ТІВОРТІН® Незамінний донатор **оксиду азоту**

У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

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

www.tivortin.com

1. Коноплева Л.Ф. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются // Therapia. - 2010. - №10. - С. 64-68
2. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Український медичний часопис. - 2009. - 5.
3. Schulze F. 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 (1 г/5 мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

Інформація про лікарські препарати Тівортін® та Тівортін® аспартат. **Тівортін® р-н. Склад:** 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). **Тівортін® 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, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легенів, 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 плода і прееклампсія, метаболічний алкалоз, гіпоксичні та астенічні стани. **Протипоказання.** Гіперчутливість 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, гіпоксії, 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® аспартат. 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, станах після перенесених 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, 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 астенічних станах, імунокорекції при зниженні функції вилочкової 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 №UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р., №UA/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

REGISTERED COMPANY ISO 9001: 2009

GOOD MANUFACTURING PRACTICE GMP

Эндотелийзависимые механизмы аритмогенеза при ИБС: роль дефицита L-аргинина

По материалам VII Научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины (18-19 мая, г. Киев)

Существование связи между функциональным состоянием сосудистого эндотелия и риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с заболеваниями периферических и коронарных сосудов уже является не гипотезой, а четко обозначенной проблемой, и поиск путей ее решения ведется очень активно.

Эндотелийзависимые механизмы аритмогенеза при ишемической болезни сердца (ИБС) и пути влияния на них стали темой доклада **научного куратора кардиологического отделения ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Виктории Юрьевны Жариновой.**

Нарушения сердечного ритма – одни из наиболее частых последствий патологических процессов, происходящих на фоне многих сердечно-сосудистых заболеваний. Данные последних лет подтверждают, что выраженная эндотелиальная дисфункция может дополнительно влиять на риск развития аритмий и снижать эффективность антиаритмической терапии. Данные европейских и американских исследований показывают, что степень выраженности эндотелиальной дисфункции прямо коррелирует с частотой развития желудочковых нарушений ритма у больных ИБС и риском возникновения повторных пароксизмов фибрилляции предсердий.

Профессор В.Ю. Жаринова рассмотрела основные механизмы аритмогенеза при ИБС, к которым относятся: 1) нарушение проведения импульса между кардиомиоцитами; 2) нарушение локальной симпатической иннервации миокарда; 3) изменение морфологии миокарда.

Ключевым звеном в патогенезе эндотелиальной дисфункции является ухудшение NO-синтезирующей функции эндотелия сосудов, при этом большое значение имеют дефицит донатора NO – аминокислоты L-аргинина и функциональное состояние фермента, под влиянием которого происходит образование NO из L-аргинина, – эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) (рис. 1). Клиническое значение eNOS велико: этот фермент играет важную роль в ишемическом прекондиционировании, способствует предупреждению реперфузионных повреждений миокарда, уменьшает зону его повреждения при остром инфаркте, улучшает кровоснабжение и уменьшает выраженность ремоделирования миокарда при гипертонической болезни, препятствует апоптозу кардиомиоцитов при хронической сердечной недостаточности. Таким образом, eNOS уменьшает потенциальную зону аритмогенного субстрата, который образуется при ИБС.

Патологические процессы, развивающиеся на фоне течения ИБС, неблагоприятно сказываются на функционировании eNOS, приводя к разрушению фермента и запуску патофизиологического каскада, который помимо процессов липидной пероксидации и клеточного апоптоза включает механизм активации матриксных металлопротеиназ. Это, в свою очередь, приводит к разрушению фермента connexin-43, нарушению взаимодействия эндотелия с кардиомиоцитами и, как следствие, нарушению проведения импульса между кардиомиоцитами. Конечным звеном этой патогенетической цепи являются нарушения сердечного ритма.

