

# ТИВОРТИН®

# Незамінний донатор оксиду азоту



## Захист міокарда під час епізодів ішемії<sup>1</sup> Підвищення ефективності комплексної терапії ІХС:

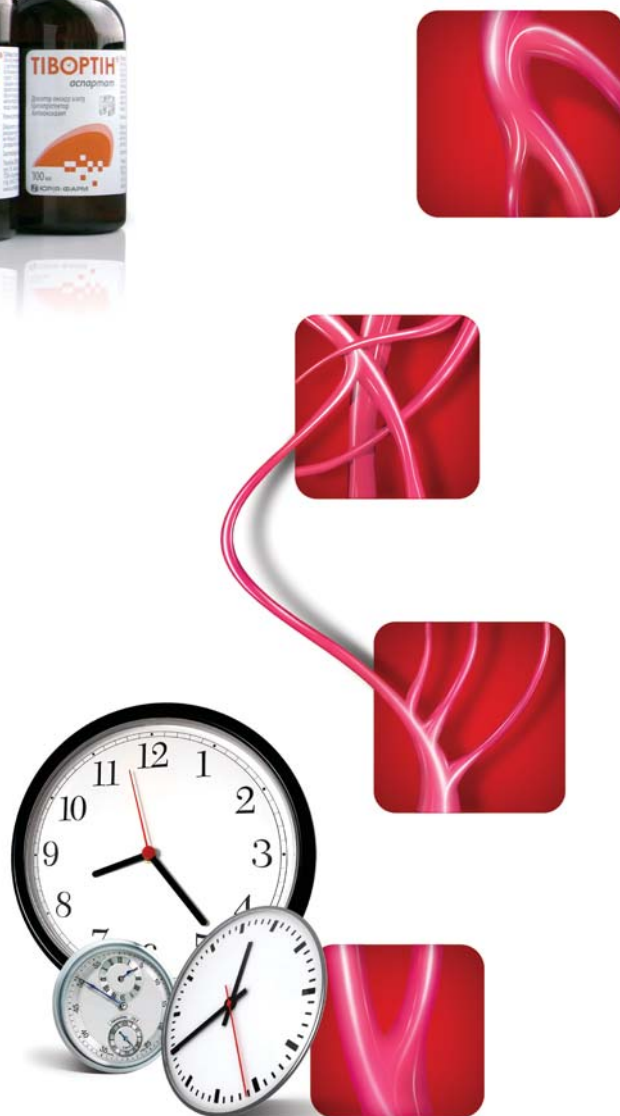
- підвищення толерантності до фізичного навантаження<sup>2-3</sup>;
- зниження добового використання нітрогліцерину<sup>3</sup>;
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліцеридів у порівнянні із плацебо+статина<sup>4</sup>;
- нівелювання побічної дії бета-адреноблокаторів — еректильної дисфункції.

1. Colagrande L, Formica F, Porta F, Martino A, Sangalli F, Avalli L, Paolini G. Уменьшение высвобождения цитокинов и повреждения миокарда у пациентов, которым выполняли аортокоронарное шунтирование, благодаря добавлению L-аргинина в кардиоплегический раствор // Therapia. – 2011. – № 9. – С. 83–88.  
2. Коноплева Л.Ф., L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются // Therapia. – 2010. – № 10. – С. 64–68.  
3. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тивортін аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Український медичний часопис. – 2009. – 5.  
4. F. Schulze и соавт., 2009. Nutrition Research. 2009 May; 29(5):291–7.

Рестраційне 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



### 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.



# Эффекты пероральной дополнительной терапии L-аргинином в лечении легочной гипертензии вследствие легочной эмболии: клинический случай<sup>1</sup>

H. Ogata\*, T. Takanashi\*, K. Ishikawa\*\*, T. Ishibashi\*\*, Y. Maruyama\*\*, M. Watanabe†, K. Edo\*

## Резюме

Мы апробировали L-аргинин в лечении легочной гипертензии вследствие легочной эмболии. Уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) плазмы крови обратно коррелировал с концентрацией L-аргинина в плазме крови. После перорального дополнительного применения L-аргинина отмечено улучшение всех параметров: жалоб пациента (одышка и общая слабость), статуса в отношении застойной сердечной недостаточности, а также способности переносить физическую нагрузку. L-аргинин может быть эффективным в лечении легочной гипертензии вследствие легочной эмболии.

