

Эффективность применения L-аргинина в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с ишемической болезнью сердца пожилого возраста

В.Ю. Жаринова, Ж.С. Бутинец, Л.А. Павленко

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

Включение L-аргинина в стандартную терапию больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) оказывает положительное влияние на течение заболевания, улучшает функциональное состояние эндотелия, способствует снижению агрегационной активности тромбоцитов. Исходя из результатов данного исследования, при назначении больным с ХСН пожилого возраста курсового лечения L-аргинином (Тивортином) целесообразно придерживаться следующей схемы: прием 4 г препарата в сутки в течение 1–2 мес перерыв, затем повторный курс.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, хроническая сердечная недостаточность, оксид азота, L-аргинин, аутоантитела, агрегационная активность тромбоцитов, реологические свойства крови.

Коррекция эндотелиальной дисфункции (ЭД) при хронической сердечной недостаточности (ХСН) является на сегодняшний день очень важной, требующей практического решения проблемой. Доказано, что именно выраженное нарушение защитных свойств эндотелия при ХСН обуславливает значительные изменения характера кровотока, в первую очередь в микрососудах, активацию локального воспаления, свободнорадикального окисления, тромбообразования, нарушение перфузии органов и тканей и развитие системного синдрома капилляротрофической недостаточности.

Одним из механизмов, которому в последнее время уделяется все большее внимание в клинических и экспериментальных исследованиях, является снижение функциональной активности eNOS и снижение биодоступности оксида азота – NO [5]. Не требует доказательств того, что именно система синтеза NO является ключевой точкой приложения большинства эндотелиопротекторов, поскольку достаточный уровень NO обеспечивает реализацию всех основных защитных функций эндотелия [3]. Именно поэтому нарушения в системе синтеза NO во многом нивелируют потенциальную эффективность применяемых эндотелиопротекторов [14].

При этом результаты исследований последних лет показали, что при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе при артериальной гипертензии (АГ), атеросклерозе, сердечной недостаточности на фоне активации свободнорадикального окисления изменяется конфигурация eNOS: из димерной eNOS становится мономерной, что обуславливает изменение активности и биодоступности фермента [10].

На сегодняшний день доказано, что основными механизмами нарушения активности эндотелиальной eNOS являются: 1) недостаток субстрата (аргинина); 2) снижение уровня экспрессии eNOS; 3) уменьшение энзиматической активности фермента; 4) ускоренное разрушение eNOS.

Учитывая это, с целью модулирования активности eNOS предложены следующие типы терапевтического воздействия:

- добавление субстрата аргинина;
- повышение транскрипции eNOS;
- воздействие на BH4;
- уменьшение активности протеинкиназы C;
- применение респератрола
- лечение фолиевой кислотой;
- применение статинов;
- применение блокаторов РААС;
- модулирование активности DDAH, PRMT;
- применение селективных ингибиторов eNOS.

Очевидно, что многие из приведенных способов восстановления активности eNOS носят экспериментальный характер либо находятся в стадии клинической разработки. Вместе с тем обращает на себя внимание возможность клинического воздействия на фермент с помощью препарата-предшественника NO – L-аргинина [6].

В целом нарушение регуляции поступления субстрата L-аргинина является важным механизмом нарушения функциональной активности eNOS. Несмотря на то что только 1,2% из поступающего в организм аргинина ассоциируется с синтезом NO, его уровень на 60% определяет содержание пула NO. Следует отметить важность поддержания необходимого уровня внеклеточного аргинина для обеспечения достаточного уровня NO: несмотря на существенные различия в концентрациях содержание внутриклеточного аргинина составляет 0,1–0,8 ммоль, в то время как внеклеточного – только 80–120, иногда 210 мкмоль, именно концентрация экстрацеллюлярной аминокислоты осуществляет регулирование скорости синтеза NO путем поддержания уровня трансмембранного переноса аргинина [16].

