

ТІВОРТІН® – ЛІВООБЕРТАЛЬНИЙ ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ З ДОВЕДЕНОЮ КЛІНІЧНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ ДЛЯ ЗАХИСТУ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ



ТІВОРТІН®

- ✓ **Лівообертальний ізомер аргініну¹**
забезпечує біодоступність майже 100%²
- ✓ **Рослинне походження L-аргініну**
гарантований клінічний результат та безпека³
- ✓ **Багаторічний досвід застосування,**
вибір №1⁴ серед акушерів-гінекологів
Тівортін® безпечний навіть для вагітних
- ✓ **Широка лінійка форм випуску та**
ступенева терапія Тівортін® аспарат
індивідуальна доза для кожного – здоровий та
вдячний пацієнт
- ✓ **Універсальний органопротектор⁵**
захищає всі органи-мішені при артеріальній
гіпертензії

ПРИЗНАЧЕННЯ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	...	60
ТІВОРТІН® по 4,2-8,4 г в/в крапельно 1 раз на добу	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
ТІВОРТІН® аспарат по 2-4 мірні ложки 2 рази на добу											✓	...	✓
При неможливості інфузійного курсу:													
ТІВОРТІН® аспарат по 2-4 мірні ложки 2 рази на добу	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	...	✓



Повний курс =
до 2 місяців



Дізнайтесь більше
про ефективне
лікування
www.tivortin.com

Повний курс =
до 2 місяців

¹Інструкція до застосування ЛЗ Тівортін.

²Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Тронько М.Д. L-аргінін у нормі та патології. ЕНДОКРИНОЛОГІЯ, 2019, ТОМ 24, №4.

³Bahadoran Z, Mirmiran P, Tahmasebinejad Z, Azizi F. Dietary L-arginine intake and the incidence of coronary heart disease: Tehran lipid and glucose study. Nutr Metab (Lond). 2016 Mar 15;13:23. doi: 10.1186/s12986-016-0084-z.

⁴Для лікування порушень плацентарного кровообігу, згідно даних RxTest Proxima Research.

⁵Мищенко Л.А. Органопротекторні можливості L-аргініну в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Здоров'я України, №23 (492), 2020.

ТІВОРТІН®: коротка інструкція для медичного застосування

Склад.
1 мл містить 42 мг аргініну гідрохлориду (у 100 мл міститься 20 ммоль аргініну та 20 ммоль хлоридів).

Фармакологічні властивості.

Тівортін® виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Відомо, що аргінін збільшує вміст у крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, чинить мембранодеполяризуючу дію. Тівортін® є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах.

Показання.

Метаболічний алкалоз, гіперамоніємія, атеросклероз судин серця і головного мозку, атеросклероз периферичних судин, у тому числі із проявами переміжної кульгавості, діабетична ангіопатія, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, гіперхолестеринемія, хронічні обструктивні захворювання легень, легенева гіпертензія, затримка розвитку плода і преєклампсія - в складі комплексної терапії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. Інфаркт міокарда (у тому числі в анамнезі).

Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармацевтики. Для розповсюдження на семінарах та конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі й про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

Спосіб застосування та дози.

Препарат вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину протягом перших 10-15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину.

При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, при виражених явищах інтоксикації, гіпоксії, астенічних станах дозу препарату можна збільшити до 200 мл на добу.

Максимальна швидкість введення інфузійного розчину не повинна перевищувати 20 ммоль/год.

Дітям віком до 12 років доза препарату становить 5-10 мл на 1 кг маси тіла на добу.

Упаковка.

По 100 мл або 200 мл у пляшці № 1 у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

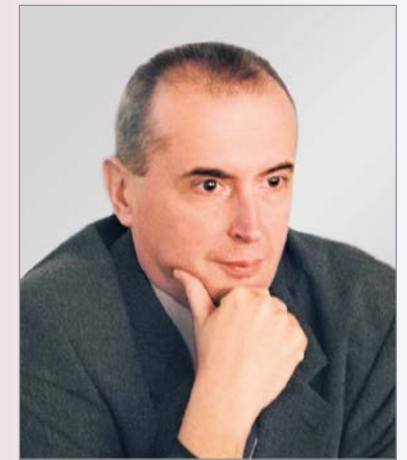
ТОВ «Юрія-Фарм».