## Вступление

Легочная гипертензия вследствие легочной эмболии является угрожающим жизни заболеванием. L-аргинин — физиологический предшественник оксида азота (NO) [1–4], важный медиатор вазодилатации и угнетения агрегации тромбоцитов. Имеются сообщения о том, что L-аргинин эффективен в ведении пациентов с первичной легочной гипертензией (ПЛГ) [5–7]. При ПЛГ уровень МНУП плазмы крови повышается пропорционально степени правожелудочковой дисфункции [8, 9].

## Цель

Изучение вопроса, является ли назначение L-аргинина эффективным у пациентов с легочной гипертензией вследствие легочной эмболии.

## Клинический случай

Женщина 52 года предъявляла основные жалобы на одышку и общую слабость, которые возникли впервые 7 мес назад. При поступлении по данным рентгеновского снимка органов грудной клетки кардиоторакальный индекс 57,7%. По данным доплерографической эхокардиографии обнаружили увеличение полости правого предсердия и правого желудочка сердца в сочетании с повышением легочного артериального давления (АД) (градиент давления, определенный по трикуспидальной регургитации, составил 68,7 мм рт. ст.). Анализ газового состава артериальной крови показал  $PO_2$  на уровне 59,3 мм рт. ст., а  $PCO_2$  на уровне 31,2 мм рт. ст. (комнатный воздух). При катетеризации полостей сердца выявили легочную артериальную гипертензию (средняя величина легочного АД

47 мм рт. ст., конечно-диастолическое давление левого желудочка сердца 8 мм рт. ст., минутный объем сердца 3,93 л/мин). По данным эхокардиографии и катетеризации полостей сердца ишемическая болезнь сердца, поражения клапанов сердца и кардиомиопатия были исключены. У пациентки в анамнезе имел место тромбоз глубоких вен нижних конечностей, а уровни D-димера и продуктов деградации фибриногена находились в пределах нормы. В связи с этим у пациентки была диагностирована хроническая легочная гипертензия вследствие легочной эмболии. Данные лабораторных методов исследования при поступлении представлены в табл. 1. Пациентка дала письменное информированное согласие на отслеживание ее лабораторных и клинических данных.

Больной назначили варфарин, кандесартан цилексетил (антагонист рецепторов 1-го типа ангиотензина II), блокатор кальциевых каналов, нитрат, продолжительные инфузии гепарина, а также  $O_2$  назально 3 л/мин (табл. 2). Тем не менее ее симптомы и основные показатели жизнедеятельности не улучшались. Спустя 5 сут после поступления была назначена терапия L-аргинином с начальной дозы 3 г/сут с последующей титрацией и повышением на 3 г/сут каждые 5 дней.

Когда доза L-аргинина была повышена до 12 г/сут, симптомы и лабораторные данные пациентки значительно улучшились,  $PO_2$  достигло уровня 91,3 мм рт. ст., а уровень МНУП в плазме крови снизился с 77 пг/мл до 40,5 пг/мл (рисунок). Более того, когда доза L-аргинина достигла 15 г/сут, дистанция при пробе с 6-минутной ходьбой по ровной поверхности без остановки у пациентки возросла с 50 до 320 м. Градиент давления снизился до 56,5 мм рт. ст.

<sup>1</sup> Перепечатано из Fukushima J. Med. Sci., 2010, v. 56, № 2, p. 135–138. Ogata H., Takanashi T., Ishikawa K., et al. Effects of oral supplementation of L-arginine in the treatment of pulmonary hypertension secondary to pulmonary embolism: a case report. Переводные статьи, публикуемые в журнале «Therapia. Український медичний вісник», отражают взгляды авторов и необязательно представляют взгляды редакции.

\* Pharmacy Fukushima Medical University Hospital, Fukushima, Japan.

\*\* First Department of Internal Medicine, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan.

