

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения
Украины
18.10.2023 № 1808
Регистрационное удостоверение
№ UA/20222/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ТИВОРЕЛЬ АСПАРТАТ
(TIVOREL ASPARTATE)

Состав:

действующие вещества: аргинина аспартат (L-аргинина L-аспартат), левокарнитин;
1 мл раствора содержит 264 мг аргинина аспартата (L-аргинина L-аспартат) в пересчете на аргинин — 149,7 мг и 100 мг левокарнитина;
вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат (E 218) – 0,8 мг;
пропилпарагидроксибензоат (E 216) – 0,2 мг; яблочная кислота (E 296); сахарин натрия (E 954); вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор оральный.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная или слегка желтоватая вязкая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа. Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Другие комбинированные кардиологические лекарственные средства. Код АТХ С01Е Х.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Терапевтический эффект лекарственного средства Тиворель аспартат обусловлен синергическим действием его компонентов — аргинина и левокарнитина.

Аргинин (α -амино- δ -гуанидино-валериановая кислота) относится к классу условно незаменимых аминокислот, является активным клеточным регулятором многочисленных жизненно важных функций организма и проявляет протекторные эффекты в критическом состоянии организма.

Аргинин оказывает антигипоксическое, мембраностабилизирующее, цитопротекторное, антиоксидантное, антирадикальное, дезинтоксикационное действие, проявляет себя как активный регулятор промежуточного обмена и процессов энергообеспечения, играет определенную роль в поддержании гормонального баланса в организме, улучшает плацентарный кровоток, снижает риск оксидативного стресса плода. Известно, что аргинин улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, глюкагону, увеличивает содержание в крови соматотропного гормона и пролактина, регулирует содержание глюкозы в крови при физической нагрузке, принимает участие в синтезе пролина, полиамина, агматина, включается в процессы фибриногенолиза, сперматогенеза, оказывает мембраностабилизирующее действие.

Аргинин является основным поставщиком оксида азота, тем самым влияя на гемодинамику в организме. Выраженные катионные свойства гуанидиновой группы аргинина способствуют улучшению метаболических процессов в тканях, вызывая уменьшение

содержания продуктов перекисного окисления мембранных липидов, повышение активности системы антиоксидантной защиты и энергообеспечения митохондрий путем активации их окислительно-восстановительной системы.

Антигипоксический эффект аргинина реализуется не только через увеличение продуцирования оксида азота (NO) эндотелиальной NO-синтазой, но и через косвенный антиоксидантный эффект, вызванный аргинином, в сочетании со снижением концентрации супероксид-анион-радикала, высвобождаемого из эндотелия.

Аргинин активирует гуанилатциклазу и повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в эндотелии сосудов, уменьшает активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов, подавляет синтез протеинов адгезии, предупреждая таким образом образование и развитие атеросклеротических бляшек, подавляя синтез эндотелина-1, являющегося мощным вазоконстриктором и стимулятором пролиферации и миграции гладких миоцитов сосудистой стенки. Аргинин подавляет также синтез асимметричного диметиларгинина — мощного эндогенного стимулятора оксидативного стресса.

Молекула NO ингибирует адгезию мононуклеаров, агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов, генерацию реактивных форм кислорода. В физиологических условиях NO участвует в адаптации сосудистой системы к повышению метаболических потребностей, обусловленных физическими нагрузками.

Аргинин принимает непосредственное участие в регуляции процессов, происходящих внутри сосудов, в том числе плацентарных, благодаря влиянию на эндотелий.

Аргинин играет важную роль в процессах нейтрализации аммиака в орнитинном цикле синтеза мочевины, а также связывании этого нейротоксина в нетоксический глютамин и стимуляции выведения аммиака из центральной нервной системы (ЦНС) и организма в целом. Таким образом реализуется гипоаммониемический эффект лекарственного средства. Аргинин стимулирует деятельность вилочковой железы, продуцирующей Т-клетки. Оказывает кислотообразующее действие и способствует коррекции кислотно-щелочного равновесия.