При рассмотрении механизмов активации симпатоадреналовой системы и роли этого фактора в аритмогенезе следует уделить внимание состоянию локальной симпатической регуляции миокарда, которая осуществляется бета-адренорецепторами и симпатическими нейронами в миокарде. Количество симпатических нейронов регулируется фактором роста нервов (ФРН), а увеличение выработки ФРН стимулируется биологически активным пептидом эндотелином-1, который считается одним из маркеров эндотелиальной дисфункции. Повышение уровня ФРН в лабораторных условиях приводит к уменьшению чувствительности бета-адренорецепторов и избыточному разрастанию в миокарде симпатических нейронов, то есть к формированию аритмогенного субстрата (The Journal of Physiology, 2004 Sep; vol. 512: 779-791). Кроме того, ФРН обладает самостоятельным проаритмогенным эффектом, поскольку способствует увеличению продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов. В экспериментальном исследовании показана прямая связь между уровнем ФРН и частотой желудочковых тахикардий в постинфарктном периоде (Ji-Min Cao et al., 1999). Таким образом, эндотелиальная дисфункция, влияя на уровень ФРН, приводит к нарушению локальной симпатической иннервации миокарда и увеличению риска развития жизнеугрожающих аритмий.

Что касается третьего механизма аритмогенеза при ИБС – изменений морфологии миокарда, то следует понимать, что при значительных нарушениях функции и структуры эндотелия происходит резкая активизация ренин-ангиотензиновой системы, и одними из многочисленных неблагоприятных последствий этого являются ремоделирование сердца, формирование гипертрофии миокарда и стимуляция образования фиброзной ткани, которая служит морфологическим субстратом аритмий.

С учетом вышеизложенного очевидным является наличие прямой связи между эндотелиальной дисфункцией и увеличением риска развития нарушений ритма сердца при ИБС. Патогенетическим подходом к коррекции нарушения функции эндотелия сосудов является восполнение дефицита донатора NO – L-аргинина. Показано, что терапия L-аргинином приводит к снижению уровня аутоантител к eNOS у пожилых пациентов с ИБС (рис. 2), что нормализует функционирование этого фермента. Как следствие, уменьшается количество коллагеновых волокон и фибробластов в гипертрофированном миокарде, снижается уровень маркеров воспаления и ФРН. Клинически эти эффекты реализуются в уменьшение частоты развития желудочковых и суправентрикулярных аритмий (рис. 3).

Необходимо отметить еще один важный эффект терапии L-аргинином: помимо непосредственного влияния на механизмы аритмогенеза, он обеспечивает опосредованное влияние на риск развития аритмий вследствие увеличения эффективности базисной терапии ИБС – статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (рис. 4). Известно, что базисная терапия ИБС улучшает эндотелиальную функцию посредством влияния на eNOS, а также может обеспечивать антиаритмические эффекты. Однако на фоне длительного приема стандартных препаратов для лечения ИБС могут наблюдаться разрушение eNOS, нарушение структуры и функции сосудистого эндотелия и снижение эффекта проводимой терапии. В таких случаях добавление L-аргинина к стандартной терапии ИБС следует рассматривать как патогенетический подход, позволяющий устранить дефицит субстрата NO, возобновить способность сосудистого эндотелия к синтезу NO, восстановить экспрессию и улучшить функциональное состояние eNOS. Таким образом, L-аргинин потенцирует эндотелийпротекторный и антиишемический эффекты базисной терапии ИБС. Об этом, в частности, свидетельствуют данные исследования, в котором добавление к статинотерапии L-аргинина приводило к восстановлению эндотелийзависимой вазодилатации (рис. 4). В другом исследовании такой подход способствовал улучшению переносимости физической нагрузки у пациентов со стабильной стенокардией, что было подтверждено результатами велоэргометрии (The American J. of Cardiology, 1997 Aug 1; vol. 80).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о целесообразности применения L-аргинина в комплексной терапии пациентов с нарушениями сердечного ритма, развившимися на фоне течения ИБС. Есть все основания рассчитывать, что такой подход будет способствовать не только повышению качества жизни больных, но и, возможно, увеличению продолжительности их жизни, учитывая потенцирование эффектов базисной жизнеспасающей терапии и снижение риска развития жизнеопасных аритмий.