† Teikyo University Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sagami, Japan.

**Таблица 1.** Лабораторные данные при поступлении

1. Периферическая кровь		3. Биохимия крови	
Количество лейкоцитов, тыс./мкл	8,1	Общий билирубин, мг/дл	1,1 Na, мЭкв/л 141
Количество эритроцитов, ·10 <sup>4</sup> /мкл	649	АСТ, МЕ/л	27 K, мЭкв/л 4,1
Уровень гемоглобина, г/дл	19,5	АЛТ, МЕ/л	31 Cl, мЭкв/л 106
Количество тромбоцитов, ·10 <sup>4</sup> /мкл	58,8	ЛДГ, МЕ/л	265 Ca, мг/дл 9,1
2. Белки сыворотки крови		ЩФ, МЕ/л	197 Неорганические фосфаты, мг/дл 3,7
Общий белок, г/дл	7,6	Остаточный азот мочевины, мг/дл	14,0 Fe, мкг/дл 191
Альбумин, г/дл	4,5	Креатинин, мг/дл	0,8 Общий ХС, мг/дл 218
		Мочевая кислота, мг/дл	8,3 Триглицериды, мг/дл 101
			ХС ЛПВП, мг/дл 42
		D-димер, мкг/мл	0,5 Уровень глюкозы крови натощак, мг/дл 88
		ПРФ, мкг/мл	2,5

АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЩФ — щелочная фосфатаза, ПРФ — продукты деградации фибриногена, ХС — холестерол, ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

**Таблица 2.** Медикаментозная терапия до и в течение перорального применения L-аргинина

Препарат	Доза
Натрия варфарин	2 мг/сут
Кандесартан цилексетил (антагонист рецепторов I типа ангиотензина II)	8 мг/сут
Амлодипин (блокатор кальциевых каналов)	5 мг/сут
Никорандил (нитрат)	20 мг/сут
Фамотидин (H <sub>2</sub> блокатор гистамина)	20 мг/сут
Натрия гепарин (продолжительная внутривенная инфузия)	5 тыс. ЕД/сут
Кислород (назально)	3 л/мин

Лечение не меняли до и в течение назначения L-аргинина.

Показатели гемодинамики до и в течение периода перорального применения L-аргинина представлены в табл. 3. Частота сердечных сокращений и системное АД после начала применения L-аргинина существенно не изменились.

Когда суточная доза L-аргинина была повышена до 15 г, приверженность пациентки к лечению временно снизилась. Это может объяснить, почему концентрация L-аргинина в плазме крови временно снизилась до 96,5 нмоль/мл, а уровень МНУП повысился до 54,3 пг/мл. В течение применения L-аргинина перорально его плазменный уровень прямо коррелировал с  $PO_2$  и обратно

коррелировал с уровнем МНУП плазмы крови, хотя уровень предсердного натрийуретического пептида (ПНУП) плазмы крови практически не менялся (см. рисунок). В связи с существенным улучшением состояния и повышением приверженности пациентки к применению L-аргинина она была выписана из лечебного учреждения спустя около 1 мес после начала терапии L-аргинином.

Выявлен эритроцитоз вследствие хронической гипоксии. Данные о дисфункции печени или почек отсутствуют.