В физиологических условиях внутриклеточной концентрации аргинина достаточно для поддержания активности eNOS. Однако при повышении активного свободнорадикального окисления в процессе развития патологического процесса мембранный транспорт аминокислоты нарушается, а в условиях хронической ишемии и реперфузии после острой ишемии потребление аргинина увеличивается. Это приводит к дефициту субстрата для eNOS и нарушению функционирования фермента. Поэтому хотя окончательной позиции относительно стратегии применения аргинина при кардиоваскулярной патологии не выработано, многочисленные исследования свидетельствуют, что применение экзогенного аргинина в качестве добавки к основной терапии способствует улучшению биодоступности eNOS, улучшению функционального состояния эндотелия при ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, сердечной недостаточности [2]. Результаты исследований свидетельствуют о позитивном воздействии аргинина на различные,

Функциональное состояние эндотелия у пациентов пожилого возраста с ХСН на фоне выбранной терапии (по данным ЛДФ, проба с реактивной гиперемией)

Показатель	Группа контроля, n=15			Основная группа, n=30		
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
		1 мес	3 мес		1 мес	3 мес
ПМ исх., пф.ед.	2,98±0,05	2,99±0,02	2,78±0,04	2,75±0,21	4,19±0,25*#	3,22±0,22*
ПМ max, пф.ед.	8,97±0,12	8,96±0,05	8,48±0,09*#	8,95±0,55	14,10±1,2*#	11,13±0,65*#

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

Влияние Тивортин на уровень аутоантител у больных с ХСН пожилого возраста

Показатель	До лечения			После лечения		
	Медиана	Перцентиль		Медиана	Перцентиль	
		25	75		25	75
Аутоантитела к NOS	13,50	8	21,75	5,50*	1	9
Аутоантитела к PAPPA	12,50	5,50	26,50	5*	2,75	10,75
Аутоантитела к ANCA	9,50	4,50	30,50	6,50*	3	9

Примечание: различия по сравнению с исходными показателями статистически значимы; * – $p < 0,05$.

характеризующие функцию эндотелия и клиническое течение, патологические состояния [17, 19, 20, 5]. Терапия аргинином улучшает клиническое состояние пожилых пациентов с диффузным атеросклерозом [9].

Метаанализ 11 исследований с опытом применения препарата у пациентов с АГ свидетельствует, что применение аргинина способствует достоверному снижению уровня как систолического так и диастолического артериального давления.

Вместе с тем, вопрос об эффективности L-аргинина для коррекции эндотелиальной дисфункции и восстановления активности eNOS для пожилых больных с коронарогенной ХСН пока не решен.

Цель исследования: изучение эффективности влияния L-аргинина на функциональное состояние эндотелия, уровень аутоантител к eNOS, реологические свойства крови и уровень агрегационной активности тромбоцитов у больных пожилого возраста с коронарогенной ХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 45 больных в возрасте 60–74 лет (средний возраст $68,4 \pm 4,2$ года) с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК ХСН IА–IВ ст. с систолической дисфункцией ЛЖ, которые находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГУ «Института геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМНУ». Методом случайной выборки эти больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (контрольная) включала 15 пациентов, которые получали стандартную терапию, соответствующую рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов по лечению ХСН; во 2-й (основной) группе (30 больных) согласно дизайну исследования стандартную терапию ХСН дополнили назначением препарата L-аргинина Тивортин аспарат внутрь во время еды по 5 мл (1 мерная ложка – 1 г препарата) 3–4 раза в сутки на протяжении 1 мес. Общий период наблюдения – 3 мес.

Отбор в группы проводили на основании тщательного сбора анамнеза, а также данных текущих клинических, инструментальных и лабораторных исследований (ЭКГ, ЭхоКГ, анализов крови и мочи). Клиническое обследование пациентов проводили в соответствии с принятыми стандартами диагностики ИБС и сердечной недостаточностью (Рекомендации Украинской ассоциации кардиологов по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний – Киев, 2013 г.).

Функциональное состояние эндотелия (ФСЭ) оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на двухканальном лазерном доплеровском флоуметре ЛАКК-2 (Россия) на средней трети внутренней поверхности предплечья [8].

Агрегационную активность тромбоцитов венозной крови изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230LA (Биола, Москва) турбидиметрическим методом. Оценивали уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов.

Реологические свойства крови исследовали с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 (Россия) при скоростях сдвига 10 c^{-1} , 20 c^{-1} , 50 c^{-1} , 100 c^{-1} , 200 c^{-1} с расчетом индекса деформируемости эритроцитов (ИДЭ) и индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ). Индекс агрегации эритроцитов рассчитывался как частное показателя вязкости крови при скорости сдвига 20 c^{-1} и вязкости крови при скорости сдвига 100 c^{-1} . Индекс деформируемости является соотношением показателя вязкости крови при скорости сдвига 100 c^{-1} и при скорости сдвига 200 c^{-1} .

