем фибриногена >400 мг/дл ($n=9$) L-аргининопосредованная скорость кровотока была статистически значимо выше по сравнению с таковой у пациентов с нормальным уровнем фибриногена (35±10% по сравнению с 28±9%, $p<0,05$). У этих пациентов также отмечены более высокие значения ТИМ (1,11±0,23 мм по сравнению с 0,95±0,20 мм, $p<0,05$) и повышенный уровень С-РБ (1,5±0,8 мг/дл по сравнению с 1,0±0,4 мг/дл, $p<0,05$) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем фибриногена.

Корреляция между L-аргининопосредованной реактивностью сосудов и уровнем фибриногена была слабой ($r=0,396$, $p=0,01$). Других перекрестных корреляций между маркерами повышенного риска развития инсульта, таких как ФВ, фактор VIII, С-РБ и количество лейкоцитов или ранние атеросклеротические изменения по данным доплерографии или дуплексного ультразвукового сканирования, отмечено не было.

При сравнении пациентов группы инсульта в анамнезе с пациентами группы только СС риска (без инсульта в анамнезе) было выявлено статистически значимое различие

Таблица 1. Характеристики и профиль СС факторов риска 45 пациентов, перенесших инсульт/ТИА в сравнении с данными 10 пациентов без цереброваскулярных событий в анамнезе

СС факторы риска	Пациенты с инсультом/ТИА в анамнезе (n=45)	Пациенты без цереброваскулярных событий в анамнезе (n=10)
Возраст, лет	63,9±8,2	58,6±6,5
Продолжительность АГ, лет	6,3±8,2	9,5±11,4
Систолическое АД, мм рт. ст.	144,5±20,3	143,4±23,0
Количество наименований антигипертензивных ЛС, принимаемых пациентом	1,3±1,1	1,7±1,3
HbA _{1c} , %	5,64±0,76	5,51±0,87
ХС, мг/дл	209±40	226±40
Фибриноген, мг/дл	351±87	387,6±95
Курящие, %	18	20
Гипертрофия левого желудочка сердца, %	18	10
ИБС, %		
Стенокардия	11	20
ИМ	11	20
Цереброваскулярные события, %		
Малый инсульт	27	0
ЗОИНД	37	
ТИА	37	
Баллы по шкале риска развития инсульта ССН5	14,9±8,6	11,6±4,5
Лечение статинами, %	47	40
Антитромбоцитарная/антикоагулянтная терапия, %		
АСК	51	60
Клопидогрел/тиклопидин	27	
Варфарин*/гепарин	18	
Терапию не получали	2	40

ЛС — лекарственное средство, ЗОИНД — затяннувшийся обратимый ишемический неврологический дефицит, АСК — ацетилсалициловая кислота. *В оригинальной статье применен термин «кумадины» («coumadins») (Прим.ред.).

в степени вазодилатации, опосредованной *L*-аргинином: ССК возросла на 29±10% в группе инсульта в анамнезе по сравнению с 21±8% в группе только СС риска ($p<0,05$) (рис. 2). Также в группе инсульта в анамнезе были отмечены статистически значимо более высокие значения ТКИМ (0,98±0,21 мм) по сравнению с таковыми в группе только СС риска (0,84±0,13 мм, $p<0,05$), хотя других статистически значимых различий относительно возраста или профиля факторов риска между двумя группами отмечено не было.

Среди пациентов, перенесших инсульт, статистически значимых различий между сосудами, находящимися на пораженной и интактной стороне, отмечено не было: прирост ССК в сосудах на стороне поражения составлял 30±13% в случае, если цереброваскулярное событие произошло в бассейне СМА (n=26), тогда как в сосудах с интактной стороны прирост ССК составил 29±11%. В группе пациентов без каких-либо сосудистых событий в анамнезе *L*-аргининоопосредованную вазодилатацию >20% наблюдали в одной трети обследованных СМА (n=18), при этом максимальное увеличение — на 44% — было отмечено у одного пациента. В отличие от этого, у пациентов с цереброваскулярными событиями в анамнезе вазодилатацию >20% обнаружили в 79% обследованных сосудов. Таким образом, из 92 обследованных СМА в 73 артериях прирост ССК составил >20%; максимальный прирост — 61% обнаружили у одного пациента.

