

В.А. Слободський, ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», м. Київ

# Переваги комбінованого застосування інфузійної та пероральної форми L-аргініну при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги

**Захворювання серця та судин – основна причина інвалідності й смертності в XXI сторіччі. Ішемічна хвороба серця (ІХС) (один із клінічних проявів – стабільна стенокардія напруги) – головна причина смертності у розвинених країнах світу. За даними клініки Мауо, у США на стабільну стенокардію хворіють 12 млн пацієнтів, з них 5-15% на рефрактерну стенокардію (E.H. Yang, W.B. Gregory, 2006).**

У структурі серцево-судинної патології в Україні перше місце (65%) посідає ІХС. Синдром стенокардії зумовлений двома факторами – потребою міокарда в кисні та можливістю його адекватного постачання. При домінуючій ролі атеросклеротичних уражень епікардіальних артерій у регулюванні кровообігу міокарда значний внесок належить судинам опору, в основному за рахунок змін ендотеліязалежного розширення. NO модулює коронарний кровообіг, знижуючи тонус коронарних артерій, тобто покращує доставку кисню в міокард. У випадку, коли вінцеві артерії уражені атеросклеротичними бляшками, NO відіграє домінуючу роль у кровопостачанні міокарда. У наш час розробляється нова терапевтична концепція лікування хворих на ІХС, метою якої є відновлення адекватної біодоступності NO (поліпшення ендотеліязалежної вазодилатації (ЕЗВД)). У цьому аспекті один з найбільш перспективних напрямів – використання природного попередника NO – L-аргініну (Y. Bai et al., 2009).

У попередній роботі ми дослідили ефективність перорального приймання L-аргініну (Тівортін® аспартат) для лікування хворих на ІХС: стабільна стенокардія напруги II-III функціонального класу (ФК) на тлі базисної антиангінальної терапії (В.А. Слободський, 2009). У цій роботі ми зробили спробу дослідити переваги комбінованого застосування двох лікарських форм (інфузійної та пероральної) L-аргініну під час лікування пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги.

## Матеріал і методи

Протягом 12-14 днів (період перебування у стаціонарі) хворим щодня інфузували 100 мл розчину тівортіну (4,2% розчин L-аргініну гідрохлориду). Одночасно пацієнти перорально приймали 20 мл тівортіну аспартату (4 г L-аргініну). Основна від-

мінність цього дослідження від попередніх – комбінований внутрішньовенно-пероральний шлях уведення. Під час внутрішньовенного введення біодоступність препарату значно вища, ніж при пероральному прийомі, тому ми сподівалися істотно зменшити період появи антиангінального ефекту. Вихідну велоергометрію (ВЕМ) проводили через 2 доби після надходження хворого у стаціонар (хворий адаптувався до перебування у стаціонарі, скоригована базова антиангінальна терапія), повторну – через 11-12 днів після першої, у день виписки.

У дослідженні взяли участь 25 хворих з діагнозом ІХС: стабільна стенокардія напруги II-III ФК.

Переносимість та ефективність препарату оцінювали за відповідними параметрами, обробляли статистично і представили у вигляді M+m з використанням t-критерію Стьюдента.

## Супутнє лікування

Ми призначали тівортін на тлі базисної терапії (β-блокатори, антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), ацетилсаліцилова кислота, статини) у терапевтичних дозах.

Хворим з діагнозом ІХС: стабільна стенокардія напруги II ФК – β-блокатор, інгібітор АПФ, аспірин, статини.

Хворим з діагнозом ІХС: стабільна стенокардія напруги III ФК – β-блокатор, антагоніст кальцію, ацетилсаліцилова кислота, статини.

Базисна терапія не мінялася протягом не менше місяця до включення в дослідження. У разі нападу стенокардії пацієнтам призначали нітрогліцерин. Ми рахували кількість прийнятих таблеток нітрогліцерину на добу (пацієнти вели щоденник). Функцію ендотелію оцінювали за загальноновизнаною неінвазивною методикою (K.E. Sorensen).

## Використання нітрогліцерину

У ході дослідження ми реєстрували частоту, інтенсивність, тривалість приступів і супутнє використання нітрогліцерину. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) критерієм наявності антиангінального ефекту лікарського засобу є зменшення кількості використаних таблеток нітрогліцерину не менш ніж у два рази. Беручи до уваги факт, що оцінка болю все-таки має досить великий компонент суб'єктивності, цей параметр ми розглядали як вторинний критерій ефективності. До й під час лікування окремо порахували кількість прийнятих таблеток нітрогліцерину вдень і вночі.