РП МОЗ України: UA/8954/01/01



В.К. Ташук, д.м.н., професор, О.В. Маліневська-Білійчук, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Оцінка впливу лівообертального аргініну гідрохлориду на органи-мішені в пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні зі стандартною терапією: фокус на диджиталізацію ЕКГ



В.К. Ташук

Більшість пацієнтів зі стабільною стенокардією (СтСт) мають різні супутні захворювання, як-от артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія, цукровий діабет, серцева недостатність зі зниженою чи збереженою фракцією викиду [1]. Це підтверджує дослідження CLARIFY (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease), в якому 70 і 75% пацієнтів із СтСт мали в анамнезі АГ та дисліпідемію відповідно, а 30% страждали на цукровий діабет [2]. Оскільки АГ формує другу за чисельністю групу кардіологічних хворих [3], оптимізація лікування пацієнтів із СтСт у поєднанні з АГ є актуальною.

Поряд із традиційною антиангінальною й антигіпертензивною терапією СтСт у поєднанні з АГ чільне місце посідає кардіоцитопротекторна терапія – лікування, що шляхом безпосереднього впливу на кардіоміоцит сприяє його виживанню в умовах ішемії (гіпоксії), усуває порушення метаболізму та функцій мембран кардіоміоцитів завдяки взаємодії з певними рецепторними ділянками мембрани, ферментами або фрагментами іонних каналів [4]. L-аргінін (активна речовина препарату Тівортін®, «Юрія-Фарм») – перспективний кардіоцитопротектор у лікуванні СтСт у поєднанні з АГ. Варто зазначити, що перевагу слід віддавати препаратам, які мають у своєму складі саме лівообертальний ізомер аргініну. L-аргінін має ангіопротекторну, антиоксидантну, антигіпоксичну та мембраностабілізуючу дію, а також сприяє зниженню артеріального тиску (АТ) [5].

Мета роботи

Встановити ефективність кардіоцитопротекторної терапії (Тівортину) в пацієнтів у разі поєднання СтСт й АГ за цифрової обробки стандартної електрокардіограми (ЕКГ) з диджиталізацією її показників на базі власного медичного програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ» (свідоцтво реєстрації авторського права № 73687 від 05.09.2017).

Об'єкт і методи дослідження

Обстеження проводили на базі обласного клінічного кардіологічного центру м. Чернівці. Для оцінки ефективності застосування Тівортину обстежили 45 пацієнтів зі СтСт у поєднанні з АГ, яких розподілили на дві групи: I група включала 15 пацієнтів, які отримували оптимальну медикаментозну терапію (ОМТ) згідно з уніфікованими протоколами надання допомоги Міністерства

охорони здоров'я України (β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину, антитромбоцитарні засоби, статини та ін.); II група включала 30 пацієнтів, які отримували ОМТ і Тівортін. Тривалість терапії становила 10 днів.

Клінічний огляд включав вимірювання частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ). Із метою аналізу якості життя використовували шкалу EQ-5D-5L із візуальною аналоговою шкалою реєстрації поточного стану здоров'я EQ-VAS. За диджиталізації ЕКГ і використання програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ» оцінювали показники варіабельності серцевого ритму – BCP (SDNN – стандартне відхилення N-N-інтервалів; RMSSD – квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар N-N-інтервалів; рNN50% – частка NN50 загальної кількості послідовних пар N-N-інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мс, отриманих за період запису) та зміни першої похідної зубця Т з обрахунком показника відношення максимальних швидкостей (ВМШ) диференційованого зубця Т (співвідношення змін різниці потенціалів на другому коліні зубця Т до максимальної швидкості на першому коліні зубця Т).

