

# Оптимизация терапии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста путем стабилизации гемоваскулярного гомеостаза комбинацией препаратов трифлузала и L-аргинина

**В.Ю. Жаринова, Ж.С. Бутынец, Е.В. Покрова**

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМНУ», г. Киев

Изучена эффективность влияния комбинации препаратов L-аргинина (Тивортин аспарат) и трифлузала (Дисгрин) на состояние показателей гемоваскулярного гомеостаза у больных пожилого возраста с коронарной хронической сердечной недостаточностью. Согласно результатам обследования на фоне лечения сохраняется стабильное снижение уровня агрегационной активности тромбоцитов (спонтанная –  $(5,97 \pm 0,7)$  ( $3,51 \pm 0,6$ ) ( $3,32 \pm 0,5$ ), адреналин-индуцированная –  $(55,92 \pm 7,5)$  ( $25,10 \pm 4,5$ ) ( $24,30 \pm 5,5$ ), АДФ-индуцированная –  $(47,01 \pm 6,5)$  ( $21,82 \pm 5,5$ ) ( $21,00 \pm 4,5$ ), улучшение реологических свойств крови, функционального состояния эндотелия, уменьшение титров аутоантител к ANCA и PAPPA, улучшение клинического состояния пациентов.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, агрегационная активность тромбоцитов, вязкость крови, аутоантитела, трифлузал, L-аргинин.

Пациенты с кардиоваскулярной патологией и сопутствующей сердечной недостаточностью (СН) являются крайне сложной для ведения категорией больных. Одной из основных проблем, с которыми сталкивается врач при лечении такого пациента, – высокий риск тромботических осложнений различной локализации, связанный как с основным заболеванием (атеросклероз, артериальная гипертензия), так и с наличием СН [3].

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что лица с диагностированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз церебральных и периферических сосудов, артериальная гипертензия) относятся к категории пациентов высокого и очень высокого риска острых сосудистых событий [12, 4]. Вместе с тем не следует забывать, что СН также является доказанным независимым предиктором острых сосудистых событий как кардиальной, так и церебральной локализации [10]. В частности, установлено, что снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на каждые 5% сопровождается увеличением риска тромботических осложнений на 18%.

Следует отметить, что пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) имеют высокий риск развития острых сосудистых событий вне зависимости от первичного патологического процесса, поскольку отсутствие адекватной систолы ЛЖ приводит к тотальному замедлению скорости кровотока, сладжу и стазу крови в микро-

судах, локальной и системной активации тромбообразования, увеличению вязкости крови, прогрессированию эндотелиальной дисфункции. В результате этого значительно увеличивается вероятность развития как локальных ишемических событий, так и системных тромбоэмболических осложнений [8].

Учитывая, что длительное течение ХСН приводит к значительному истощению резервных возможностей эндотелия как основного фактора поддержания стабильности гемоваскулярного гомеостаза, препятствующего развитию пристеночного тромбообразования, особое значение для проведения антитромботической профилактики у данной категории больных имеет эффективная стабилизация эндотелиально-тромбоцитарного взаимодействия [15].

Соответственно проведение антитромботической профилактики при ХСН должно включать как антитромботические, так и эндотелиопротекторные препараты [1]. При этом следует помнить, что стимуляция eNOS с целью активации синтеза оксида азота (NO) у больных с ХСН может оказаться неуспешной в связи с длительным течением патологического процесса, истощающим резервы субстрата для синтеза NO L-аргинина, активацией локального воспаления и свободнорадикального окисления и целым рядом других причин, приводящих к изменению структуры eNOS [17].

В связи с этим для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных с ХСН наряду со стандартными препаратами, обладающими плейотропным эндотелиопротекторным эффектом (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы с дополнительными свойствами, статины), необходимо использовать препараты, восполняющие дефицит предшественника NO L-аргинина, резервы которого в условиях длительной (в том числе фармакологической) стимуляции эндотелия и нарушения ресинтеза аминокислоты в печени и дистальных канальцах почек истощаются.

