

ТІВОРТІН®

аспартат

**ЗДОРОВІ СУДИНИ –
КРАЩИЙ КОНТРОЛЬ
АРТЕРІАЛЬНОГО
ТИСКУ!**



**По 2 мірні
ложки**

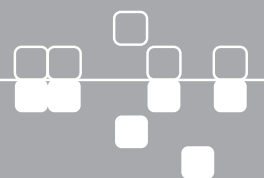
**2р/добу під час їди
15 днів**



- **усуває спазм судини**
- **збільшує ефективність базової АГ-терапії**
- **знижує артеріальний тиск**
- **протидіє тромбоутворенню**
- **підвищує чутливість тканин до інсуліну**

ІНСТРУКЦІЯ ТІВОРТІН АСПАРТАТ

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тівортін® аспартат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г). Показання для застосування. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності; атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесення гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамонемією. Побічні реакції. Рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт у місці введення розчину. Рідко – алергічні реакції. Протипоказання. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. Спосіб застосування й дози. Тівортін® аспартат вживають усередину під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й 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 легеневої гіпертензії, хронічній постемболічній легеневої гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії – по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпоксичних та астенічних станах – по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза – 8 г. Тривалість курсу терапії – 8-15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. Р. п. МОЗ України No UA/9941/01/01, No UA/8954/01/01. Інформація наведена в скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед призначенням, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом інструкції. ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» не рекомендує використовувати вище описані препарати в цілях, які відрізняються від тих, що прописані в інструкціях.



Т.Л. Можина, к.м.н., Центр здорового серця доктора Крахмалової, м. Харків

Фармакотерапія артеріальної гіпертензії: можливості посилення гіпотензивного ефекту за рахунок L-аргініну

Артеріальна гіпертензія (АГ) – хронічне захворювання, на яке в 2019 р. у всьому світі страждали 626 млн жінок і 652 млн чоловіків [16]; згідно із прогнозами, поширеність АГ у світі в 2040 р. становитиме 20,3%, причому в країнах із низьким рівнем доходів цей показник буде значно вищим і дорівнюватиме 29,6% як у чоловічій, так і в жіночій популяціях [4]. АГ визнано багатфакторним захворюванням, але зазвичай його розвиток пов'язують з ендотеліальною дисфункцією (ЕД) [1]. АГ вважають провідною причиною серцево-судинних захворювань (ішемічна хвороба серця, інсульт), хронічної хвороби нирок, серцевої недостатності та вагомим фактором ризику смертності [16].

Під час дослідження особливостей виникнення АГ учені розкрили декілька факторів, які впливають на артеріальний тиск (АТ), у т. ч. роль судинного ендотелію та ЕД. Нині ендотелій розглядають не лише як напівпроникну мембрану, яка покриває внутрішню поверхню судин та серця, а і як дифузно розташований ендокринний орган, здатний синтезувати значну кількість біологічно активних речовин [1, 3]. Ці речовини мають різноманітну спрямованість дії – одні підтримують анатомічну будову судин завдяки синтезу / інгібуванню факторів проліферації, інші забезпечують гемостаз через продукцію / регуляцію факторів фібринолізу, агрегацію тромбоцитів, треті беруть участь у процесах локального запалення, синтезуючи про- / протизапальні фактори. Судинний ендотелій також здатний впливати на АТ, регулюючи судинний тонус завдяки синтезу вазоактивних регуляторів [1, 5, 10]. Перелік вазоактивних сполук досить значний: серед вазоконстрикторних (ендотелін-1, ангіотензин II, тромбоксан A_2 , простагландин H_2) та вазодилатувальних (оксид азоту (NO), простаглілін, ендотеліальний фактор гіперполяризації, натрій-уретичний пептид С-типу) субстанцій широко відома газоподібна сполука, що складається з однієї молекули азоту, а також однієї молекули кисню (NO або ендотеліальний релаксувальний фактор) [1]. Вироблення ендотеліоцитами достатньої кількості NO є важливим для підтримання нормального АТ і запобігання розвитку АГ, тоді як дефіцит NO обумовлює виникнення вазоконстрикції, збільшення агрегації тромбоцитів, проліферативних змін у судинній стінці з подальшою активацією локальних прозапальних змін [1, 5, 10].

