

Тівомакс -Дарниця

АРГІНІНУ
ГІДРОХЛОРИД



Якість підтверджена
сертифікатом GMP

L-АРГІНІН для ЗМІЦНЕННЯ Й ОНОВЛЕННЯ СУДИН!

- ◆ відновлює функцію ендотелію¹
- ◆ запобігає утворенню атеросклеротичних бляшок¹
- ◆ сучасна технологія виробництва забезпечує високий профіль безпеки інфузійного розчину^{1,2,*}



*при виготовленні колапсуючого поліпропіленового флакону застосовується сучасна технологія BSF1,2
ІХС – ішемічна хвороба серця, ХСН – хронічна серцева недостатність, АГ – артеріальна гіпертензія

ТІВОМАКС-ДАРНИЦЯ (TIVOMAX-DARNITSA). Розчин для інфузій. 1 мл розчину містить аргініну гідрохлориду – 42 мг

Показання. Атеросклероз судин серця, головного мозку, периферичних судин. Діабетична ангіопатія. ІХС. Стани після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу. ХСН. АГ. Гіперхолестеринемія. Хронічні обструктивні захворювання легень. Інтерстиціальна пневмонія. Ідіопатична легенева гіпертензія. Хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Гіпоксичні стани. Гострі та хронічні гепатити різної етіології. Астенічні стани в процесі реконвалесценції. Затримка розвитку плода. Преєклампсія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Алергічні реакції в анамнезі. Тяжкі порушення функції нирок, гіпохлоремічний ацидоз. Застосування калійзберігаючих діуретиків, спіронолактону. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно. Добова доза препарату – 100 мл розчину. Дозу препарату можна збільшити до 200 мл на добу. Для дітей до 12 років доза препарату становить 5-10 мл на 1 кг маси тіла на добу. Препарат застосовують дітям віком від 3 років. **Побічні реакції.** Гіпертермія, відчуття жару, ломота в тілі, біль у суглобах, сухість у роті, нудота, коливання артеріального тиску, головний біль. Зміни в місці введення: гіперемія, свербіж, блідість шкіри, аж до ціанозу та інші. **Упаковка.** По 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці; по 100 мл у флаконах. **Категорія відпуску.** За рецептом.

ІНФОРМАЦІЯ ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тівомакс-Дарниця. Р. П. МОЗ України № UA/13827/01/01. Наказ МОЗ України № 616 від 03.09.2014.

1. Березин А.Е. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку кардіоваскулярних захворювань: перспективи фармакологічної корекції донаторами оксида азота. – Укр. Мед. Часопис, 2015, 10 серпня (електронна публікація); www.umj.com.ua. 2. Чурсина Т.Я. і др. Самая могущественная аминокислота кардиологии: реалии и перспективы использования L-аргинина для регуляции микроциркуляторного кровотока. – Therapia, № 5 (109) 2016.

UA.TIW.16.08.01

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

Роль L-аргініну у функціонуванні ендотелію, кардіо- та вазопротекції

Ендотелій, одношаровий плоский епітелій, вистилає внутрішню поверхню кровонесних та лімфатичних судин, а також порожнини серця. На сьогодні ендотелій вважається «розумним» бар'єром між судиною та її оточенням, а також основним регулятором циркуляції як у мікро-, так і в макросудинах.

Вплив ендотелію на кровообіг опосередковується його паракринною й автокринною та ендокринною відповіддю на різноманітні механічні та хімічні подразники (Barthelmes J. et al., 2017; Федін А.І. і соавт., 2015). Крім контролю тону судин та загального васкулярного гомеостазу, ендотелій бере участь у регуляції проліферації гладком'язових клітин, а отже, ремоделювання судинної системи, діapedезу лейкоцитів, місцевого запалення, тромбозу та тромболізу (Vanhouette P.M. et al., 2009; Sudano I. et al., 2006; Speer T. et al., 2013; Mudau M. et al., 2012).