В исследованиях установлено, что периодический прием L-аргинина больными с ХСН способствует улучшению функционального состояния эндотелия, увеличению продолжительности теста с 6-минутной ходьбой, повышению качества жизни пациентов, кроме того, были получены данные относительно положительного влияния этой аминокислоты на показатели центральной гемодинамики, активность воспалительных процессов и процессов пероксидации [11].

Также с целью «облегчения» работы eNOS следует применять препараты, активирующие высвобождение простациклина – альтернативного эндотелиального вазодилатато-

Таблица 1

Уровень агрегационной активности тромбоцитов у больных пожилого возраста с ХСН под влиянием выбранной терапии,

Тип агрегации, %	Группа контроля, n=15			Основная группа, n=30		
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
		1 мес	3 мес		1 мес	3 мес
Спонтанная	4,92±0,04	4,90±0,01	5,07±0,05	5,97±0,7	3,51±0,6**	3,32±0,5**
Адреналин	53,06±2,5	52,95±1,4	54,35±1,5	55,92±7,5	25,10±4,5**	24,30±5,5**
АДФ	43,62±0,5	43,27±1,1	46,79±0,5	47,01±6,5	21,82±5,5**	21,00±4,5**

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с исходным состоянием внутри групп; \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении аналогичных этапов.

ра. В качестве такого средства может быть рекомендован препарат трифлузал, который в отличие от ацетилсалициловой кислоты (АСК) повышает синтез простаглицина эндотелием, при этом обладает дополнительной способностью (путем повышения уровня цГМФ) увеличивать синтез эндотелием NO, а также имеет двойной антиагрегантный эффект: избирательно блокирует тромбоцитарную циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), что приводит к нарушению синтеза тромбоксана, и снижает активность фосфодиэстеразы, в результате чего блокируется кальций-зависимая агрегация тромбоцитов [6, 2].

Следует отметить, что несмотря на несомненную целесообразность использования комбинации данных препаратов для профилактики тромботических осложнений у больных с ХСН исследований такого рода проведено не было.

**Цель исследования:** изучение влияния трифлузала в комбинации с L-аргинином на состояние показателей гемоваскулярного гомеостаза у больных пожилого возраста с коронарогенной ХСН.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 45 больных в возрасте 60–74 лет (средний возраст 68,4±4,2 года) с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК, СН IIА–IIБ ст. (ФВЛЖ <45%). Методом случайной выборки эти больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (контроля) включала 15 пациентов, которые получали стандартную терапию, соответствующую рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов по лечению ХСН; вторая (основная) группа – 30 больных – получала стандартную терапию при ХСН, которую согласно дизайну обследования дополнили назначением препаратов L-аргинина (Гивортин аспарат; Юрия-Фарм, Украина) внутрь во время еды по 5 мл (1 мерная ложка – 1 г препарата) 3–4 раза в сутки в течение 1 мес и трифлузала (Дисгрин; Grupo Utiach, Испания) по 300 мг 3 раза в сутки во время приема пищи в течение 3 мес (12 нед).

Главными критериями включения пациентов в исследование были: наличие ИБС, стабильной стенокардии напряжения II–III ФК ХСН IIА–IIБ ст. согласно критериям Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA), с фракцией выброса (ФВ) <45%, согласие пациента на участие в исследовании. Возможными дополнительными критериями включения были гипертоническая болезнь (ГБ) I–II ст. и сахарный диабет 2-го типа с легким течением в состоянии компенсации. Критерии исключения: нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда (ИМ), диастолическая дисфункция ЛЖ, пороки сердца, рефрактерные к лечению СН и ГБ, хроническая почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания, сосудистая деменция или другие мнестические нарушения; отказ от участия в исследовании.

Клиническое обследование пациентов проводили в соответствии с принятыми стандартами диагностики ИБС и СН

(Рекомендации Украинской ассоциации кардиологов по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний Киев, 2013 г.).