L-аргінін: від фізіологічних властивостей до реалізації гіпотензивної дії деяких ліків

Нині відомо, що аргінін – це напівзамінна амінокислота, яка надходить до організму з такою їжею, як м'ясо, риба, соя, квасоля, сочевиця, цільні зерна та горіхи. Аргінін також синтезується в нирках та печінці, утворюється під час розпаду білків і є ключовим у різноманітних фізіологічних реакціях. Встановлено, що він бере участь в утворенні креатину, який згодом перетворюється на креатинфосфат, котрий є основним джерелом АТФ, енергії для м'язового скорочення та інших енергоємних процесів [19]. Аргінін бере участь у циклі сечовини, під час якого токсичний аміак перетворюється на сечовину, що безпечно виводиться нирками: на останньому етапі цього циклу фермент аргіназа I перетворює аргінін на сечовину та L-орнітин. L-аргінін – попередник L-орнітину і поліаміну, які беруть участь у процесах росту та проліферації клітин [19].

Доведено, що NO виробляється ендотеліоцитами з амінокислоти L-аргінін [1]. Саме L-аргінін є відправною точкою, з якої починається функціонування сигнального шляху «L-аргінін – ендотеліальна NO-синтаза (eNO-синтаза) – NO», завдяки чому синтезується NO, котрий опосередкує міжклітинні взаємодії та сприяє вазодилатації, а також чинить протитромбозний, антиоксидантний, антиадгезивний й антипроліферативний вплив. Фактично синтез NO відбувається з L-аргініну; в умовах недостатньої кількості L-аргініну неможливо синтезувати достатню кількість NO, що в підсумку зумовлює розвиток вазоконстрикції, збільшення АТ, сприяє утворенню тромбів та виникненню атеросклерозу. Крім цього, в умовах браку L-аргініну активується інший підтип