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) – це порушення та втрата функцій ендотелію, пов'язана переважно з нестачею оксиду азоту (NO). ЕД призводить до вазоконстрикції, посиленої проліферації м'язових клітин, розриву атеросклеротичних бляшок, адгезії та агрегації клітин крові, внаслідок чого виникають тромбози. При ЕД порушуються паракринні взаємодії між клітинами ендотелію та кардіоміоцитами, опосередковані NO, фактором росту ендотелію судин та нейрегуліном-1, що надалі призводить до зростання загального периферичного опору судин, збільшення постнавантаження та виникнення артеріальної гіпертензії (Wan A., Rodrigues B., 2016; Hahn V.S. et al., 2014; Versari D. et al., 2009; Barthelmes J. et al., 2017). ЕД є медіатором розвитку атеросклерозу і виникає задовго до того, як з'являються перші атеросклеротичні бляшки. Можна сказати, що ЕД виступає патогенетичною основою хронічної серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця (ІХС), легеневої гіпертензії, преекламсії тощо (Bonetti P.O. et al., 2003; Barthelmes J. et al., 2017; Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н., 2004).

Центральну роль у розладах функції ендотелію та виникненні т. зв. оксидативно-нітрозативного стресу відіграють розлади метаболізму NO. Оксид азоту є основною молекулою-медіатором роботи ендотелію, зниження його концентрації призводить до ушкодження ДНК клітин, посиленої пероксидації ліпідів, апоптозу кардіоміоцитів, а згодом – до зниження скоротливості серцевого м'яза, що проявляється недостатністю кровообігу (Toya T. et al., 2014; Hammond J., Balligand J., 2012; Finkelman B.S. et al., 2017).

Раціональне харчування, зміна способу життя та застосування кардіопротекторних засобів здатні зменшити інтенсивність ЕД (Barthelmes J. et al., 2017). Методи корекції ЕД можна розподілити на дві основні групи: усунення агресивних факторів (дисліпідемія, гіперглікемія, інсулінорезистентність, куріння та малорухомий спосіб життя), а також нормалізація синтезу ендотеліального NO (Федін А.І. і соавт., 2015). Для вирішення цих завдань у клінічній практиці застосовуються різноманітні фармакотерапевтичні препарати, у т. ч. L-аргінін – субстрат ендотеліального NO-синтази (Creager M.A. et al., 1992).

L-аргінін – це умовно незамінна амінокислота, донатор NO. У зв'язку з цією функцією L-аргінін здатен реалізувати антигіпоксичний, мембраностабілізуючий, цитопротекторний, антиоксидантний та дезінтоксикаційний ефекти. Доведено, що препарати L-аргініну дозволяють відновити біодоступність NO, що, у свою чергу, знижує оксидативний стрес, зменшує вираженість запалення та фіброзу, запобігає апоптозу та покращує функцію нирок (Declèves A.-E. et al., 2016; Jadot I. et al., 2017). Крім безпосереднього збільшення продукції NO, L-аргінін характеризується непрямыми ефектами, які також сприяють підвищенню синтезу NO, – антиоксидантною дією та стимуляцією продукції інсуліну і вивільнення гістаміну, що створює умови для адекватного синтезу NO (Товажнянская Е.Л., 2016).

Позаклітинний L-аргінін швидко захоплюється ендотеліоцитами для синтезу NO (Boger R.H., 2007). Різні концентрації цієї амінокислоти характеризуються різними фізіологічними ефектами та механізмами дії: за умов низького вмісту в плазмі L-аргінін вибірково покращує функцію ендотелію, у разі середнього – здійснює пряму вазодилатацію шляхом стимуляції секреції інсуліну та соматотропіну, а при високій концентрації викликає неспецифічну вазодилатацію (Yi J. et al., 2009; Бабушкіна А.В., 2009). Низький рівень аргініну асоціюється з більшою інтенсивністю дисфункції міокарда в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (Tang W.H. et al., 2013).