Исследование функционального состояния эндотелия методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) проводили на двухканальном лазерном доплеровском флоуметре ЛАКК-2 (Россия) на средней трети внутренней поверхности предплечья. Агрегационную активность тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230LA (Биола, Москва) турбидиметрическим методом. Также исследовали вязкость крови с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 (Россия) при скоростях сдвига  $10 \text{ c}^{-1}$ ,  $20 \text{ c}^{-1}$ ,  $50 \text{ c}^{-1}$ ,  $100 \text{ c}^{-1}$ ,  $200 \text{ c}^{-1}$  с расчетом индекса деформируемости эритроцитов (ИДЭ) и индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ). Уровень аутоантител к ТгМ-03 – мембранный антиген (АГ) тромбоцитов, изменения в содержании антител к которому свидетельствуют изменения в системе свертывания крови; NO-синтаза (NOS) – участвует в регуляции тонуса сосудов; ANCA – антиген клеток эндотелия сосудов, избыток антител к нему свидетельствует о воспалительных изменениях в стенках сосудов; Pl-gen – участвует в фибринолизе, повышение сывороточного содержания АГ к нему может вести к нарушениям свертываемости крови; фрагменты белка PAPP-A (ООО «Иммункулус», Россия) определяли на ИФА-анализаторе StatFax 2100 (США) иммуноферментным методом.

Каждому пациенту был проведен тест с 6-минутной пробой ходьбы в соответствии со стандартным протоколом, пациенты были проинструктированы о целях теста, им предлагали ходить по измеренному коридору в своем собственном ритме с прохождением максимального расстояния в течение 6 мин, после чего пройденное расстояние регистрировали.

С помощью методики «Миннесотский опросник» Life with the Heart Failure оценивали основные субъективные причины, которые привели к ухудшению качества жизни больных с ХСН. Регистрировали частоту встречаемости таких признаков: ограничения в физической активности, отеки стоп, голеней, невозможность дальних поездок, а также нарушения сна в ночное время. Ответы оценивали в баллах от 0 до 5: 0 – нет, 1 – очень мало, ... 5 – очень много; меньшие значения соответствуют лучшему качеству жизни.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием программы «Statistic», версия 8.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ динамики агрегационной активности тромбоцитов под влиянием комбинации исследуемых препаратов показал, что указанная комбинация препаратов эффективно снижает уровень максимальной агрегации тромбоцитов, что в равной степени относится к спонтанной, адреналин- и АДФ-индуцированной агрегации (табл. 1).

Таблица 2

## Реологические показатели крови у больных с ХСН пожилого возраста на фоне терапии

Показатели	Группа контроля, n=15			Основная группа, n=30		
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
		1 мес	3 мес		1 мес	3 мес
Вязкость, мПа·с						
10 с <sup>-1</sup>	5,19±0,17	4,9±0,26	5,00±0,17	5,27±0,33	3,58±0,46**	3,33±0,27**
20 с <sup>-1</sup>	4,99±0,19	4,70±0,25	4,80±0,18	5,10±0,29	3,46±0,44**	3,22±0,27**
50 с <sup>-1</sup>	4,61±0,17	4,36±0,25	4,42±0,16	4,73±0,27	3,23±0,41**	3,01±0,24**
100 с <sup>-1</sup>	4,3±0,16	4,06±0,25	4,14±0,17	4,38±0,28	3,04±0,38**	2,82±0,22**
200 с <sup>-1</sup>	4,12±0,16	3,9±0,22	3,96±0,17	4,19±0,29	2,9±0,3*	2,64±0,24*
ИАЭ, усл.ед.	1,15±0,013	1,15±0,022	1,15±0,026	1,17±0,25	1,13±0,02*	1,13±0,025*
ИДЭ, усл.ед.	1,03±1,013	1,03±0,014	1,04±1,013	1,04±0,01	1,04±0,01	1,04±0,01

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с исходным состоянием внутри групп; \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении аналогичных этапов.