Обсуждение

Основными результатами данного исследования были следующие: *L*-аргинин приводит к увеличению ССК в СМА

как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с риском развития инсульта, что подтверждается данными транскраниальной доплерографии, и этот эффект статистически значимо более выражен у пациентов с анамнезом инсульта или ТИА. G. Micieli et al. [20] обнаружили, что введение *L*-аргинина в дозе 500 мг/кг массы тела в течение 30 мин приводит к увеличению скорости церебрального кровотока на 18±9% в СМА у здоровых добровольцев. У 20 пациентов с односторонним стенозом внутренней сонной артерии *L*-аргининоопосредованная реактивность сосудов составила 23±7% в исходном периоде и 22±10% через 3 мес после хирургического вмешательства [26]. Результаты исследований у здоровых добровольцев с использованием ПЭТ свидетельствуют о том, что введение *L*-аргинина приводит к увеличению скорости кортикального и субкортикального церебрального кровотока на 14–16% от исходных уровней, что ассоциируется с повышением концентрации *L*-цитруллина в плазме крови — побочного продукта, образующегося при синтезе NO, а также с увеличением экскреции цГМФ с мочой (является вторичным посредником для NO) [17, 18]. Несмотря на то, что механизмы *L*-аргининоопосредованной вазодилатации, не зависящие от функции эндотелия, были описаны в литературе [27], данные о повышении концентрации *L*-цитруллина и цГМФ четко указывают на зависимый от эндотелия и NO путь реакции сосудов на *L*-аргинин [18].

Поскольку при проведении прямого фармакологического исследования посредством введения ацетилхолина в церебральные артерии пациент подвергается неоправ-

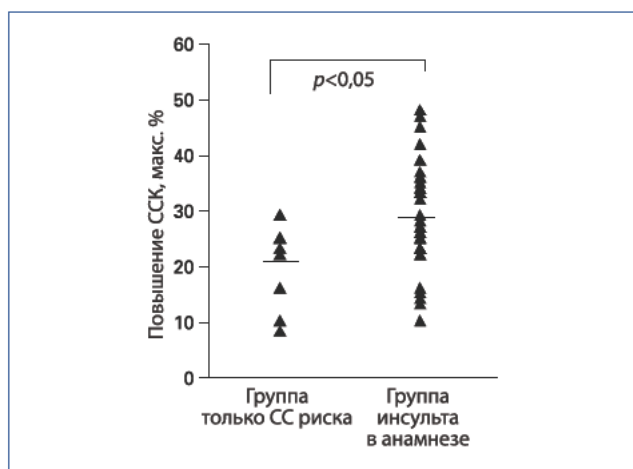


Рис. 2. Различия в приросте ССК, опосредованного *L*-аргинином, в группе пациентов только с СС факторами риска и в группе пациентов, перенесших инсульт/ТИА. Оценку проводили у 49 пациентов с помощью транскраниальной доплерографии

данному риску, обусловленному катетерной ангиографией, нами была предпринята попытка использовать реакцию сосудов на системное введение *L*-аргинина в качестве способа оценки эндотелиальной функции сосудов головного мозга. Как и в наблюдениях D.C. Reutens et al. [17], в нашем исследовании инфузия *L*-аргинина привела к повышению концентрации цитруллина в плазме крови пациентов, подтверждая гипотезу о том, что *L*-аргинин оказывает стимулирующее действие на систему NO. D. Tousoulis et al. [15] установили, что при тяжелом атеросклеротическом стенозе коронарных артерий и осложненных атеросклеротических бляшках местная *L*-аргининоопосредованная реактивность сосудов повышена. Полученные нами данные по реактивности сосудов головного мозга, опосредованной *L*-аргинином, свидетельствуют о том, что у пациентов, которые перенесли цереброваскулярное событие в прошлом, реактивность сосудов в ответ на введение *L*-аргинина также статистически значимо увеличена, тогда как у пациентов только с СС факторами риска, но без инсульта или ТИА в анамнезе, она не отличается от таковой у здоровых лиц.

Существует несколько, хотя и гипотетических объяснений для этого наблюдения. Не исключено, что предшествующий инсульт или ТИА сами по себе ответственны за повышение реактивности сосудов в ответ на введение *L*-аргинина. Однако у пациентов данные цереброваскулярные события произошли за несколько недель до включения в исследование. Также не отмечено различий в степени *L*-аргининоопосредованной вазодилатации в зависимости от стороны расположения сосудов. Другим возможным объяснением может быть то, что у пациентов с предшествующим инсультом/ТИА наблюдается локальное уменьшение количества NO, обуславливая их предрасположенность к цереброваскулярным событиям вследствие повышения сосудистого тонуса и снижения кровотока в сосудах головного мозга. Применение экзогенного *L*-аргинина может способствовать преодолению дефицита NO в сосудах головного мозга и обеспечению более высокой степени вазодилатации. H. Drexler et al. [11] обнаружили, что применение *L*-аргинина приводит к улучшению коронарной микроциркуляции у пациентов с гиперхолестеремией. Другие исследователи также отметили улуч-

шение потокопосредованной дилатации периферических артерий после введения *L*-аргинина [13].