### Дискуссия

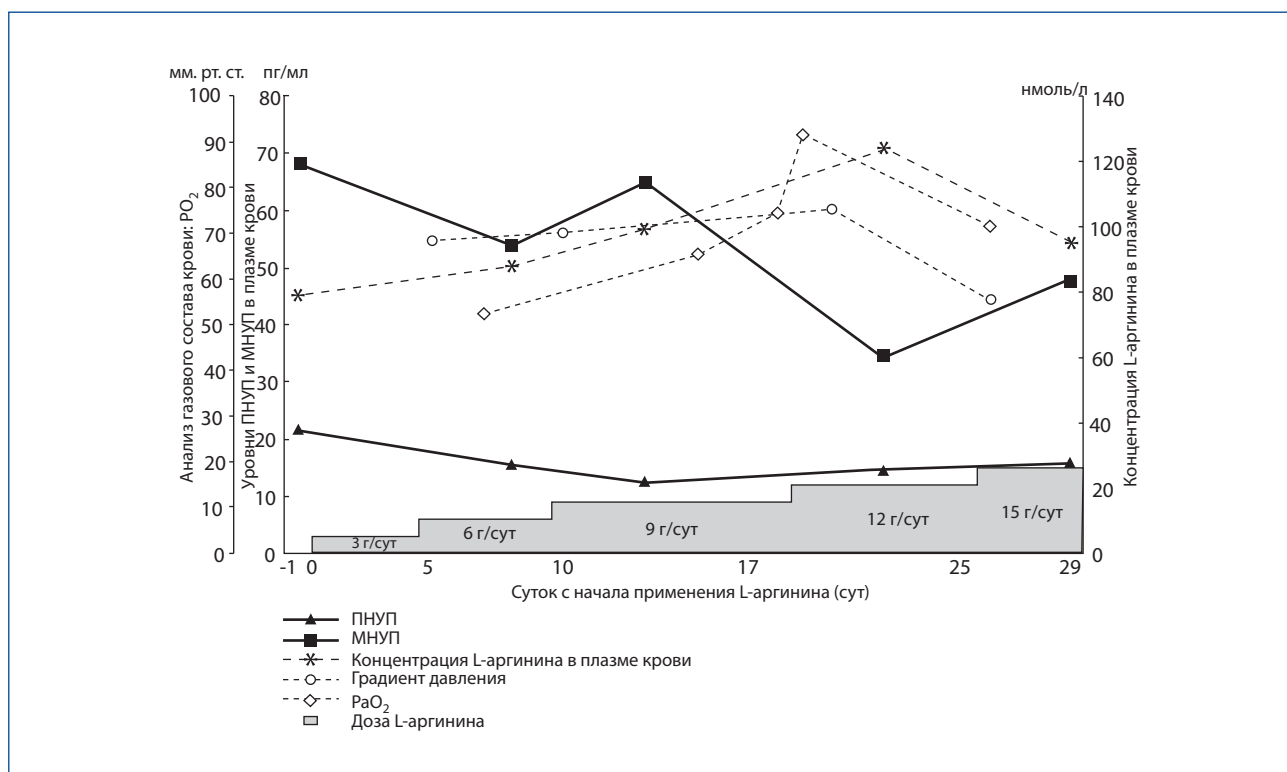
Продолжительная внутривенная инфузия простациклина является эффективной в снижении легочного АД [8–11], но она заметно ухудшает качество жизни пациента. Кроме того, назначение простациклина при лечении легочной гипертензии вследствие легочной эмболии не покрывает государственная система страхования Японии. В представленном случае симптомы, способность пациентки переносить физическую нагрузку, легочное АД, а также уровень МНУП плазмы крови существенно улучшались после перорального применения L-аргинина в течение 1 мес. Кроме того, уровни D-димера и продуктов распада фибриногена были нормальными при поступлении, и это позволило предположить, что улучшение состояния пациентки не было связано с изменениями в фибринолитической системе.

N. Nagaya et al. сообщали о благоприятных эффектах кратковременного перорального применения L-аргинина на показатели гемодинамики и способность

**Таблица 3.** Параметры гемодинамики исходно и в течение перорального применения L-аргинина

Показатель	Исходно	После начала перорального применения L-аргинина, сут				
		3	9	15	21	28
ЧСС (уд. в мин)	81	72	82	72	67	66
Системное АД, мм рт. ст.	104/74	118/78	107/72	90/62	104/68	100/70

ЧСС — частота сердечных сокращений.



**Рисунок.** Изменения плазменных уровней ПНУП и МНУП в течение терапии L-аргинином.

Концентрация L-аргинина в плазме крови прямо коррелирует с PO<sub>2</sub> и обратно коррелирует с уровнем МНУП плазмы крови, хотя плазменный уровень ПНУП не продемонстрировал значительных изменений.

переносить физическую нагрузку у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. В это исследование вошли 7 пациентов с легочной гипертензией вследствие легочной эмболии [10].