Таблица 3

## Динамика показателей качества жизни под влиянием выбранной терапии у больных с ХСН пожилого возраста

Показатель	Основная группа, n=30		
	До лечения	После лечения	
		1 мес	3 мес
Проба с 6-минутной ходьбой, м	226,86±2,5	242,43±3,5*	231,5±2,5*
МО КЖ, балл	73,6±0,7	68,6±0,6*	71,8±0,5**

Примечание: \* –  $p > 0,05$  по сравнению с группой до лечения; \*\* –  $p > 0,05$  по сравнению с показателями 1-го месяца лечения.

Следует отметить, что достигаемый на фоне терапии антиагрегантный эффект соизмерим с антиагрегантной активностью «стандартных» антиагрегантных препаратов – аспирина, клопидогреля, который достигается в группах больных без ХСН, что, несомненно свидетельствует о высокой эффективности данной комбинации для профилактики внутрисосудистого микротромбообразования у больных с ХСН.

При этом, в отличие от других антиагрегантных препаратов, комбинация трифлузала с L-аргинином оказывает выраженное эндотелиопротекторное действие. Об этом свидетельствуют результаты пробы с реактивной гиперемией, согласно которым уровень объемной скорости кровотока кожи на пике реактивной гиперемии составляет 15,98±0,4 пф.ед. что сопоставимо с результатами, полученными при обследовании пожилых здоровых людей – 16,05±0,5 пф.ед [5, 7].

Достижение данного эффекта обеспечивается благодаря тому, что трифлузал, согласно механизму действия, повышает синтез простаглицлина эндотелием и при этом обладает дополнительной способностью (путем повышения уровня

цГМФ) увеличивать синтез эндотелием ON, то есть дополняет с помощью альтернативного механизма воздействия стимулирующее влияние L-аргинина на NO-синтезирующую функцию эндотелия.

Кроме того, в экспериментальных и клинических исследованиях было установлено, что как трифлузал, так и L-аргинин обладают противовоспалительным (антицитокиновым) эффектом – способствуют снижению уровня интерлейкинов-1, 6, хемокинов MIP-1 и MCP-1 и других факторов воспаления, повышение которых является результатом хронической гипоксии и патогенетическим механизмом атеросклеротического процесса [13,6,14]. В нашем исследовании получены сопоставимые данные о снижении под влиянием комбинации препаратов уровня аутоантител к ANCA и PAPPA, являющихся соответственно маркерами активации локального эндотелиального воспаления и воспалительных изменений в атеросклеротической бляшке (рис. 1).

Эндотелиопротекторный эффект и уменьшение активности внутрисосудистой агрегации способствовали улучшению реологических свойств крови – снижению вязкости в

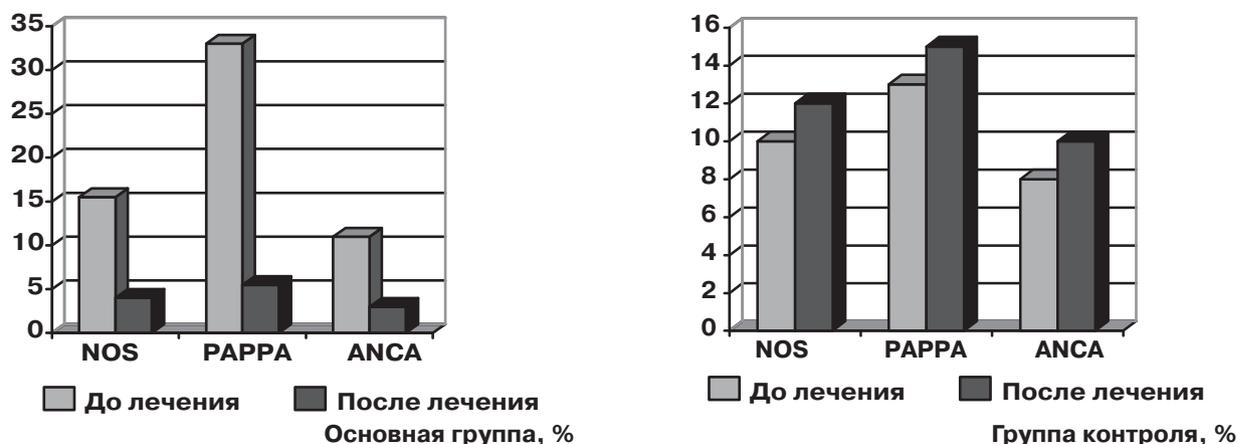


Рис. 1. Влияние выбранной терапии на уровень аутоантител у больных ХСН пожилого возраста