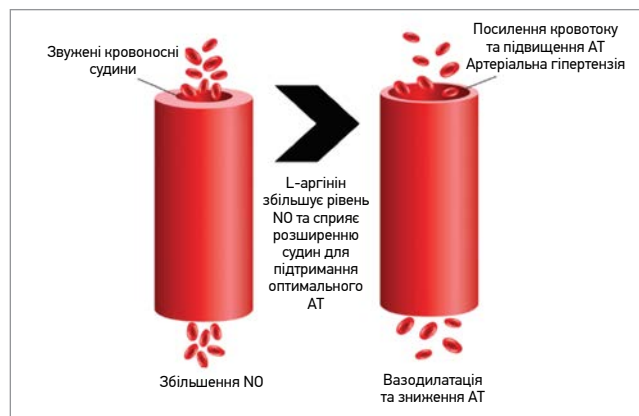


Рис. 1. Механізм вазодилататорної та гіпотензивної дії L-аргініну

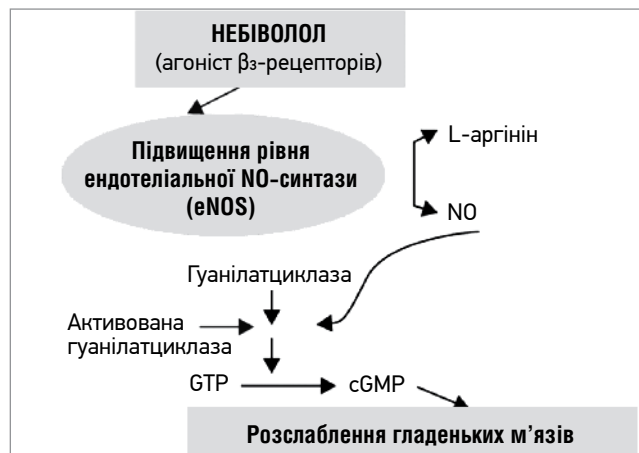


Рис. 2. Підвищення рівня eNOS під впливом небіволулу

ферменту NO-синтази, а саме індукцибельна NO-синтаза, котра поряд із синтезом NO стимулює утворення супероксидного аніону ($O_2^{\cdot-}$), який, з одного боку, конкурентне видаляє вже синтезований NO, а з іншого – володіє надзвичайною окисною спроможністю, пошкоджує клітинні мембрани / тканини та відіграє роль попередника інших сильних оксидантів, наприклад перекису водню.

Здатність L-аргініну сприяти синтезу потужного вазодилатора NO пояснюють багатогранними аспектами дії, у т. ч. впливом на $Y+$ та $Y+L$ транспортні системи, асиметричний диметил аргінін, потужний ендогенний стимулятор оксидативного стресу [5, 7], інсуліновий сигнальний шлях й активність ренін-ангіотензинової системи [19], NO-циклічний гуанозилмонофосфат (цГМФ) сигнальний шлях [18]. Завдяки таким особливостям дії L-аргінін посилює вироблення NO, знижує рівень ангіотензину II, нормалізує АТ (рис. 1), зменшує резистентність до інсуліну, знижує інтенсивність атеросклеротичних змін та навіть здатний зменшувати тяжкість фіброзних змін у серці [8].

Відомо, що деякі гіпотензивні засоби володіють додатковим механізмом зменшення АТ завдяки здатності активувати eNO-синтазу та чинити NO-опосередковану вазодилатацію. Одним із таких засобів є небіволол: окрім безпосереднього впливу на β_1 -рецептори він також збільшує вміст ферменту eNO-синтази, інтенсифікуючи тим самим утворення NO, що забезпечує виникнення вазодилатації та посилення основної гіпотензивної дії препарату (рис. 2). Але слід пам'ятати, що зростання ферментативної активності eNO-синтази в шляху «L-аргінін – eNO-синтаза – NO» має лімітовану ефективність через нездатність високого рівня ферменту сприяти відновленню вмісту вихідного субстрату – L-аргініну. В умовах недостатньої

кількості L-аргініну збільшення рівня eNO-синтази не приведе до зростання концентрації NO та реалізації додаткового вазодилатуючого ефекту гіпотензивного препарату. Таким чином, достатній вміст L-аргініну є не тільки запорукою синтезу необхідної кількості NO та антиоксидантного захисту, він також є гарантом оптимального розміру просвіту судин, нормального АТ та можливості втілення додаткового NO-опосередкованого механізму дії гіпотензивних засобів.

Доведені клінічні ефекти L-аргініну: вазодилатація та нормалізація АТ

Протягом останніх років проведено багато досліджень, у яких доведено зв'язок між прийомом L-аргініну та вазодилатацією, зниженням АТ. В одному з перших таких випробувань, де взяли участь 29 здорових осіб, продемонстровано, що використання L-аргініну (1000 мг 2 р/добу протягом 1 тиж) сприяє зниженню систолічного АТ (САТ) у 62% учасників у середньому на 4 мм рт. ст., діастолічного АТ (ДАТ) – у 69% учасників у середньому на 3,7 мм рт. ст. порівняно з початковими рівнями АТ. У 10 учасників, які мали пограничну гіпертензію, середнє зниження САТ становило 11 мм рт. ст. ($p=0,05$) порівняно з нормотензивними пацієнтами, в котрих зафіксовано зменшення САТ лише на 0,22 мм рт. ст. Середнє зниження ДАТ в осіб із пограничною гіпертензією та нормотензивних осіб становило 4,9 і 4,5 мм рт. ст. відповідно [13].