## Результати дослідження

### Дослідження функції ендотелію судин

Ендотелій відіграє важливу роль у регулюванні кровообігу, синтезуючи й метаболізуючи багато вазоактивних субстанцій. Найбільш важливим компонентом цього механізму є синтез ендотеліязалежного фактора вазорелаксації – NO. Результати попередніх досліджень показали, що у місцях атеросклеротичних уражень епікардіальних коронарних судин синтез і біодоступність NO суттєво знижені. Це змінює динамічну рівновагу факторів, які впливають на тонус судин, і провокує розвиток вазоконстрикції. Цей процес цілком закономірно призводить до розвитку епізодів ішемії, особливо у випадку підвищеної потреби міокарда в кисні. У цьому процесі значну роль відіграють судини опору, в основному за рахунок змін ендотеліязалежної вазодилатації. Раніше була показана тісна кореляція між ступенем дисфункції ендотелію у периферичних судинах опору (плечова артерія) та вінцевих артеріях (T.J. Sorensen, 1995).

У таблиці 1 представлено результати впливу комбінованого лікування тіворті-

ном на виразність дисфункції ендотелію судин.

З наведеної таблиці видно, що комбінована терапія тівортіном вірогідно поліпшує ЕЗВД після лікування (з  $4,12 \pm 0,56$  до  $6,22 \pm 0,71$ ;  $p < 0,05$ ) (+50,9%). Цікаві дані отримано під час роздільного аналізу хворих стенокардією напруги II і III ФК. Після лікування ЕЗВД зросла на 33,0% і 64,8% відповідно.

Помітно, що у хворих стенокардією напруги II ФК після лікування тівортіном ЕЗВД майже досягає норми (9–11%). Найбільший приріст ЕЗВД виявлено у хворих на стенокардію напруги III ФК – на 64,8%. Тобто L-аргінін більш виразно поліпшує функцію ендотелію у найбільш важкої категорії хворих, у яких вона була найбільш пригніченою на початку лікування. Причому помітно, що L-аргінін нормалізував функцію ендотелію у хворих на стенокардію напруги II ФК. Ендотелійнезалежна вазодилатація майже не змінювалася в кожній підгрупі.

#### Час виконання навантаження до появи депресії ST на ЕКГ і/або нападу стенокардії

Згідно з рекомендаціями ESC збільшення періоду до розвитку депресії сегмента ST і/або нападу стенокардії на 2 хв і більше – найважливіший показник наявності антиішемічного ефекту досліджуваного лікарського засобу. У наших хворих цей показник зріс з  $7,52 \pm 0,63$  хв до  $9,68 \pm 0,74$  хв, тобто на 28,7%. Подібним чином відреагував інший важливий показник антиішемічної активності лікарського засобу – сумарна виконана робота. Вона збільшилася на 52,6% – з  $339,5 \pm 48,2$  Вт до  $518,5 \pm 50,8$  Вт ( $p \leq 0,05$ ).

Не виявлено достовірних змін ще одного важливого показника виконаної роботи – подвійного добутку – з  $175,6 \pm 8,9$  до  $179,8 \pm 7,1$  (табл. 2).

Не виявлено достовірних змін систолічного АТ на піку навантаження – від  $154,3 \pm 10,1$  мм рт. ст. до  $158,5 \pm 11,7$  мм рт. ст. Подібним чином змінювалися ЧСС і діастолічний АТ.

Зацікавившись отриманими даними, ми проаналізували результати тестів із дозованим фізичним навантаженням окремо для хворих стенокардією напруги II і III ФК (табл. 3, 4).

Збільшення часу навантаження становило 13,7% і не досягло критерію достовірності. Тільки у двох з дев'яти хворих приріст часу навантаження становив 2 хв і більше, у решти він був на рівні 1 хв 10 с – 1 хв 30 с. Двоє хворих з цієї групи не досягли критерію рівня болю або змін на ЕКГ і припинили навантаження через втому. У двох хворих терапія тривала 8 і 9 днів відповідно, а час навантаження майже не змінився.

Збільшення часу навантаження становило 35,7% ( $p \leq 0,05$ ) при майже незмінних показниках гемодинаміки. В одного хворого період комбінованої терапії становив 8 днів, а час навантаження теж майже не змінився. Тобто, можна припустити, що мінімальний термін, необхідний для отримання антиішемічного ефекту при комбінованій внутрішньовенно-пероральній терапії – 11–12 днів.