С помощью стандартизированных для иммуноферментного анализа тест-систем группы ЭЛИ-тест (МИЦ «Иммункулус», Москва, Россия) определяли в сыворотке крови пациентов содержание 4 маркерных аутоантител, взаимодействующих с АГ сосудистой стенки [9]. В качестве АГ использовали тромбоцитарный АГ TrM-03-компонент мембран тромбоцитов, АГ ANCA-компонент цитоплазмы нейтрофильных гранулоцитов и клеток эндотелия сосудов, NO-синтазу (NOS), фрагменты белка PAPPA.

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, стараясь пройти максимальное расстояние в течении 6 мин, после чего пройденное расстояние регистрировали.

Все пациенты, вошедшие в исследование, до и после лечения были опрошены с помощью Миннесотского опросника качества жизни (МО КЖ) больных с ХСН (MLHFQ, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Регистрировали частоту встречаемости таких признаков: ограничение физической активности, отечность стоп, голеней, невозможность дальних поездок, а также нарушения сна в ночное время.

Таблица 3

Уровень агрегационной активности тромбоцитов у больных пожилого возраста с ХСН под влиянием выбранной терапии, $M \pm m$

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	5,10±0,05*#	4,61±0,25	3,87±0,15*#	4,49±0,65
Адреналин-индуцированная	53,06±0,4	52,95±0,3	54,35±0,5*#	49,87±2,5	40,07±1,5*#	47,33±0,8
АДФ-индуцированная	43,62±0,5	43,27±0,5	46,79±0,9*#	42,10±0,9	35,62±0,8*#	40,90±0,5

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

Таблица 4

Реологические показатели крови у больных с ХСН пожилого возраста на фоне терапии L-аргинином (Тивортин)

Показатель	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 ⁻¹	5,19±0,01	5,16±0,01	5,22±0,02	5,04±0,25	4,14±0,15*#	4,98±0,20
20 с ⁻¹	4,99±0,01	4,97±0,01	5,03±0,12	4,82±0,30	3,98±0,20*#	4,88±0,25
50 с ⁻¹	4,61±0,01	4,60±0,02	4,62±0,10	4,44±0,20	3,72±0,12*#	4,42±0,02
100 с ⁻¹	4,30±0,04	4,30±0,07	4,30±0,07	4,12±0,25	3,47±0,15*#	4,11±0,09
200 с ⁻¹	4,12±0,01	4,10±0,02	4,12±0,3	3,93±0,24	3,30±0,16#	3,92±0,18
ИАЭ, ус.ед.	1,15±0,01	1,15±0,02	1,16±0,3	1,15±0,01	1,14±0,02	1,15±0,02
ИДЭ, ус.ед.	1,03±0,02	1,04±0,03	1,03±0,1	1,04±0,01	1,04±0,01	1,04±0,01

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

Ответы оценивали в баллах от 0 до 5: 0 – нет, 1 – очень мало, ... 5 – очень много; меньшие значения соответствуют лучшему качеству жизни.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Согласно полученным результатам добавление L-аргинина к стандартной терапии больных с ХСН привело к улучшению NO-синтезирующей функции эндотелия, о чем свидетельствует увеличение прироста объемной скорости кровотока кожи при создании реактивной гиперемии (табл. 1), а также достоверное уменьшение титра аутоантител к эндотелиальной NOS (табл. 2).

Данный эффект препарата обусловлен не только восполнением дефицита субстрата для синтеза NO, доказано присутствующего при кардиоваскулярной патологии атеросклеротического генеза и прогрессирующего при развитии ХСН, но и комплексным воздействием препарата на систему синтеза NO. Согласно результатам экспериментальных наблюдений добавление L-аргинина к рациону лабораторных животных способствует повышению активности цГМФ, транскрипции циклогидразы-1 – основного фермента для восстановления синтеза тетрагидробиоптерина (ВН4) [3]. Установлено, что уменьшение уровня ВН4, сопровождающее течение атеросклеротического процесса,

является основным механизмом декуплетизации и снижения активности эндотелиальной NOS, что снижает выработку NO эндотелием вне зависимости от уровня субстрата-предшественника [15].