В іншому дослідженні продемонстровано здатність L-аргініну нівелювати явища легеневої гіпертензії: пацієнтам із цією патологією його вводили внутрішньовенно у вигляді 30-хвилинної інфузії, що забезпечило зниження тиску в легеневій артерії на $15,8 \pm 3,6\%$ та зменшення легеневого судинного опору [12], причому інфузія L-аргініну не лише достовірно збільшила середній рівень L-аргініну в плазмі, а й уміст L-цитруліну – безпосереднього продукту метаболізму NO. Визначений факт продемонстрував здатність L-аргініну позитивно впливати на рівень NO, зменшувати ЕД і сприяти нормалізації тиску в легеневій артерії [12].

Сучасні дані доказової медицини підтверджують, що пероральний прийом L-аргініну здатний знизити САТ на 5,39 мм рт. ст., ДАТ – на 2,66 мм рт. ст., тому гіпотензивний ефект L-аргініну порівнюють з гіпотензивним впливом раціоналізації дієти та виконанням фізичних вправ [10]. Установлено, що завдяки своїй багатогранній активності L-аргінін здатний посилювати гіпотензивну дію деяких діуретиків, блокаторів рецепторів ангіотензину II, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, нітрогліцерину [25]. В 1 випробуванні хворим на ізольовану систолічну АГ із хронічною аортальною регургітацією ($n=60$) для нормалізації АТ призначали лозартан або комбінацію лозартану з L-аргініном [11]. В обох групах констатували достовірне збільшення фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ) і тривалості фізичного навантаження після 6- та 12-місячного лікування ($p<0,01$ в усіх випадках). Також в обох групах спостерігали достовірне зниження САТ, ДАТ, індексу кінцевого діастолічного об'єму ЛШ (ІКДОЛШ), індексу кінцевого систолічного об'єму ЛШ, індексу маси ЛШ (ІМЛШ) ($p<0,01$ в усіх випадках). Однак у групі комбінованої терапії лозартаном і L-аргініном зафіксовано значніше зниження ІМЛШ ($38,89 \pm 0,23$ мл/м²), ІКДОЛШ ($102,3 \pm 0,3$ мл/м²), ІМЛШ ($107,6 \pm 0,3$ г/м²) та САТ ($123,5 \pm 1,0$ мм рт. ст.) порівняно з монотерапією лозартаном ($p<0,01$ в усіх випадках) [11]. Автори зазначеної роботи наголошують, що стратегія раннього спільного застосування препаратів є корисним підходом для сприятливого впливу на природний перебіг хронічної аортальної регургітації [11].

Існує думка, що призначення L-аргініну як донатора NO і вазодилатора здатне сприяти зниженню АТ не лише за м'якої та помірної АГ, а й при резистентній АГ [17].

Продовження на стор. 34.

Фармакотерапія артеріальної гіпертензії: можливості посилення гіпотензивного ефекту за рахунок L-аргініну

Продовження. Початок на стор. 33.

L-аргінін – це не лише вазодилатація, а й органопротекція

Клінічно доведено, що застосування L-аргініну сприяє не лише зменшенню АД та ЕД, а й дозволяє забезпечити комплексну органопротекцію органів-мішеней, які уражаються при АГ. Так, перелік додаткових переваг L-аргініну очолює його здатність покращувати кровопостачання головного мозку, сприяти поліпшенню когнітивної функції та показників Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій [15], що особливо важливо для хворих на АГ із гіпертензивною енцефалопатією [6], а також осіб літнього віку [15].

В експериментальній роботі продемонстровано, що введення L-аргініну та лізиноприлу щурам із гіпертензією супроводжувалося не лише нормалізацією АТ, зменшенням оксидативного стресу, посиленням продукції NO, а й зниженням рівня експресії ниркового ангіотензинперетворювального ферменту, що, як вважають учені, може бути основою ренопротекторної активності аргініну, відновлення / збереження функції нирок [2]. На підставі отриманих даних учені висловили думку щодо доцільності призначення L-аргініну хворим на АГ (особливо пацієнтам із супутнім ураженням нирок) [2].