сосудах различного диаметра и уменьшению агрегационной активности эритроцитов (табл. 2). Последнее является важным показателем увеличения перфузии на уровне микрососудов (что подтверждает достоверное увеличение объемной скорости кровотока) и улучшения кислородного обеспечения тканей.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что комбинация трифлузала с L-аргинином является эффективным способом восстановления стабильности гемоваскулярного гомеостаза и улучшения перфузии тканей у больных пожилого возраста с коронарогенной ХСН.

Данные эффекты терапии способствовали улучшению клинического состояния пациентов, в пользу чего свидетельствует положительная тенденция, имеющая место при анализе результатов теста с 6-минутной ходьбой, а также уменьшение балла оценки самочувствия по результатам Миннесотского опросника (табл. 3).

Как следует из дизайна, через 3 мес после проведенного курса на фоне продолжающегося приема трифлузала пациенты были обследованы повторно. Согласно результатам повторного обследования через 3 мес лечения сохраняется стабильное снижение уровня агрегационной активности тромбоцитов и устойчивый эндотелиопротекторный эффект. Причем наиболее значимым, с нашей точки зрения, было устойчивое положительное влияние на клиническое течение заболевания и состояние пациентов. Так, в основной группе в отличие от группы контроля имела место устойчивая стабилизация течения заболевания – отсутствие случаев ухудшения клинического состояния пациентов, повышения ФК сердечной недостаточности. Более того, у 38% обследованных отмечали улучшение самочувствия и увеличение проходимой дистанции при проведении теста с 6-минутной ходьбой.

О том, что данный эффект связан с назначением исследуемых препаратов свидетельствуют результаты анализа клинического состояния группы сравнения, согласно которым за 3 мес наблюдения ухудшение клинического течения заболевания наблюдали у 22% обследованных. Также у большинства пациентов наблюдалась отрицательная динамика показателей гемоваскулярного гомеостаза, приведшая к ухудшению среднегрупповых характеристик.

### **Оптимізація терапії ХСН у хворих похилого віку шляхом стабілізації гемоваскулярного гомеостазу комбінацією препаратів трифлузалу та L-аргініну В.Ю. Жарінова, Ж.С. Бутинець, Є.В. Покрова**

Вивчено ефекти комбінації препаратів L-аргініну (Тівортін аспарат) і трифлузалу – Дісгрєн на стан показників гемоваскулярного гомеостазу у хворих похилого віку з коронарогенною ХСН. Згідно з результатами обстеження на тлі лікування зберігається стабільне зниження рівня агрегаційної активності тромбоцитів (спонтанна – (5,97±0,7) (3,51±0,6) (3,32±0,5), адреналін-індукована – (55,92±7,5) (25,10±4,5) (24,30±5,5), АДФ-індукована – (47,01±6,5) (21,82±5,5) (21,00±4,5), покращання реологічних властивостей крові, функціонального стану ендотелію, зменшення титрів аутоантитіл до ANCA і PAPPA, поліпшення клінічного стану пацієнтів.

**Ключові слова:** *хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, ендотеліальна дисфункція, агрегаційна активність тромбоцитів, в'язкість крові, аутоантитіла, трифлузал, L-аргінін.*

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что длительная терапия трифлузалом, дополненная периодическим (месячным) приемом L-аргинина, способствует стабилизации показателей гемоваскулярного гомеостаза, уменьшению выраженности локального пристеночного внутрисосудистого воспаления, увеличению объема скорости кровотока в тканях, что стабилизирует клиническое течение заболевания и улучшает качество жизни данной категории больных.