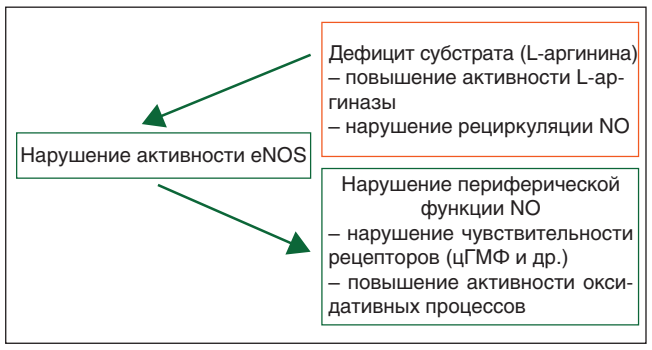

Рис. 1. Механизмы эндотелиальной дисфункции, обусловленной дефицитом NO

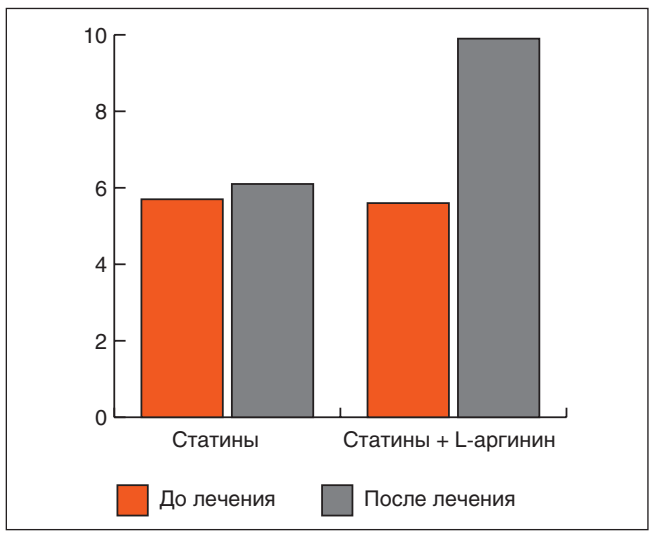

Рис. 4. Уровень эндотелийзависимой вазодилатации на фоне приема статинов и статинов + L-аргинина

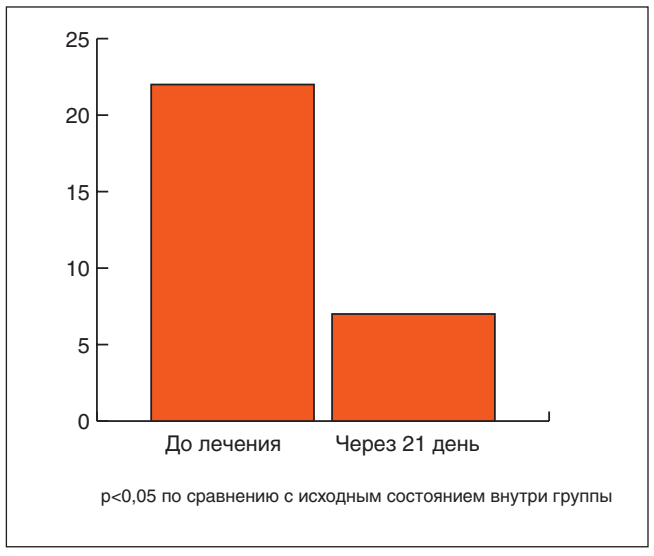

Рис. 2. Влияние L-аргинина на уровень аутоантител к eNOS у больных ИБС пожилого возраста

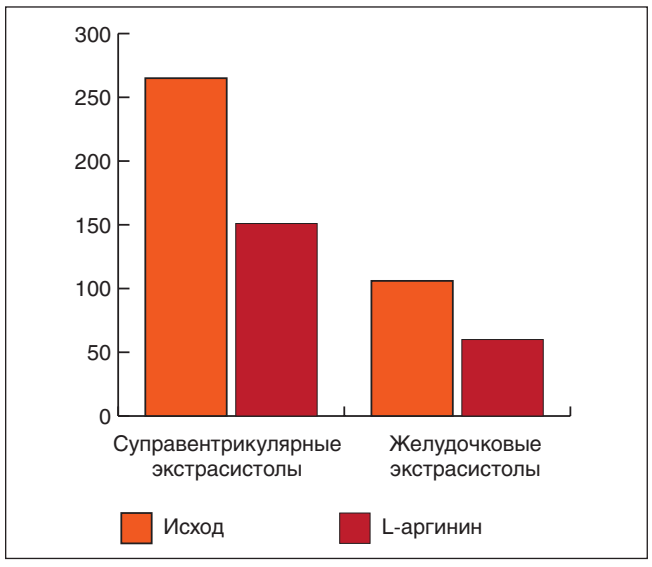

Рис. 3. Влияние L-аргинина на количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол

Подготовила ***Наталья Очеретяная***