Препарати аргініну були випробувані в значній кількості клінічних досліджень за участю хворих з різноманітними

патологічними станами, що супроводжуються ЕД. Зокрема, подвійне сліпе перехресне дослідження В. Bednarz та співавт. (2000) за участю пацієнтів зі стабільною ІХС показало, що навіть короткотривале застосування L-аргініну (3 дні) призводить до збільшення толерантності до фізичного навантаження. Е.А. Vocchi та співавт. (2000) виявили, що внутрішньовенне введення L-аргініну в середній дозі 30,4±1,9 г пацієнтам з тяжкою формою застійної серцевої недостатності супроводжується зниженням частоти серцевих скорочень, зменшенням середнього системного артеріального тиску (АТ) та падінням загального судинного опору на тлі зростання хвилиного серцевого викиду та систолічного об'єму крові. Дослідження С. Zimmermann та співавт. (2004) продемонструвало збільшення середньої швидкості кровотоку (на 28±10 проти 22±10% у контрольній групі) після інфузії L-аргініну в пацієнтів з факторами ризику серцево-судинних захворювань. Цікаво, що у хворих з інсультом чи транзиторною ішемічною атакою в анамнезі відповідь на препарат була більш вираженою, ніж у пацієнтів без попередніх цереброваскулярних катастроф. Подібні результати отримали і М. Okamoto та співавт. (2001), які виявили зниження середнього АТ та зростання швидкості мозкового кровотоку в пацієнтів похилого віку після внутрішньовенної інфузії 500 мг/кг L-аргініну монохлориду впродовж 30 хв.

У дослідженні Г.З. Шодікулової (2014) вивчався вплив інфузій L-аргініну на ендотеліальну вазодилатацію в пацієнтів з різним ступенем регургітації кровотоку внаслідок вродженого пролапсу мітрального клапана. У групі лікування препарат застосовувався в дозі 4,2 г на 100 мл ізотонічного розчину хлориду натрію 7-10 днів підраді внутрішньовенно крапельно з подальшою перервою 2 міс у вигляді трьох повторних курсів. У контрольній групі жодної терапії не призначали, оскільки захворювання в учасників дослідження було асимптоматичним. Через півроку в групі лікування спостерігалось збільшення показників приросту діаметра плечової артерії, що є ознакою покращення ендотеліальної вазодилатації. Автор вказує, що L-аргінін відновлює активність ендотеліального NO-синтази, що забезпечує нормалізацію функцій ендотелію шляхом збільшення доступності NO для гладком'язових волокон.

В експерименті на щурах зі змодельованим геморагічним шоком було показано, що інфузії L-аргініну супроводжуються корекцією системної гемодинаміки, зниженням кількості агрегатів клітин крові та покращенням роботи серцевого м'яза. Спостерігалось зростання ударного об'єму, хвилиного об'єму крові та робочого індексу лівого шлуночка на тлі падіння загального периферичного опору судин. Введення L-аргініну також забезпечило помітне покращення виживаності лабораторних тварин: у групі лікування вижило 86% щурів з геморагічним шоком, тоді як у контрольній групі, якій вводився ізотонічний розчин хлориду натрію, – тільки 42% (Гришина Г.В., Гербут К.А., 2015). Автори дослідження запропонували включити L-аргінін у складі інфузійного середовища до стандартних схем терапії геморагічного шоку.

L-аргінін також застосовується при ускладненому перебігу вагітності. Внутрішньовенне введення цього засобу в дозі 20 г/добу протягом 5 днів з подальшим переходом на пероральний прийом (2 г/добу впродовж 2 тижнів) характеризувався значним зниженням систолічного та діастолічного АТ у жінок з преекламсією та гестаційною гіпертензією вже через 6 днів лікування (Facchinetti F. et al., 2007). Автори також зауважили сприятливий вплив L-аргініну на пролонгування вагітності. Подібну антигіпертензивну дію цієї амінокислоти у вагітних виявили І. Negi та співавт. (2006), які повідомили про хорошу переносимість L-аргініну цим контингентом хворих.

Таким чином, наявна доказова база свідчить про можливість ефективного та безпечного застосування L-аргініну в клінічній практиці як активного донатора NO при широкому переліку патологічних станів, у т. ч. цереброваскулярних порушеннях, серцевій недостатності, гіперхолестеринемії.