Кроме того, терапия L-аргинином способствовала уменьшению проявлений внутрисосудистого пристеночного воспаления и воспалительных изменений внутри атеросклеротической бляшки. Об этом позволяет говорить достоверное снижение титра аутоантител к ANCA и PAPPA (табл. 2), первый из которых характеризует степень взаимосвязи сосудистой стенки с нейтрофильными гранулоцитами, а второй, согласно литературным данным, ассоциируется с дестабилизацией атеросклеротических бляшек у больных с ИБС.

Важный антиатеросклеротический эффект L-аргинина, полученный в данном исследовании, созвучен с данными, полученными при изучении сравнительной эффективности комбинации L-аргинина с симвастатином с монотерапией симвастатином у больных с ИБС пожилого возраста [16, 18]. Согласно полученным данным комбинация ингибитора ГОАМК-редуктазы с L-аргинином привела к значительному увеличению эндотелиопротекторной эффективности статина (особенно в группе пациентов с триглицеридемией и повышенным уровнем ADMA). В другом ис-

Таблица 5

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

Показатель	Группа контроля, n=15			Основная группа, n=30		
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
		1 мес	3 мес		1 мес	3 мес
МО КЖ, баллы	74,4±1,6	75±1,7	76,6±1,4	75,43±1,8	68,36±1,5*#	72,23±1,2
Проба с 6-минутной ходьбой, м	227,06±1,5	225,06±3,5	221,8±2,5	226,73±3,5	238,26±2,5#	224,26±2,8

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

следовании было установлено позитивное влияние L-аргинина на жесткость сосудов у курильщиков, что также может быть расценено как антиатеросклеротический эффект препарата.

Одновременно с очевидным эндотелиопротекторным эффектом терапия Тивортином привела к уменьшению уровня агрегационной активности тромбоцитов (табл. 3) и улучшению реологических свойств крови (табл. 4), что объясняется как непосредственными антиагрегантными свойствами NO, так и косвенным стабилизирующим влиянием препарата на систему гемоваскулярного гомеостаза.

Эти данные согласуются с результатами целого ряда клинических и экспериментальных исследований, посвященных изучению данного вопроса.

Комплексное воздействие Тивортина на систему гемоваскулярного гомеостаза способствовало улучшению перфузии органов и тканей: увеличению объемной скорости кровотока – интегрального показателя микроциркуляции, свидетельствующего об увеличении количества эритроцитов, проходящих в единицу времени через единицу ткани. По результатам проведенного нами исследования этот показатель до лечения составлял $8,95 \pm 1,55$ ($p < 0,05$), после лечения $14,10 \pm 1,67$ ($p < 0,05$).

Об эффективном влиянии L-аргинина на периферический кровоток больных с ХСН свидетельствуют и результаты рандомизированного многоцентрового исследования, в котором установлено, что 6-недельное назначение препарата больным с ХСН способствовало значительному улучшению периферического кровотока и ФК пациентов [1]. В другом плацебо-контролируемом исследовании добавление к стандартной терапии L-аргинина способствовало улучшению функции почек у аналогичной категории больных [13].

Улучшение перфузии тканей на фоне приема Тивортина явилось предпосылкой к улучшению качества жизни обследованных пациентов, согласно результатам пробы 6-минутной ходьбы и МО КЖ больных с ХСН (табл. 5). Улучшение качества жизни после курсового лечения Тивортином наблюдали у 58% обследованных.

Учитывая, что L-аргинин является препаратом для курсового лечения, с целью обоснования периодичности его назначения нами было проведено повторное обследование па-

циентов, получавших препарат через 2 мес после окончания терапии (общий период наблюдения – 3 мес). Согласно полученным результатам по показателям, характеризующим функциональное состояние эндотелия, через 2 мес после окончания приема препарата наблюдался достаточно устойчивый остаточный эффект (см. табл. 1). Прирост объемной скорости кровотока после создания реактивной гиперемии значительно превышал уровень показателей в группе больных, получавших только базисную терапию, и был достоверно хуже при сравнении с данными, полученными сразу после окончания курса лечения (см. табл. 1).