Статистична обробка результатів включала застосування парного t-критерію Стьюдента при аналізі двох залежних вибірок і нормальному розподілі, тоді як за ненормального розподілу застосовували t-критерій Вілкоксона; при аналізі двох незалежних вибірок і нормальному розподілі застосовували 2-вибірковий t-критерій Стьюдента, тоді як за ненормального розподілу – U-критерій Вілкоксона. Результати представлено у вигляді зміни відсоткового приросту (Δ) показників у процесі спостереження. Різниця вважалася статистично значущою за рівня $p < 0,05$.

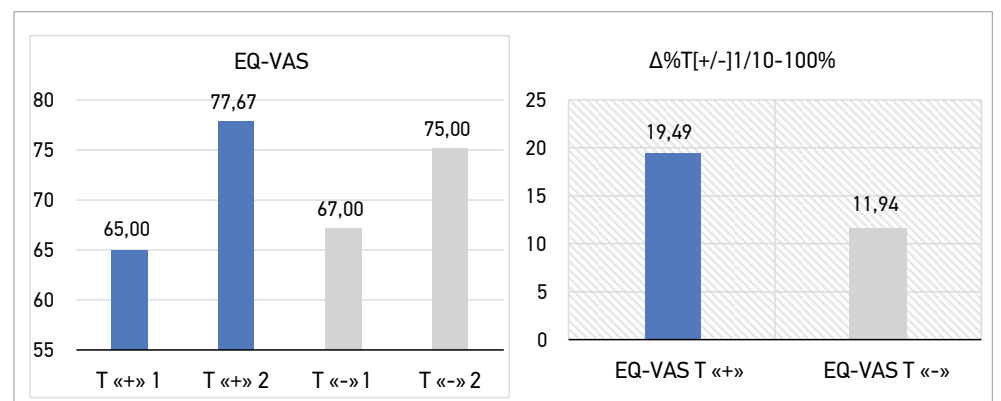


Рис. 1. Якість життя за візуальною шкалою EQ-VAS і відсотковий приріст (Δ) її показників між 1-м і 10-м днями спостереження

Примітки: T «+» 1 – якість життя пацієнтів на 1-й день прийому ОМТ і Тівортину; T «+» 2 – якість життя пацієнтів на 10-й день прийому ОМТ і Тівортину; T «-» 1 – якість життя пацієнтів на 1-й день прийому ОМТ; T «-» 2 – якість життя пацієнтів на 10-й день прийому ОМТ; EQ-VAS «+» – відсотковий приріст (Δ) за прийому ОМТ і Тівортину; EQ-VAS «-» – відсотковий приріст (Δ) за прийому ОМТ.

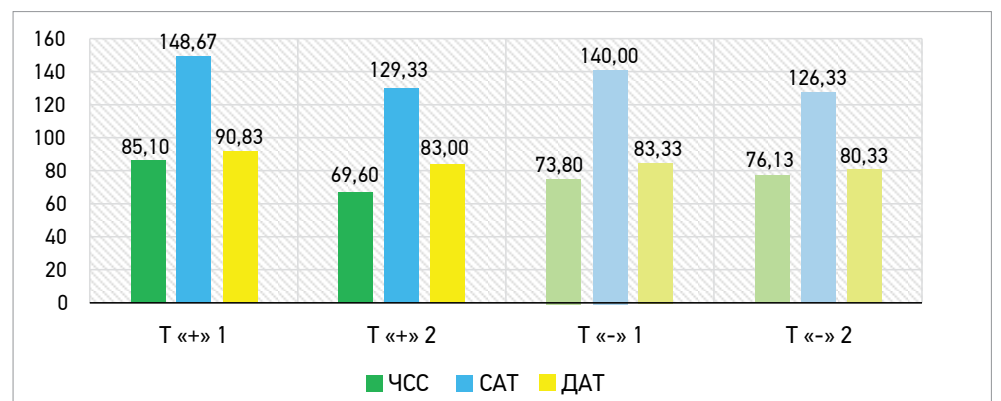


Рис. 2. Зміни гемодинамічних показників (ЧСС, САТ і ДАТ) між 1-м і 10-м днями спостереження

Примітки: T «+» 1 – гемодинамічні показники на 1-й день прийому ОМТ і Тівортину; T «+» 2 – гемодинамічні показники на 10-й день прийому ОМТ і Тівортину; T «-» 1 – гемодинамічні показники на 1-й день прийому ОМТ; T «-» 2 – гемодинамічні показники на 10-й день прийому ОМТ.