Препарат Тівомакс (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) містить 42 мг аргініну гідрохлориду в 1 мл розчину для інфузій. Тівомакс характеризується широким спектром сприятливих ефектів щодо кардіоваскулярної

та нервової систем. Крім того, цей препарат здатен впливати на роботу імунних та ендокринних органів (табл.).

Таблиця. Сприятливі ефекти аргініну (згідно з інструкцією для застосування препарату Тівомакс)	
Фізіологічне підґрунтя	Клінічний ефект
Активує синтез NO в ендотеліоцитах, пригнічує утворення вазоконстрикторних агентів	Розширення судин, зниження АТ
Здійснює антигіпоксичний вплив	Зниження кількості нападів стенокардії, зменшення потреби в нітрогліцерині
Забезпечує кардіо- та нейропротекторну дію в умовах ішемії	Підвищення толерантності до фізичних навантажень, покращення якості життя пацієнтів
Пригнічує адгезію тромбоцитів	Сприяє профілактиці виникнення інфаркту міокарда та інсульту
Зменшує синтез асиметричного диметиларгініну	Антиоксидантна дія
Стабілізує клітинні мембрани, покращує передачу нервових імпульсів	Нейропротекторна дія
Активізація перетворення аміаку в сечовину	Гіпоамоніємічний ефект
Пригнічує адгезію лейкоцитів до клітинної стінки, зменшує її проникність	Запобігання розвитку запалення
Пригнічує проліферацію та міграцію міоцитів судинної стінки	Зменшення ремоделювання судин
Збільшує вміст інсуліну в крові	Зниження рівня глюкози, покращення клінічного стану пацієнтів із цукровим діабетом
Стимулює роботу тимуса	Імуномодуюча дія

Слід зауважити, що однією з причин низької біодоступності NO є підвищений рівень у плазмі крові асиметричного диметиларгініну (ADMA) – ендогенного конкурентного інгібітора ендотеліальної NO-синтази. Збільшена концентрація ADMA є предиктором кардіоваскулярної смертності в осіб з ІХС, інфарктом міокарда та серцевою недостатністю (Meininger A. et al., 2007; Boger R.H. et al., 2009; Duckelmann C. et al., 2007). Крім того, зростання концентрації ADMA є незалежним фактором ризику виникнення артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та дисфункції нирок (Liu X. et al., 2016). Тівомакс пригнічує синтез ADMA, знижуючи таким чином ризик смерті від кардіоваскулярних причин та ймовірність розвитку судинних катастроф.

Додатковими перевагами Тівомаксу є застосування високоякісної японської сировини для виробництва препарату; відповідність стандартам GMP та доступна вартість. Крім того, засіб випускається в інноваційних флаконах з медичного поліпропілену – інертного матеріалу, що забезпечує абсолютну стерильність. У зручних для користування флаконах Тівомакс передбачено також багаторівневий захист від підробки.

Згідно з інструкцією показаннями до застосування Тівомаксу є атеросклероз судин серця і головного мозку; атеросклероз периферичних судин; діабетична ангіопатія; ІХС (стенокардія, стан після гострого інфаркту міокарда); стан після гострого порушення мозкового кровообігу; хронічна серцева недостатність; артеріальна гіпертензія; гіперхолестеринемія; хронічне обструктивне захворювання легень; інтерстиціальна пневмонія; легенева гіпертензія різного генезу; гіпоксичні стани; гострі та хронічні гепатити різної етіології; гіперамоніємія; астенічні стани; зниження функції тимуса; затримка розвитку плода; преекламсія.

Включення Тівомаксу (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») у комплексне лікування патологічних станів, що супроводжуються ЕД (у першу чергу кардіо- та цереброваскулярних порушень), дозволяє покращити показники ендотеліальної вазодилатації, знизити рівні АТ, запобігти прогресуванню атерогенезу. Терапія Тівомаксом є безпечною та характеризується демократичною вартістю порівняно з іншими препаратами L-аргініну.

Підготувала Лариса Стрільчук