У пациентов, перенесших инсульт/ТИА, также отмечали статистически значимо более высокие значения ТКИМ общих сонных артерий, что является известным суррогатным маркером риска развития ИМ или инсульта [7, 8]. Однако между ТКИМ и *L*-аргининоопосредованной реактивностью сосудов корреляция не установлена. Результаты регрессионного анализа подтвердили широко известный факт о связи высоких значений ТКИМ, равно как и высоких уровней ХС, и повышенного риска развития инсульта, в то же время реакция сосудов на введение *L*-аргинина не зависела от уровня ХС и ассоциировалась только с наличием в анамнезе инсульта/ТИА и уровнями фибриногена. Таким образом, мы предполагаем, что ТКИМ указывает на другой вид риска, отличный от ассоциированного с реакцией сосудов на *L*-аргинин. Одна из гипотез состоит в том, что ТКИМ связана с ранними структурными изменениями преимущественно в крупных артериях (макроангиопатия), тогда как эффект *L*-аргинина отражает функциональные изменения микроциркуляции головного мозга. Оцениваемые с помощью транскраниальной доплерографии изменения скорости кровотока в СМА представляются связанными, главным образом, с изменением диаметра расположенных дистальнее мелких сосудов сопротивления (и, следовательно, с церебральным кровотоком), а не с изменениями диаметра самой СМА [25]. В исследовании с периодом последующего наблюдения, которое проводится в настоящее время, пытаются установить, может ли риск микроангиопатического инсульта или ТИА быть предсказан на 5-летний период на основании повышенной реактивности сосудов в ответ на введение *L*-аргинина.

Пока еще слишком рано выдвигать гипотезу о том, что повышенная реактивность сосудов в ответ на введение *L*-аргинина ассоциируется с повышенным риском развития инсульта в будущем. Однако в данном исследовании было установлено, что наличие инсульта/ТИА в анамнезе ассоциируется с повышенной *L*-аргининоопосредованной реактивностью сосудов. Проводимое в настоящее время исследование даст возможность установить, меняется ли реактивность сосудов с течением времени, а также, в частности, если ли изменения в частоте цереброваскулярных событий у пациентов с повышенной реактивностью сосудов, опосредованной *L*-аргинином. Данные продолжительных наблюдений могут подтвердить применимость *L*-аргинина в качестве маркера риска развития инсульта в случае, если будет установлена связь между накоплением цереброваскулярных событий и повышенной реактивностью сосудов у пациентов.

Уведомления

Данное исследование получило поддержку в виде гранта от Bundesministerium für Bildung und Forschung «Kompetenznetz Schlaganfall», Проект А6. Мы также хотим выразить нашу особую признательность персоналу лаборатории Dr. Endress (Charité, Berlin) и Dr. Wanner (Harlaching, Munich) за выполнение лабораторных анализов и Jacqueline Schneider за техническую поддержку.

Список литературы находится в редакции

ТІВОРТІН®

Незамінний донатор оксиду азоту



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

* Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспаратат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження//Український медичний часопис.-2009.-5.

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

Скорочена інформація щодо медичного застосування. Будь ласка, уважно прочитайте повну інструкцію для медичного застосування перед призначенням препаратів Тівортін® розчин для інфузій. **Форма випуску:** Розчин для інфузій у флаконах по 100 мл. **Склад:** 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). **Тівортін® аспаратат.** **Форма випуску:** Розчин для перорального застосування у флаконах по 100 та 200 мл. **Склад:** 5 мл розчину містять L-аргініну аспаратату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). **Показання.** *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 міокарду, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. *Захворювання нервової системи:* атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. *Захворювання дихальної системи:* ХОЗЛ, 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 преєклампсія, гіпоксичні та астеничні стани, імунорекорекція при зниженні функції вилочкової залози. **Інформація про спосіб застосування та дози — у повній інструкції щодо медичного застосування препарату.** **Протипоказання.** Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). **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. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При застосуванні Тівортину® необхідно враховувати, що сумісне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном – підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний з тіопенталом.

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@urifarm.com.ua
www.tivortin.com
www.uf.ua