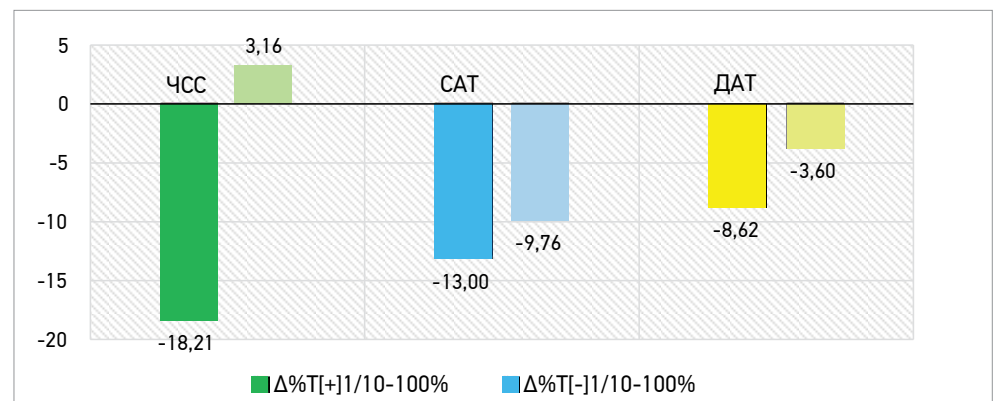


Рис. 3. Оцінка відсоткового приросту (Δ) гемодинамічних показників (ЧСС, САТ і ДАТ) між 1-м і 10-м днями спостереження

Результати

Якість життя за опитувальником EQ-5D-5L за візуальною аналоговою шкалою EQ-VAS переважала в пацієнтів за прийому ОМТ і додавання Тівортину порівняно з пацієнтами, які отримували лише ОМТ ($\Delta +19,49\%$ проти $\Delta +11,94\%$ при $p < 0,05$). Дані представлено на рисунку 1.

Під час обрахунку відсоткового приросту (Δ) показники I чи II груп на 1-й день лікування вважали за 100%,

а показники I чи II груп на 10-й день лікування – за $\times\%$. Результат описували з відрахуванням 100%.

Зниження ЧСС, САТ і ДАТ переважало в групі Тівортину порівняно з групою на ОМТ, що у відсотковому співвідношенні становило $\Delta -18,21\%$ проти $\Delta +3,16\%$, $\Delta -13,0\%$ проти $\Delta -9,76\%$ та $\Delta -8,62\%$ проти $\Delta -3,6\%$ відповідно (в усіх випадках $p < 0,05$). Дані представлено на рисунках 2 та 3.

Продовження на стор. 34.

Оцінка впливу лівообертального аргініну гідрохлориду на органи-мішені в пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні зі стандартною терапією: фокус на диджиталізацію ЕКГ

Продовження. Початок на стор. 33.

Збільшення ВМШ у зоні ішемії було вираженішим за додаткового прийому Тівортину порівняно з пацієнтами, що отримували лише ОМТ ($\Delta +26,51\%$ проти $\Delta +12,82\%$ при $p < 0,05$). Зменшення ВМШ у відведенні V_2 (маркерне відведення оцінки за гіпертрофії лівого шлуночка) теж було значніше в пацієнтів, які приймали ОМТ і Тівортін, порівняно з пацієнтами, що приймали лише ОМТ ($\Delta -10,53\%$ проти $\Delta -3,93\%$ при $p < 0,05$). Дані представлено на рисунку 4.

В обох групах спостерігали підвищення SDNN ($\Delta +24,21\%$ проти $\Delta +64,55\%$ при $p < 0,05$), невелике зниження RMSSD ($\Delta -8,09\%$ проти $\Delta -8,75\%$ при $p < 0,05$) та виражене підвищення pNN50 ($\Delta +250,48\%$ проти $\Delta +202,71\%$ при $p < 0,05$). Дані представлено на рисунках 5 і 6.