Окремо слід наголосити на безпеці L-аргініну та можливості його застосування у вагітних із гіпертонією. Спочатку можливість його призначення вагітним вивчалася в експериментах: доведено, що L-аргінін достовірно ($p < 0,05$) знижує САТ, ДАТ і нормалізує вміст ліпопротеїнів низької щільності, креатиніну в плазмі крові, а також сечі, сприяє підвищенню рівнів ліпопротеїнів

високої щільності, збільшенню діурезу без виникнення будь-яких тератогених ефектів [3]. Згодом ефективність та безпеку L-аргініну в лікуванні АГ вагітних було доведено в клінічних випробуваннях. В одному з них L-аргінін призначали жінкам із преєклампсією та патологією плаценти ($n=79$). Залежно від стану вагітних їх рандомізували для прийому L-аргініну ($n=30$) з аспірином або монотерапії аспірином ($n=49$) [14]. У групі додаткового застосування L-аргініну не відзначали достовірного підвищення ні САТ ($127,22 \pm 12,02$ vs $132,75 \pm 7,51$ мм рт. ст. відповідно; $p=0,002$), ні ДАТ ($75,85 \pm 8,53$ vs $83,63 \pm 6,05$ мм рт. ст. відповідно; $p=0,00001$) у вагітних із терміном гестації 24-26 тиж порівняно із групою монотерапії аспірином [14]. Показники доплерометрії маткової артерії у вагітних, які приймали L-аргінін, достовірно перевищували аналогічні параметри у вагітних із групи аспірину ($p=0,04$). Застосування L-аргініну надало змогу значно скоротити необхідність призначення антигіпертензивних препаратів порівняно із групою аспірину ($6,7$ vs $24,5\%$; $p=0,02$) [14].

Описано клінічні випадки ефективного застосування L-аргініну в хворих на АГ, які відновлювалися після перенесеної COVID-19: додаткове введення цієї амінокислоти сприяло швидкій нормалізації АТ, покращенню якості життя та скороченню періоду відновлення після коронавірусної інфекції [9].

Тівортін – вітчизняний L-аргінін

На фармацевтичному ринку України L-аргінін представлено вітчизняною корпорацією «Юрія-Фарм» під торговою назвою Тівортін і Тівортін аспартат. Ці препарати є донаторами NO, зменшують ЕД, сприяють нормалізації

САТ / ДАТ, а також покращують гемодинамічні властивості крові завдяки зменшенню активації, адгезії лейкоцитів / тромбоцитів до ендотелію судин, інгібуванню синтезу одного з потужних ендогенних стимуляторів оксидативного стресу – асиметричного диметиларгініну, підвищенню вмісту цГМФ [25].

Вітчизняні клініцисти вже мають багатий досвід успішного застосування Тівортину та Тівортину аспартату в хворих на есенціальну і симптоматичну АГ: його активно використовують у кардіології [21], терапевти [22], нефрологи [20], неврологи [6], акушери-гінекологи [23, 24]. Вони одностайно підкреслюють, що за допомогою Тівортину та Тівортину аспартату можна нормалізувати АТ, покращити функцію ендотелію, зменшити судинний тонус, а також поліпшити мозковий та нирковий кровоток, відновити цереброваскулярну реактивність, а за наявності супутнього цукрового діабету – знизити мікроальбумінурію, індекс резистивності ниркових артерій, сприяти підвищенню швидкості клубочкової фільтрації [20-22]. Акушери-гінекологи цінують Тівортін аспартат не лише за можливість нівелювання ЕД і нормалізації АТ у вагітних із преєклампсією або АГ, а й за зниження частоти виникнення акушерських ускладнень: передчасних пологів, відшарування плаценти [23, 24].

Наявність двох форм випуску – для парентерального введення (Тівортін) і перорального прийому (Тівортін аспартат) – з одного боку, дозволяє досягти максимального лікувального ефекту, починаючи із внутрішньовенного введення L-аргініну з подальшим переходом на його пероральне застосування, з іншого – забезпечити високий комплаєнс до лікування.