Левокарнитин является природным веществом, принимающим участие в большинстве энергетических процессов, его наличие является обязательным в метаболизме жирных кислот, аминокислот, углеводов и кетоновых тел. Только L-изомер карнитина является биологически активным. Самая большая концентрации левокарнитина определяется в мышечной ткани, в миокарде и печени.

Левокарнитин необходим для транспортировки длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии для их дальнейшего бета-окисления и образования энергии. Жирные кислоты используются в качестве энергетического субстрата всеми тканями, за исключением мозга. В скелетных мышцах и миокарде жирные кислоты являются основным субстратом для получения энергии.

Левокарнитин играет важную роль в сердечном метаболизме, поскольку окисление жирных кислот зависит от наличия достаточного количества этого вещества. Образование аденозинтрифосфата (АТФ) из жирных кислот энергетически более выгодно, чем окисление глюкозы. Модулирование гликолитического пути образования АТФ с помощью левокарнитина является оптимальным для кардиопротекции, поскольку, кроме оптимизации гликолитического пути образования АТФ в ишемизированных клетках, это не влияет на использование жирных кислот в качестве основного источника АТФ в неишемизированных клетках.

Также экспериментальные исследования показали, что стресс, острая ишемия, миокардит могут приводить к снижению уровня левокарнитина в миокардиальной ткани. Проведено большое количество исследований на животных, в которых подтверждено положительное действие левокарнитина при различных индуцированных кардиальных расстройствах: острая и хроническая ишемия, декомпенсация сердечной деятельности, сердечная недостаточность в результате миокардита, медикаментозная кардиотоксичность (таксаны,

адриамицин и пр.).

Левокарнитин, обеспечивая использование жирных кислот в качестве энергетического субстрата, способствует повышению выносливости при физических нагрузках.

Высвобождая коэнзим-А из сложных тиоэфиров, левокарнитин также усиливает окисление углеводов в цикле трикарбоновых кислот Кребса, стимулирует активность ключевого фермента гликолиза — пируватдегидрогеназы, а в скелетных мышцах — окисление аминокислот с разветвленной цепочкой. Таким образом, левокарнитин прямо или косвенно участвует в большинстве энергетических процессов, его присутствие обязательно для окисления жирных кислот, аминокислот, углеводов и кетонных тел.

За счет уменьшения плазменной концентрации свободных жирных кислот левокарнитин обеспечивает снижение инсулинорезистентности тканей.

Результаты клинического исследования III фазы с участием 137 пациентов демонстрируют, что применение лекарственного средства Тиворель аспартат в составе комплексной терапии ишемической болезни сердца превышает по эффективности стандартную терапию, приводит к увеличению продолжительности выполняемой физической нагрузки, увеличению мощности пороговой нагрузки и повышению оценки качества жизни (по опроснику HeartQoL).

Результаты другого клинического исследования III фазы при участии 106 пациентов демонстрируют, что применение лекарственного средства Тиворель аспартат в составе комплексной терапии острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне каротидной артерии является эффективным и обладает удовлетворительным профилем безопасности.

Опыт совместного применения L-аргинина аспартата и левокарнитина в клиническом исследовании свидетельствует о том, что их комбинация приводит к повышению общей и специальной физической трудоспособности и улучшению психофизиологического состояния спортсменов различных видов спорта.

Фармакокинетика.

Не исследовалась.

Клинические характеристики.

Показания.

- Тиворель аспартат применяется в составе комплексного лечения:
 - хронической ишемической болезни сердца;
 - атеросклероза коронарных, церебральных и периферических сосудов;
 - острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу.
- Тиворель аспартат применяется для повышения толерантности к физическим нагрузкам, в том числе в спорте.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ.
- Аллергические реакции в анамнезе.
- Тяжелые нарушения функции почек.
- Применение калийсберегающих диуретиков, а также спиронолактона.
- Инфаркт миокарда (в том числе в анамнезе).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

При применении лекарственного средства Тиворель аспартат необходимо учитывать, что препарат может вызвать выраженную и стойкую гиперкалиемию на фоне почечной недостаточности у пациентов, принимающих или принимавших спиронолактон. Предварительное применение калийсберегающих диуретиков также может способствовать повышению уровня концентрации калия в крови.