Соответственно пожилым пациентам с ХСН коронарогенного генеза в дополнение к стандартной терапии с целью стабилизации клинического течения ХСН рекомендован длительный прием трифлузала с курсами L-аргинина продолжительностью 1 мес 1 раз в 3 мес.

### **ВЫВОДЫ**

1. Дополнение терапии больных пожилого возраста с коронарогенной ХСН трифлузалом и L-аргинином способствует стабильному улучшению функционального состояния эндотелия и тромбоцитов, улучшению реологических свойств крови.

2. В группе пациентов, получавших трифлузал и L-аргинин, имело место значительное уменьшение титров аутоантител к ANCA – маркеру пристеночного воспаления и PAPPA – маркеру воспалительной дестабилизации атеросклеротической бляшки.

3. Приведенные выше эффекты дополнительной терапии трифлузалом и L-аргинином способствовали улучшению клинического состояния пациентов, в пользу чего свидетельствует положительная тенденция, имеющая место при анализе результатов теста с 6-минутной ходьбой, а также уменьшение балла оценки самочувствия по результатам Миннесотского опросника.

4. По результатам 3-месячного наблюдения состояние перфузии органов в группе, получавшей трифлузал и L-аргинин, по сравнению с результатами, полученными сразу после терапии, оставалось стабильным, у 38% обследованных отмечали улучшение самочувствия и увеличение проходимой дистанции при проведении теста с 6-минутной ходьбой.

### **Optimization of CHF therapy in elderly patients by stabilizing hemovascular homeostasis combination drugs triflusal and L-arginine V.Y. Zharinova, Zh.S. Butynets, E.V. Pokrova**

The effects of drug combinations of L-arginine («Tivortin aspartate») and triflusal – «Disgren» on condition indicators hemovascular homeostasis in elderly patients with chronic heart failure. According to the survey during the treatment to maintain stability reducing platelet aggregation (spontaneous – (5,97±0,7) (3,51±0,6) (3,32±0,5)), adrenaline-induced – (55,92±7,5) (25,10±4,5) (24,30±5,5), ADP-induced – (47,01±6,5) (21,82±5,5) (21,00±4,5), the improvement of the rheological properties of blood, endothelial function, a decrease in titers of antibodies to ANCA and PAPPA, clinical improvement of patients.

**Key words:** *Chronic heart failure, coronary heart disease, endothelial dysfunction, platelet aggregation, blood viscosity, autoantibodies, triflusal, L-arginine.*

### **Сведения об авторах**

**Жарінова Вікторія Юрьевна** – ГУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарева НАМНУ», \_\_\_\_, г. Київ, ул. Вышгородская, 67

**Бутинець Жанна Степановна** – ГУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарева НАМНУ», \_\_\_\_, г. Київ, ул. Вышгородская, 67. E-mail: butunec07@rambler.ru