Обговорення

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) спричинена дисбалансом між факторами, які сприяють розслабленню ендотелію (оксид азоту (NO), простагліциклін) і його скороченню (тромбоксан A_2 , ендотелін-1) [6]. ЕД також є невід'ємною складовою АГ та може слугувати додатковим чинником ризику АГ. Одним із найбільш значущих механізмів ЕД є порушення метаболізму L-аргінін – NO, спричинене зменшенням його синтезу клітинами ендотелію або активацією його деградації за окиснювального стресу [7]. L-аргінін активує захист судин, підвищує NO (оскільки є його фізіологічним донатором), відновлює ендотелій судин і чинить органопротекторну дію на органи-мішені при АГ, знижує синтез ендотеліну-1, сповільнює розвиток атеросклеротичної бляшки, поліпшує ендотеліальну вазодилатацію та підвищує час виконання навантаження до появи депресії сегмента ST [8]. Нормалізація

синтезу NO позитивно впливає на ЕД, перешкоджає розвитку синдрому раннього старіння судин (early vascular aging, EVA-синдром), тому забезпечує комплексний захист органів-мішеней, що уражаються при АГ [9]. У рандомізованому клінічному дослідженні STRI/2019/03/018026 відзначили, що додавання L-аргініну до стандартної антигіпертензивної терапії в дозі 3 г/день протягом 2 тиж у пацієнтів з АГ сприяло значному зниженню АТ [5]. Подібні результати отримано й у нашому дослідженні, що свідчить про позитивний антигіпертензивний ефект Тівортину в пацієнтів із СтСт у поєднанні з АГ.

Показник ВМШ диференційованого зубця Т змінюється внаслідок первинних змін зубця Т зі збільшенням реполяризації в пошкодженій зоні (зниження ВМШ) і вторинних змін зубця Т, що є наслідком порушення деполіризації при гіпертрофії лівого шлуночка (збільшення ВМШ). Результати нашого дослідження вказують на позитивний вплив Тівортину на значення показника ВМШ у зоні ішемії, оскільки реєстрували його збільшення, що свідчить про відновлення ішемізованого міокарда. За прийому Тівортину також відзначили зниження ВМШ у маркерному відведенні гіпертрофії V_2 , що свідчить про нормалізацію процесів деполіризації гіпертрофованого міокарда.

Прийом Тівортину сприяв підвищенню SDNN, що вказує на зниження ризику несприятливих подій у разі СтСт [10], активації парасимпатичного контуру та механізмів саморегуляції.

Отримані в ході нашого дослідження результати доводять доцільність застосування кардіоцитопротекторної терапії в пацієнтів із СтСт у поєднанні з АГ. Диджиталізація ЕКГ – новий діагностичний інструмент оцінки ефективності лікування.

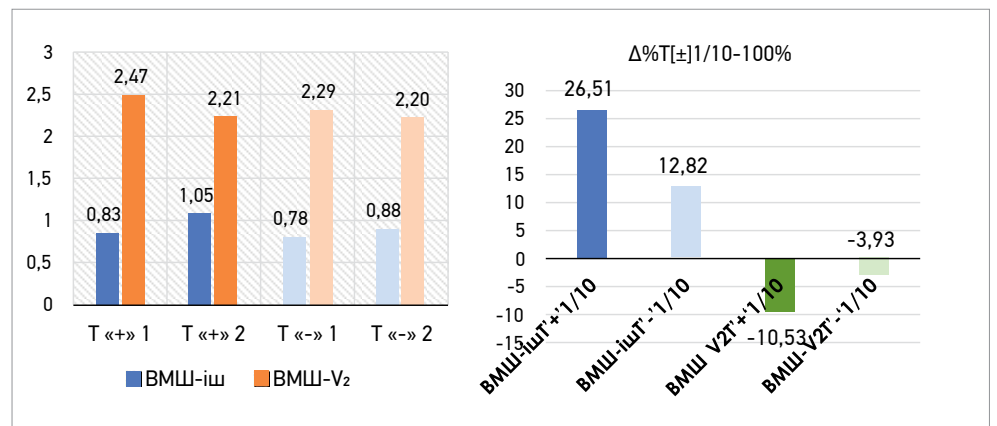


Рис. 4. ВМШ у зоні ішемії, у відведенні V_2 та відсотковий приріст ($\Delta\%$) цих показників між 1-м і 10-м днями спостереження