Отже, L-аргінін (Тівортін, Тівортін аспартат) може бути застосований як ефективний та безпечний ад'ювантний засіб для корекції пограничної / м'якої АГ або включений до складу комплексної стандартної гіпотензивної терапії хворих на помірну / тяжку АГ із метою нормалізації АТ, захисту органів-мішеней.

Список літератури знаходиться в редакції.

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Встановлено, що схуднення значно змінює мікробіом і впливає на мозкову діяльність

У всьому світі понад мільярд людей страждають на ожиріння. Одним із методів схуднення є періодичне обмеження енергії (IER), коли дні відносного голодування чергуються із днями звичайного харчування. На відміну від постійного сталого дефіциту калорій, отже, й енергії організм як отримує необхідну кількість їжі, так і має обмеження. Під керівництвом наукового співробітника Інституту управління охороною здоров'я лікарні PLA в Пекіні Цян Цзена було вивчено, що дієта IER змінює вісь мозок – кишечник – мікробіом. Такі зміни в мікробіомі кишечнику та в активності пов'язаних регіонів мозку під час і після втрати маси тіла є динамічними і довготривалими.

Автори використовували метагеном (усі гени мікрофлори) зразків випорожнень, аналізи крові та функціональну магнітно-резонансну томографію для вивчення змін у складі кишкової мікрофлори, крові, фізіологічних параметрах, а також активності мозку в учасників. Вони були в середньому віком 27 років, з ІМТ від 28 до 45 та дотримувалися дієти IER для схуднення.

Насамперед учасники пройшли т. зв. фазу висококонтрольованого голодування тривалістю 32 дні, коли отримували персоналізовану їжу, розроблену дієтологом, калорійність якої поступово знижувалася до $\frac{1}{4}$ їхнього основного споживання енергії. Згодом вони провели 30 днів у фазі неконтрольованого голодування, де їм надали список рекомендованих продуктів: жінки харчувалися на 500 калорій на день, показник для чоловіків був на 100 калорій більшим. У такий спосіб дослідники хотіли вивчити вплив екстремальних дієт на організм.

До завершення дослідження маса тіла добровольців зменшилася в середньому на 7,6 кг (або на 7,8%). У них знизилися артеріальний тиск, рівень глюкози в плазмі крові натще, загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, а також активність ключових ферментів печінки. Це свідчить про те, що IER допомагає зменшити супутні захворювання, пов'язані з ожирінням, як-от гіпертонія, гіперліпідемія та дисфункція печінки. Автори спостерігали зниження після IER активності ділянок мозку, які беруть участь у регуляції апетиту та залежності. В кишковому мікробіомі кількість бактерій *F. prausnitzii*, *P. distasonis*, *B. uniformis* різко зросла, тоді як кількість кишкової палички знизилася.

Подальші аналізи показали, що значна кількість бактерій *E. coli*, *S. comes*, *E. hallii* негативно пов'язана з активністю нижньої лобової звивини, яка, як відомо, відіграє ключову роль у виконавчій функції (включно з бажанням схуднути). І навпаки, значна кількість бактерій *P. distasonis*, *F. plautii* позитивно корелювала з активністю ділянок мозку, пов'язаних з увагою, руховим гальмуванням, емоціями та навчанням.

Ці результати свідчать про те, що зміни в мозку та мікробіомі під час і після втрати маси тіла пов'язані або тому, що вони спричиняють одна одну, або тому, що на них впливає невідомий інший фактор. Зараз дослідники прагнуть вивчити, як отримані знання застосувати практично для людей з ожирінням, які прагнуть назавжди здобути ідеальну та здорову масу тіла.

Джерело: <https://www.news-medical.net/news/20231204/Weight-loss-leads-to-dynamical-changes-in-brain-function-and-gut-microbiome.aspx>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com
<https://health-ua.com>