Поліпшення якості життя є вторинним (має досить великий компонент суб'єктивізму) показником відносно цих інструментальних методів дослідження. Однак комбінована терапія достовірно зменшила кількість нападів стенокардії протягом доби як удень, так і вночі (табл. 5).

Кількість денних нападів стенокардії за добу зменшилася більш ніж у два рази – з  $3,14 \pm 0,45$  до  $1,5 \pm 0,32$  ( $p \leq 0,05$ ); кількість нічних нападів стенокардії відповідно зменшилася з  $2,32 \pm 0,18$  до  $0,7 \pm 0,05$  ( $p \leq 0,05$ ) на тиждень і стала спорадичною.

#### Обговорення

L-аргінін – умовно незамінна амінокислота, яку вперше виділили в 1886 р. E. Schulze і E. Steiger, а її структуру встановили E. Schulze і E. Winterstein у 1897 р. L-аргінін є попередником синтезу білків і багатьох біологічно активних молекул, таких як орнітин, пролін, поліаміни, креатин і агматин. Однак головне завдання L-аргініну в організмі людини – бути субстратом для синтезу оксиду азоту (R.M. Palmer, 1988).

L-аргінін усмоктується в тонкому кишечнику й транспортується у печінку, де основна його кількість метаболізується в орнітиновому циклі. Частина L-аргініну, що не метаболізувалася у печінці, використовується як субстрат для продукції

Таблиця 1. Клінічні характеристики пацієнтів і корекція дисфункції ендотелію після терапії тівортіном

Показники	Тівортін	
	До лікування	Після лікування
ЕЗВД, % у цілому по групі	4,12±0,56	6,22±0,71*
ЕНВД, % у цілому по групі	22,1±1,6	23,7±4,1
ЕЗВД, % у хворих стенокардією ФК II, n=9	6,12±0,72	8,14±0,67*
ЕНВД, % у хворих стенокардією II ФК	20,7±3,4	21,4±2,4
ЕЗВД, % у хворих стенокардією III ФК, n=16	3,44±0,47	5,67±0,73*
ЕНВД, % у хворих стенокардією III ФК	20,1±3,3	18,7±3,9

Примітка. ЕНВД – ендотелійнезалежна вазодилатація.  
\* $p < 0,05$  для значень на 12-й день лікування.

Таблиця 2. Протиішемічна активність тівортіну за результатами парних тестів з дозованим фізичним навантаженням

Показники	До лікування	Після лікування
Час виконання навантаження до появи депресії ST на ЕКГ і/або нападу стенокардії, хв	7,52±0,63	9,68±0,74*
Сумарна виконана робота Вт, хв	339,5±48,2	518,5±50,8*
Подвійний добуток	175,6±8,9	179,8±7,1
Пікова ЧСС, хв	114,2±5,7	119,1±7,9
Піковий АТ систолічний, мм рт. ст.	154,3±10,1	158,5±11,7
Піковий АТ діастолічний, мм рт. ст.	92,4±4,1	90,3±5,8

Примітка: ЧСС – частота серцевих скорочень; АТ – артеріальний тиск.  
\* $p < 0,05$  для значень на 12-й день лікування.

NO. Основним постачальником ендогенного L-аргініну є обмін білка в організмі, однак ендогенний синтез L-аргініну не відіграє важливої ролі в регуляції гомеостазу у здорових дорослих (G. Wu, S.M. Jr. Morris, 1998).

У фізіологічних умовах синтез NO з L-аргініну відбувається за допомогою ферментів NO-синтаз (NO-synthase – NOS), іншим продуктом реакції є L-цитрулін. NOS – єдиний з відомих на цей час ферментів, що використовує одночасно 5 кофакторів/простетичних груп, будучи одним з найбільш регульованих у природі ферментів (N.S. Bryan et al., 2009). Існує декілька ізоформ NOS, названих по типу клітин, де вони були вперше виділені – нейрональна (nNOS, NOS I), ендотеліальна (eNOS, NOS III) і макрофагальна (iNOS, NOS II).