Примітки: Т «+» 1 – ВМШ у зоні ішемії та V_2 на 1-й день прийому ОМТ і Тівортину; Т «+» 2 – ВМШ у зоні ішемії та V_2 на 10-й день прийому ОМТ і Тівортину; Т «-» 1 – ВМШ у зоні ішемії та V_2 на 1-й день прийому ОМТ; Т «-» 2 – ВМШ у зоні ішемії та V_2 на 10-й день прийому ОМТ; ВМШ-іШТ – ВМШ у зоні ішемії; ВМШ- V_2 – ВМШ у відведенні V_2 ; ВМШ-іШТ «+» 1/10 або ВМШ- V_2 «+» 1/10 – відсотковий приріст ($\Delta\%$) за прийому ОМТ і Тівортину; ВМШ-іШТ «-» 1/10 або ВМШ- V_2 «-» 1/10 – відсотковий приріст ($\Delta\%$) за прийому ОМТ.

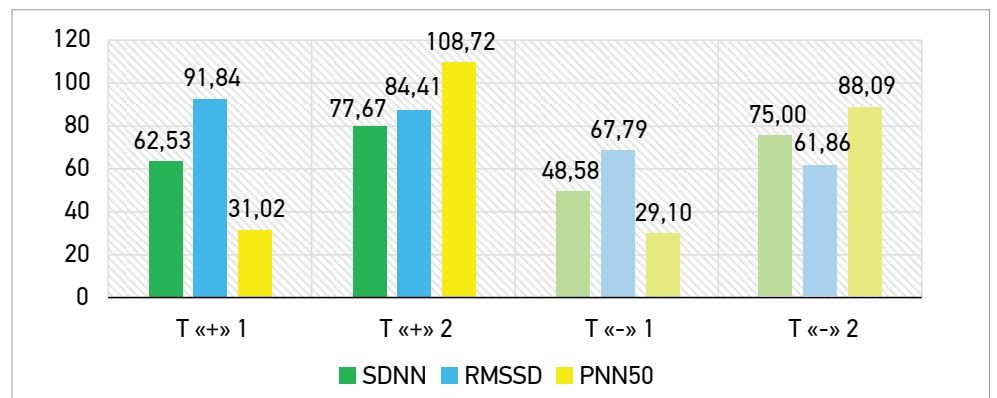


Рис. 5. Зміни показників ВСР між 1-м і 10-м днями спостереження

Примітки: Т «+» 1 – показники ВСР на 1-й день прийому ОМТ і Тівортину; Т «+» 2 – показники ВСР на 10-й день прийому ОМТ і Тівортину; Т «-» 1 – показники ВСР на 1-й день прийому ОМТ; Т «-» 2 – показники ВСР на 10-й день прийому ОМТ.