При одновременном применении с аминофиллином возможно повышение уровня инсулина в крови.

Одновременное применение с глюкокортикоидами приводит к накоплению левокарнитина в тканях организма (кроме печени). Другие анаболические средства усиливают эффект препарата.

У пациентов, получавших одновременно с левокарнитином антикоагулянты кумаринового ряда (см. разделы «Особенности применения», «Побочные реакции»), наблюдались очень редкие случаи повышения международного нормализованного отношения (МНО). МНО или другой соответствующий коагуляционный тест следует проводить каждую неделю, пока показатели не станут стабильными, и каждый месяц после этого у пациентов, принимающих такие антикоагулянты вместе с левокарнитином.

Одновременное применение левокарнитина со средствами, индуцирующими гипокарнитинемия из-за усиления выведения карнитина почками (например, вальпроевая кислота, пролекарства, содержащие пивалоновую кислоту, цефалоспорины, цисплатин, карбоплатин, ифосфамид), может уменьшить его уровень.

Лекарственное средство несовместимо с тиопенталом.

Особенности применения.

С осторожностью следует применять при нарушениях обмена электролитов, в частности уровня калия в плазме крови, поскольку препарат может способствовать развитию гиперкалиемии у пациентов с заболеваниями почек. Поэтому необходимо контролировать электролитный баланс при длительном приеме лекарственного средства.

Аргинин и левокарнитин усиливают метаболизм глюкозы, поэтому при применении лекарственного средства Тиворель аспартат у пациентов с сахарным диабетом, получающих лечение сахароснижающими препаратами, необходимо регулярно контролировать уровень глюкозы в плазме крови для своевременной коррекции терапии.

При применении препарата необходимо отказаться от алкоголя, никотина и психостимуляторов.

Если на фоне приема препарата нарастают симптомы астении, лечение необходимо отменить.

Лекарственное средство с осторожностью применяют пациентам со стенокардией.

Наблюдались очень редкие случаи превышения МНО у пациентов, принимавших одновременно левокарнитин и антикоагулянты кумаринового ряда (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Побочные реакции»). При сопутствующем применении кумариновых антикоагулянтов необходим соответствующий мониторинг.

Сообщалось о судорожных приступах у пациентов с присутствующей в анамнезе судорожной активностью, однако до конца не выяснено, увеличивает ли левокарнитин частоту и/или степень тяжести судорог. В случаях когда судорожные приступы связывают с приемом левокарнитина, следует рассмотреть возможность отмены применения этого лекарственного средства.

Длительное пероральное применение высоких доз левокарнитина пациентами с тяжелыми формами нарушения функции почек или терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»), поскольку это может привести к накоплению в крови потенциально токсических метаболитов — триметиламина (ТМА) и триметиламин-N-оксида (ТМАО) — из-за недостаточного выведения почками. Такое накопление приводит к увеличению ТМА в моче.

Не следует превышать рекомендованных доз препарата. При возникновении побочных эффектов препарат необходимо отменить. Чувствительность к препарату необходимо внимательно оценивать в течение первой недели применения и после каждого повышения дозы.

Лекарственное средство содержит такие вспомогательные вещества, как

метилпарагидроксибензоат (Е 218) и пропилпарагидроксибензоат (Е 216), которые могут вызывать аллергические реакции (возможно, замедленные).

Тиворель аспарат содержит:

0,0039 ммоль (или меньше 0,09 мг) натрия в 1 мл лекарственного средства;

0,078 ммоль (или 1,79 мг) натрия в 20 мл лекарственного средства, то есть практически свободный от натрия.

Применение в период беременности или грудного вскармливания.