У серцево-судинній системі eNOS переважно синтезується в ендотеліоцитах, її продукція залежить від таких біохімічних чинників, як ацетилхолін і брадикінін, а також у відповідь на стимуляцію механорецепторів напруженою зрушення (shear stress). Активність eNOS прямо корелює з концентрацією внутрішньоклітинного кальцію. eNOS належить провідна роль у забезпеченні постійного базисного рівня NO, що асоціюють з реалізацією механізмів локальної ендотеліопротекції та забезпеченням нормального гомеостазу судин. Крім того, eNOS виявлена в інших клітинах і тканинах, наприклад у кардіомиоцитах, еритроцитах, мегакаріоцитах, тромбоцитах (M.A. Gurevich, H.B. Стуров, 2006; E. Gkaliagkousi et al., 2007).

### Терапевтичний потенціал L-аргініну

Оскільки патологічні зміни функції ендотелію є незалежним предиктором несприятливого прогнозу в більшості хворих з серцево-судинними захворюваннями, ендотелій є близькою до ідеалу мішенню для превентивних втручань (Y. Kitta et al., 2009).

Прикладом такого терапевтичного втручання є застосування L-аргініну. В організмі людини присутні як L- так і D-енантіомери аргініну, але тільки L-аргінін є субстратом для продукції NO (H.L. Gornik, M.A. Creager, 2004). Наявні дані вказують на те, що ефект L-аргініну залежить від коливань його концентрації в плазмі крові. У нормі його концентрація у плазмі перебуває на рівні приблизно 70–110 ммоль/л. Внутрішньоклітинна концентрація L-аргініну приблизно на поря-

док вища, але при перорально/внутрішньовенному надходженні ендотеліоцити швидко його захоплюють і метаболізують в оксид азоту. Існують такі можливі пояснення користі від терапії L-аргініном у хворих на ІХС.

- Хоча концентрація L-аргініну у плазмі крові не знижена у більшості хворих (виключення – хворі в термінальній стадії гемодіалізу з хронічним захворюванням нирок), його локальна біодоступність для NOS може бути зниженою внаслідок підвищеної активності L-аргіназ, які конкурують з NO-синтазою за субстрат. Вони метаболізують L-аргінін до орнітину та сечовини.

- У хворих з ІХС у плазмі крові зазвичай істотно підвищена концентрація конкурентного антагоніста L-аргініну – асиметричного диметиларгініну (ADMA), незворотного інгібітора NO-синтази.

Тобто L-аргінін, конкуруючи з ADMA за NO-синтазу, поліпшує біосинтез NO, таким чином стимулює ендотеліозалежну вазодилатацію у пацієнтів з порушеною функцією ендотелію. За значного збільшення концентрації L-аргініну у плазмі крові, що досягається при внутрішньовенному або внутрішньоартеріальному введенні, з'являються ефекти, прямо не пов'язані з продукцією NO (стимуляція секреції інсуліну та гормону росту); високий рівень L-аргініну у плазмі крові веде до неспецифічної вазодилатації (за рахунок осмотичного/pH ефекту) (R.H. Boger, 2007).

Таким чином, застосування L-аргініну має велике значення у профілактиці (на ранніх стадіях атерогенезу) та лікуванні серцево-судинних захворювань. Результати проведених досліджень свідчать про ефективність застосування L-аргініну

**Таблиця 3. Протиішемічна активність тівортину у хворих на стенокардію напруги II ФК за результатами парних тестів з дозованим фізичним навантаженням**

Показники	До лікування	Після лікування
Час виконання навантаження до появи депресії ST на ЕКГ і/або нападу стенокардії, хв	10,2±0,88	11,59±1,02
Подвійний добуток, ум. од.	217,9±12,5	208,4±14,4
Пікова ЧСС, хв	123,1±9,8	119,1±7,7
Піковий АТ систолічний, мм рт. ст.	178,4±11,2	174,3±5,25
Піковий АТ діастолічний, мм рт. ст.	94,7±5,23	92,1±6,4

\*p<0,05 для значень на 12-й день лікування.

**Таблиця 4. Протиішемічна активність тівортину у хворих стенокардією III ФК за результатами парних тестів з дозованим фізичним навантаженням**

	До лікування	Після лікування
Час виконання навантаження до появи депресії ST на ЕКГ і/або нападу стенокардії, хв	6,78±0,54	9,04±0,62*
Подвійний добуток, ум. од.	164,5±9,1	165,8±8,8
Пікова ЧСС, хв	104,5±4,8	108,5±6,6
Піковий АТ систолічний, мм рт. ст.	158,4±6,2	152,3±7,1
Піковий АТ діастолічний, мм рт. ст.	88,2±4,1	86,2±5,1

\*p<0,05 для значень на 12-й день лікування.