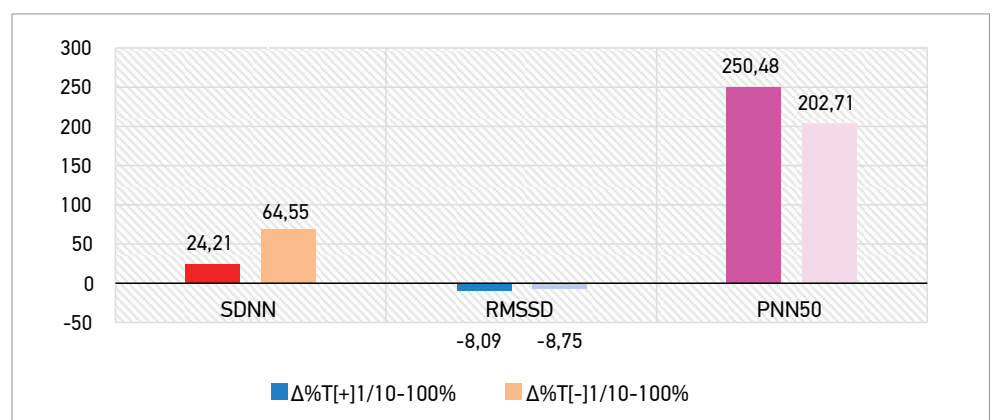


Рис. 6. Оцінка відсоткового приросту ($\Delta\%$) показників ВСР між 1-м і 10-м днями спостереження

Висновки

1. Дисліпідемія, окиснювальний стрес та ЕД зумовлюють пошук нових підходів до лікування СтСт у поєднанні з АГ, а отже, кардіоцитопротекція є перспективним терапевтичним напрямом.

2. Додавання до стандартної схеми лікування Тівортину в пацієнтів із СтСт у поєднанні з АГ є ефективним, оскільки препарат сприяє нормалізації гемодинамічних показників (зниженню ЧСС, САТ, ДАТ), підвищенню якості життя, зростанню ВМШ у зоні ішемії та зниженню ВМШ у зоні гіпертрофії (позитивні терапевтичні ефекти) за даними диференційованої ЕКГ, підвищенню активації механізмів саморегуляції та парасимпатичних впливів нервової системи.

Література

- Manolis A.J., Kallistratos M.S., Poulimenos L.E. (2019). Angina and hypertension. European heart journal supplements : journal of the European Society of Cardiology, 21: 15–16. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz041>.
- Tendera M., Fox K., Ferrari R., Ford I., Greenlaw N., Abergel H., Macarie C., Tardif J. C., Vardas P., Zamorano J., Gabriel Steg P. CLARIFY Registry Investigators (2014). Inadequate heart rate control despite widespread use of beta-blockers in outpatients with stable CAD: findings from the international prospective CLARIFY registry. International journal of cardiology, 176(1): 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.052>.
- Лутай М.І., Пархоменко О.М., Лисенко А.Ф. (2018). Український пацієнт зі стабільною ІХС: результати 5-річного реєстру CLARIFY. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», (15-16): 436–437.
- Ferrari R., Nesta F., Boraso A. (1999). Increased heart is detrimental the myocardial metabolic theory. Eur. Heart J.
- Dr. Vandana S.P., Dr. Sanjay S.V. (2023). Effect of add on L-arginine on Mean arterial pressure in hypertensive patients on antihypertensive treatment. Pravara Med Rev, 15 (01): 5-10. DOI: 10.36848/PMR/2022/99100.51015.
- Das D., Shruthi N. R., Banerjee A., Jothimani G., Duttaroy A. K., Pathak S. (2023). Endothelial dysfunction, platelet hyperactivity, hypertension, and the metabolic syndrome: molecular insights and combating strategies. Front Nutr., 10: 1221438. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1221438>.
- Fedoniuk, L. Y. (2019). Роль дисфункції ендотелію у формуванні вад клапанів серця. Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (3): 40–47. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.vi3.10507>.
- Ташук В.К. (2020). Оцінка ефективності кардіоцитопротекції в лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда та стабільну стенокардію шляхом цифрової обробки ЕКГ (диджиталізація) з подальшою її експертною оцінкою. Буковинський медичний вісник, 1 (93): 142–151. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.19>.
- Распутіна Л.В. (2022). EVA-синдром – раннє старіння судин при артеріальній гіпертензії. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», № 5-6: 522–523. <https://health-ua.com/article/70191-EVAsindrom--rann-starnnya-sudin-pri-arterialnij-gipertenz>.
- Castro-de la Torre T. C., Amador-Licona N., Bernal-Ruiz E. (2017). Correlación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca con SYNTAX II en angina crónica [Correlation of heart rate variability with SYNTAX II on chronic angina]. Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 55 (1): 107–111.