Легочная артериальная гипертензия и хроническая тромбоемболическая легочная гипертензия имеют общие особенности легочного ремоделирования, и оба эти состояния могут быть ассоциированы с легочной эндотелиальной дисфункцией [6].

NO продуцируется под действием трех изоформ NO-синтазы (nitric oxide synthase — NOS): нейрональной (neuronal NOS — nNOS), индуцибельной (inducible NOS — iNOS) и эндотелиальной (endothelial NOS — eNOS), причем все три изоформы представлены в легких. В некоторых клинических исследованиях легочную артериальную гипертензию ассоциируют со сниженными уровнями eNOS в легких, потенциально приводящими к снижению синтеза NO [4]. Поскольку L-аргинин является субстратом NOS при формировании NO, применение L-аргинина может повысить синтез NO [1]. Вазодилаторные эффекты NO могут снизить легочное АД и постнагрузку на правый желудочек сердца. Это может объяснять обратную корреляцию между концентрацией L-аргинина и уровнем МНУП в плазме крови, отмеченную в данном случае. Плазменный уровень МНУП может быть полезным показателем оценки эффективности лечения L-аргинином у пациентов с легочной гипертензией [12]. Таким образом, дополнительная пероральная терапия L-аргинином может быть эффективной в лечении не только ПЛГ, но и легочной гипертензии вследствие легочной эмболии.

#### Литература

1. Stefanie M. Bode-Böger, Rainer H. Böger, Andrea Galland, Dimitrios Tsikas, Jürgen C. Frölich. L-arginine-induced vasodilation in healthy humans: pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. *Br J Clin Pharmacol*, 46: 489-497, 1998.
2. Oranee Tangphao, Matthias Grossmann, Stephan Chalon, Brian B. Hoffman, Terrence F. Blaschke. Pharmacokinetics of intravenous and oral L-arginine in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 47: 261-266, 1999.
3. Salvador M, Annie H. The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. *N Engl J Med*, 329: 2002-2012, 1993.
4. Carlos Alan Dias-Junior, Stefany Bruno de Assis Cau, José Eduardo Tanus-Santos. Role of nitric oxide in the control of the pulmonary circulation: physiological, pathophysiological, and therapeutic implications. *J Bras Pneumol*, 34: 412-419, 2008.
5. Sanjay M, Duncan JS, David L, Robert DL. Short-term Pulmonary Vasodilation With L-Arginine in Pulmonary Hypertension. *Circulation*, 92: 1539-1545, 1995.
6. Eric A.G. Demoncheaux, Tim W. Higenbottam, David G. Kiely, Ju-Ming Wong, Simon Wharton, Richard Varcoe, Tom Siddons, Alan C. Spivey, Keith Hall, Andy P. Gize. Decreased Whole Body Endogenous Nitric Oxide Production in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *J Vasc Res*, 42: 133-136, 2005.
7. Rashid A, Lehrman S, Romano P, Frishman W, Dobkin J, Reichel J. Primary pulmonary hypertension. *Heart Dis*, 2: 422-430, 2000.
8. Wakaumi M, Shiga T, Nozaki K, Fujii K, Shimaya K, Ishizuka N, Matsuda N, Kasanuki H. Plasma brain natriuretic peptide as a parameter to assess efficacy of continuous infusion prostacyclin (epopostenol) to treat severe primary pulmonary hypertension. *Heart Vessels*, 15: 144-146, 2000.
9. Hiroyuki Okumura, Noritoshi Nagaya, Shingo Kyotani, Fumio Sakamaki, Norifumi Nakanishi, Shinya Fukuhara, Chikao Yutani. Effects of Continuous IV Prostacyclin in a Patient With Pulmonary Venous-occlusive Disease. *Chest*, 122: 1096-1098, 2002.
10. Nagaya N, Uematsu M, Oya H, Sato N, Sakamaki F, Kyotani S, Ueno K, Nakanishi N, Yamagishi M, Miyatake K. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 163: 887-891, 2001.
11. Sat Sharma. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*, 124: 8-11, 2003.
12. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation*, 102: 865-870, 2000.