Вместе с тем, влияние препарата на агрегационную активность тромбоцитов на данном этапе обследования был значительно менее выраженным, и хотя уровень спонтанной и индуцированной агрегации был ниже, чем в группе плацебо, данный результат не может быть расценен как устойчивый (см. табл. 3).

То же самое можно сказать и о показателе микроциркуляции, уровень которого уменьшился по сравнению с показателем на пике эффекта препарата, хотя и остался выше, чем в группе сравнения.

Представленные данные позволяют сделать вывод о том, что при назначении больным с ХСН пожилого возраста курсового лечения L-аргинином (Тивортином) целесообразно придерживаться следующей схемы: прием 4 г препарата в сутки в течение 1 мес–2 мес перерыв, затем повторный курс.

ВЫВОДЫ

1. Терапия L-аргинином приводит к достоверному улучшению функционального состояния эндотелия, снижению агрегационной активности тромбоцитов, увеличению объемной скорости кровотока в тканях.

2. Через 2 мес после прекращения введения препарата эндотелиопротекторный эффект препарата сохраняется, однако наблюдается уменьшение влияния на тромбоциты и объем периферического кровотока, что приводит к изменению качества жизни у 58% пациентов.

3. – При назначении больным с ХСН пожилого возраста курсового лечения L-аргинином (Тивортином) целесообразно придерживаться следующей схемы: прием 4 г препарата в сутки в течение 1 мес–2 мес перерыв, затем повторный курс.

Ефективність вживання L-аргінину в лікуванні хронічної серцевої недостатності у хворих з ішемічним боєм серця літнього віку В.Ю. Жаринова, Ж.С. Бутинец, Л.О. Павленко

Включення L-аргінину в стандартну терапію хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) позитивно впливає на перебіг захворювання, покращує функціональний стан ендотелію, сприяє зниженню агрегаційної активності тромбоцитів.

Виходячи з результатів даного дослідження, при призначенні хворих з ХСН старечого віку курсового лікування L-аргініном (Тивортином) доцільно дотримуватися наступної схеми: вживання 4 г препарату на добу протягом 1 міс–2 міс перерва, далі повторний курс.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, хронічна серцева недостатність, оксид азоту, L-аргінин, автоантитіла, агрегації на активність тромбоцитів, реологічні властивості крові.

Efficacy of L-arginine in the treatment of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease Seniors V.Y. Zharinova, J.S. Butinets, L.A. Pavlenko

The inclusion of L-arginine in the standard therapy for elderly patients with chronic heart failure (CHF) has a positive effect on the course of the disease, improves endothelial function, reduces platelet aggregation. Based on the results of this study, the appointment of patients with CHF elderly course of treatment with L-arginine (Tivortin) it is advisable to adhere to the following scheme: the reception of 4 g of the drug daily for 1-2 months break, then repeat the course.

Keywords: endothelial dysfunction, chronic heart failure, nitric oxide, L-arginine, autoantibodies, platelet aggregation, blood rheology.

Сведения об авторах

Жаринова Виктория Юрьевна – ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМНУ», 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67

Бутинец Жанна Степановна – ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМНУ», 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67, тел.: (097) 903-38-13. E-mail: butunec07@rambler.ru