**Покрова Єлизавета Владимировна** – Кировоградский кардиологический диспансер, 25028, г. Кировоград, ул. Волкова, 1-а

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Багрий А.Э., Шукина Е.В., Самойлова О.В., Багрий Е.А. Подходы к лечению пожилых больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией левого желудочка // Серцева недостатність. – 2012. – № 2. – С. 31–38.
2. Крус-Фернандес Х.М., Лопес-Бескос Л., Гарсия-Дорадо Д., Лопес Гарсия-Аранда В. и др. Рандомизированное сравнительное исследование трифлузала и АСК после острого инфаркта миокарда // Практикуючий лікар. – 2013. – № 2. – С. 73–76.
3. Дядык А.И., Холопов Л.С., Шукина Е.В. Место антитромботической терапии в ведении больных с хронической сердечной недостаточностью при синусовом ритме // Серцева недостатність. – 2013. – № 1. – С. 46–51.
4. Князькова И.И. Ацетилсалициловая кислота у пациентов с высоким риском тромботических осложнений // Практична ангіологія. – 2012. – № 9–10 (58–59). – С. 5–11.
5. Коберник Н.Н. Состояние гемоваскулярного гомеостаза у лиц пожилого возраста, перенесших Q-инфаркт миокарда // Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, № 3. – С. 23–26.
6. Кремец К. Трифлузал в лечении острых и хронических форм цереброваскулярных нарушений и ассоциированной кардиальной патологии // Нейропепс. – 2012. – № 2/1.
7. Лишневецкая В.Ю. Влияние антигипертензивной терапии на микроциркуляцию, эндотелиальную функцию и гемореологические показатели крови у больных пожилого возраста с ГБ / В.Ю. Лишневецкая, Л.А. Павленко // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 6. – С. 116–120.
8. Лишневецкая В.Ю., Коркушко О.В., Саркисов К.Г., Дужак Г.В. Роль функционального состояния эндотелия и тромбоцитов в патогенезе ишемии миокарда у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца // Укр. кардіологічний журн. – 2001. – № 2 – С. 37–40.
9. Лутай М.І., Бугаєнко В.В., Моїсеєнко О.І., Муштенко Л.О., Слободський В.А. Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією // Укр. кардіологічний журн. – 2011. – № 4. – С. 98–110.
10. Рябенко Д.В. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности в XXI веке: достижения и вопросы // Серцева недостатність. – 2014. – № 1. – С. 31–42.
11. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Укр. Мед. Часопис. – 2009. – № 5 (73). – С. 40–43.
12. Таратухин Е.О. Местные и общие предпосылки атеротромбоза // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 24–27.
13. Bai Y., Sun L., Yang T. et al. 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. – 2009. – 89 (1). – P. 77–84.
14. Costa J., Ferro J.M., Matias Guiu J., Alvarez-Sabin J., Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2005. – P. 64.
15. Gullestad L., Ueland T., Vinge L.E. et al. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers // Cardiology. – 2012. – Vol. 122. – P. 23–35.
16. Heffernan K.S., Fahs C.A., Ranadive S.M., Patvardhan E.A. L-arginine as a nutritional prophylaxis against vascular endothelial dysfunction with aging // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2010.
17. Murdoch D., Plosker G.L. Triflusal. A Review of its Use in Cerebral Infarction and Myocardial Infarction, and as Thromboprophylaxis in Atrial Fibrillation // Drugs. – 2006. – Vol. 66 (5). – P. 671–692.
18. Saleh A.I., Abdel Maksoud S.M., El-Maraghy S.A., Gad M.Z. Protective effect of L-arginine in experimentally induced myocardial ischemia: comparison with aspirin // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2011. – № 16 (1) – P. 53–62.

# ТІВОРТІН®

## Незамінний донатор оксиду азоту



### У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

- підвищенню толерантності до фізичного навантаження<sup>1-2</sup>;
- зниженню добового використання нітрогліцерину<sup>2</sup>;
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліцеридів у порівнянні із плацебо+статини<sup>3</sup>;
- нівелюванню побічної дії β-адреноблокаторів – ерекtilьної дисфункції.



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

1. Коноплева Л.Ф., L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются // Theoria. -2010. -№10. -С. 64-68
2. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження//Український медичний часопис.-2009.-5.
3. F. Schulze и соавт., 2009. Nutrition Research. 2009 May; 29(5):291-7.

#### 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 лікарські препарати Тівортін® та Тівортін® аспарат. Тівортін® р-н. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду), Тівортін® аспарат. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспарату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспаргінової – 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 міокарду, 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, ідиопатична 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, метаболічний алкалоз, глюкозичні та астенічні стани. Протипоказання. Печурчатість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). Спосіб застосування та дози. Тівортін® 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, гіпокісії, 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. Тівортін® 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, станях 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, ідиопатичній 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 глюкозичних і астенічних станах, імунорекції при зникненні функції виловкової 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. РП МОЗ України №УА/954/01/01 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.

 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)