Отсутствуют данные о применении Тивореля аспарата беременным женщинам. Данные об экскреции препарата в грудное молоко и его воздействии на плод неизвестны. Поэтому в период беременности или грудного вскармливания препарат назначают лишь тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода/ребенка.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

В отдельных случаях некоторые побочные реакции со стороны ЦНС могут влиять на способность управлять автотранспортом или работать со сложными механизмами.

Способ применения и дозы.

Применять внутрь перед приемом пищи.

Однократная доза составляет 10–20 мл. Максимальная суточная доза — 40 мл. Суточная доза препарата может быть поделена на 2–4 приема.

Показания.	Доза	Срок лечения
В составе комплексного лечения:		
хронической ишемической болезни сердца	По 20 мл 2 раза в сутки	21 день
острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу	По 20 мл 2 раза в сутки	21 день
атеросклероза коронарных, церебральных и периферических сосудов	По 10 мл 3-4 раза в сутки	21 день
Для повышения толерантности к физическим нагрузкам, в том числе в спорте	По 15 мл 2 раза в сутки	21 день

Курс приема препарата может быть продлен в случае необходимости по назначению врача.

Дети.

Отсутствуют достаточные данные о применении препарата детям.

Передозировка.

Симптомы

Почечная недостаточность, гипогликемия, большие дозы препарата могут вызвать диарею.

Лечение

В случае вышеуказанных проявлений необходимо прекратить прием лекарственного средства. Следует контролировать физиологические реакции и поддерживать жизненные функции организма. Показано промывание желудка, прием сорбентов. При необходимости вводят подщелачивающие средства и средства для налаживания диуреза (салуретики), растворы электролитов (0,9 % раствор натрия хлорида), 5 % раствор глюкозы. Необходимо проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Антидот отсутствует.

Побочные реакции.

Побочные реакции, приведенные ниже, классифицированы по органам, системам и частоте возникновения. Частота возникновения классифицируется как очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (не может быть оценена по существующим данным).

Системы органов	Частота	Побочные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Анафилактический шок, реакции повышенной чувствительности, включая высыпания, крапивницу, бронхоспазм, ангионевротический отек
Неврологические расстройства	Частота неизвестна	Головная боль, головокружение, чувство страха, слабость, тремор, судороги*
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Частота неизвестна	Колебания артериального давления, изменения сердечного ритма, боль в области сердца
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Частота неизвестна	Одышка
Желудочно-кишечные расстройства	Редко	Чувство легкого дискомфорта в желудке и кишечнике, тошнота непосредственно после приема лекарственного средства, исчезающие сами по себе; рвота, диарея
	Частота неизвестна	Сухость во рту, боль в животе
Нарушения со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани	Частота неизвестна	Боли в суставах
Общие расстройства	Частота неизвестна	Гипертермия, ощущение жара, ломота в теле
Исследование	Очень редко	Повышение МНО, гиперкалиемия
Другие	Очень редко	Специфический запах тела

* Сообщалось о случаях судорожных приступов у пациентов как с существующей судорожной активностью, так и без нее. У пациентов с прежней судорожной активностью повышалась частота и/или тяжесть судорожных приступов.

Сообщение о побочных реакциях

Сообщение о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить мониторинг соотношения польза/риск при применении данного лекарственного средства. Медицинским и фармацевтическим работникам, а также пациентам или их законным представителям следует сообщать обо всех случаях подозреваемых побочных реакций и отсутствия эффективности лекарственного средства через Автоматизированную информационную систему по фармаконадзору по ссылке: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Срок годности. 2 года.

Срок пригодности после первого открытия бутылки — 14 суток.

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

Лекарственное средство несовместимо с тиопенталом.

Упаковка.

По 100 мл или по 200 мл в коричневой бутылке полимерной с крышкой с контролем первого открытия, по 1 бутылке с мерным стаканчиком в коробке из картона.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ООО «Юрия-Фарм».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, Черкасская обл., г. Черкассы, ул. Кобзарская, 108. Тел.: (044) 281-01-01.

Дата последнего пересмотра.

05.03.2024