Павленко Любовь Александровна – ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМНУ», 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабушкина А.В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией // Украинский медицинский часопис. – 2010. – № 1 (75) I-II. – С. 24–30
2. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Украинский медицинский часопис. – 2009. – № 6(74) XI – XII.
3. Беловол А.Н., Князькова И.И. Функция эндотелия: фокус на оксид азота // Здоров'я України. – 2012. – № 1 (21). – С. 50–51.
4. Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Такова Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – С. 198–204
5. Катеринчук И.П. Кардиальные эффекты аргинина и эффективность кардиоаргинина при сердечно-сосудистой патологии // Здоров'я України. – № 3–4. – С. 76.
6. Коноплева Л.Ф., Кушнир Л.В. Оценка эффективности применения L-аргинина при легочной артериальной гипертензии различного генеза // Укр. Мед. Часопис. – 2013 – № 1 (93). – С. 115–1191
7. Кремец К.Г. Эндотелиальная дисфункция и ее роль в патогенезе атеросклероза // Практическая ангиология. – 2009. – № 7 (26).
8. Крупаткин А.И., Сидорова В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 256 с.
9. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). – М.: Миклош, 2010. – 218 с.
10. Bednarz B1, Jaxa-Chamiec T, Maciejewski P, Szpajer M, Janik K, Gniot J, Kawka-Urbaneck T, Drozdowska D, Gessek J, Laskowski H. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. // Kardiol Pol. 62(5). 2005. P. 421–427.
11. Chin-Dusting J.P., Willems L., Kaye D.M. L-arginine transporters in cardiovascular disease: a novel therapeutic target // Pharmacology & Therapeutics Volume 116, Issue 3, 2007, P. 428–436.
12. Hoang, Hai H.; Padgham, Samuel V.; Meiningner, Cynthia J. L-arginine, tetrahydrobiopterin, nitric oxide and diabetes Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care: January 2013 – Volume 16 – Issue 1 – P. 76–82
13. Ingrid H.C. Vos, Ton J. Rabelinc, Bert Dorland, Remko Loos, Ben Van Middellaar, Hermann-Josef Grone and Jaap A.Joles L-Arginine Supplementation Improves Function and Reduces Inflammation in Renal Allografts // J Am Soc Nephrol February 1, 2001 vol. 12 №2 2 P. 361–367
14. Monica Mollicca The Arginine Paradox – find out if arginine based NO boosters really work for you. – 2012.
15. Rochette L, Lorin J, Zeller M, Guillard JC, Lorgis L, Cottin Y, Vergely C. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: Possible therapeutic targets? // Pharmacol Ther. 2013. – P. 239–257.
16. Margaritis Marios, Channon Keith M., and Antoniadou-Chantalambos. Statins as Regulators of Redox State in the Vascular Endothelium: Beyond Lipid Lowering // Antioxidants & Redox Signaling. 2014. – Vol. 20 Issue 8. – P. 1198–1214.
17. Roe N.D, Ren J. Nitric oxide synthesis uncoupling: a therapeutic target in cardiovascular diseases. // Vascuol Pharmacol. – 2012 Nov-Dec 57(5-6):168-72. doi: 10.1016/j.vph.2012.02.004.
18. Schulze F, Glos S, Petruschka D, Altenburg C, Maas R, Benndorf R, Schwedhelm E, Beil U, Buger RH. //L-Arginine enhances the triglyceride-lowering effect of simvastatin in patients with elevated plasma triglycerides. Nutrition Research Volume 29, Issue 5. – 2009. – P. 291–297.
19. Vitecek J., Lojek A., Valacchi G., Kubala L. (2012). Arginine-based inhibitors of nitric oxide synthase: therapeutic potential and challenges. Mediators Inflamm. 2012, 318–347.
20. Williams G., Shi-Wen X., Abraham D., Selvakumar S., Baker D.M., Tsui J.C. Nitric oxide manipulation: a therapeutic target for peripheral arterial disease? Cardiol. Res. Pract. 2012, 656–747/
21. Yan J., Tie G., Messina L.M. Tetrahydrobiopterin, L-arginine and vitamin C acts synergistically to decrease oxidative stress, increase nitric oxide and improve blood flow after induction of hindlimb ischemia in the rat. Mol Med 18. – 2012. – P. 676–684.

ТИВОРТІН®

Незамінний донатор оксиду азоту



У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

- підвищенню толерантності до фізичного навантаження¹⁻²;
- зниженню добового використання нітрогліцерину²;
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліцеридів у порівнянні із плацебо+статини³;
- нівелюванню побічної дії β-адреноблокаторів – ерекtilьної дисфункції.



www.tivortin.com

1. Коноплевал.Ф., L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжают // Therapia.-2010.-№10.-С. 64-68
2. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тивортін аспартат 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 аспартат (1г/5мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

Інформація про лікарські препарати Тивортін® та Тивортін® аспартат. Тивортін® р-н. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду), Тивортін® аспартат. 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, давальна 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 преєклампсія, метаболічний алкалоз, гіпоксичні та астеничні 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, астеничних 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® аспартат. Розчин для перорального застосування. Застосовується внутрішньо, приймають під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, стані після перенесеного гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 міря 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 астеничних станах, імунорекції при зникненні функції виловчої 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 жагу, флейбіт в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України №04/994/01/01 від 18.08.2009 р., №04/094/01/01 від 13.09.2013 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та зважитися з застереженнями. Звертати у необхідному для дітей місці.

ЮРІЯ·ФАРМ

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