**Таблиця 5. Антиангінальна ефективність тівортину**

	До лікування	12-й день лікування
Кількість нітрогліцерину під час навантаження, таб.	3,14±0,45	1,5±0,32*
Кількість нітрогліцерину у спокої, таб.	2,32±0,18	0,7±0,05*

\*p<0,05 на 12-й день лікування.



при таких станах, як стенокардія, хронічна серцева недостатність, облітеруючі захворювання периферичних судин (перемежаюча кульгавість).

Раніше ми вже згадували про так звану рефрактерну стенокардію. Згідно з класифікацією ВОЗ цей діагноз слід ставити хворим, які, незважаючи на проведені хірургічні втручання з ревазуляризації міокарда та оптимально підбрану медикаментозну терапію, мають об'єктивні ознаки ішемії міокарда під час навантаження (тести з дозованим фізичним навантаженням, тест з добутоаміном) і синдром стенокардії. Вище наведено дані про кількість таких хворих у США. Логічно припустити, що в Україні їх відсоток не менший. У наш час для лікування цієї категорії хворих (на фоні оптимально підбраної базової терапії) рекомендовано такі лікарські засоби: L-аргінін, івабрадин, ралозазин, нікорандил.

Зараз робляться спроби виділити категорії хворих, яким терапія L-аргініном принесе максимальну користь (Boger R.H., 2007).

- Насамперед це хворі зі зниженою концентрацією L-аргініну у плазмі крові й зумовленою цим дисфункцією ендотелію.
- Хворі з високою концентрацією АДМА у плазмі крові.

Багато лікарських засобів, які застосовують при вторинній профілактиці, не тільки поліпшують функцію ендотелію, а й знижують концентрацію АДМА у плазмі крові. Можна припустити, що у «добре лікованих» хворих ефективність L-аргініну буде нижчою.

Логічно також припустити, що при довгостроковій терапії L-аргініном активуються аргінази кишечника і його метаболізм передусім іде шляхом орнітинового циклу на шкоду синтезу NO, тобто швидше за все, його слід використовувати курсами, а не постійно.

### Можливий механізм антиангінального ефекту

Комбінована терапія тівортіном вірогідно збільшувала час виконання навантаження до появи депресії ST на ЕКГ і/або нападу стенокардії й сумарну виконану роботу при незміненому подвійному добутку, ЧСС, систолічному та діастолічному АТ на піку навантаження. Імовірно, це відображає зменшення потреби міо-

карда в кисні. Так само ці результати можна пояснити поліпшенням периферичного кровообігу при виконанні тестів з дозованим фізичним навантаженням, що є очікуваним наслідком поліпшення ендотелійзалежної вазодилатації. Доведено, що дисфункція ендотелію розвивається паралельно в коронарних і периферичних артеріях (Т.Т. Sorensen, 1995). Цю думку побічно підтверджує виявлений нами факт, що важкі хворі зі стабільною стенокардією III ФК мали найбільш виражену дисфункцію ендотелію; у них виявлено найбільший відсоток приросту часу навантаження до появи депресії ST на ЕКГ і/або нападу стенокардії. Відповідно, хворі зі стабільною стенокардією II ФК показали зворотну закономірність — у цієї категорії пацієнтів не вдалося достовірно довести наявності антиішемічного ефекту. Поряд з цим комбінована терапія нормалізувала у них функцію ендотелію. Логічно припустити, що терапія L-аргініном найбільш ефективна там, де найбільш виражена дисфункція ендотелію — він значно зменшує її виразність, таким чином впливаючи на «динамічний компонент» синдрому стенокардії. У хворих зі стабільною стенокардією II ФК комбінована терапія значно покращила функцію ендотелію, але не досягла норми, тобто у цієї категорії пацієнтів L-аргінін виявив тенденцію до антиішемічної активності, але не досяг межі достовірності, вичерпавши таким чином свої можливості.

Отже, терапія L-аргініном безпечна, поліпшує ЕЗВД, істотно збільшує толерантність до фізичного навантаження і якість життя найбільш важких хворих зі стабільною стенокардією напруження.

### Висновки

1. У хворих на хронічну ІХС комбінована терапія тівортіном покращує функцію ендотелію.

2. У пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги тівортін поліпшував толерантність до фізичного навантаження — вірогідно збільшувався час навантаження й обсяг виконаної роботи. Це стосується хворих зі стабільною стенокардією напруження III ФК. У пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження II ФК комбінована терапія демонструвала тенденцію до покращення цих показників.

3. Застосування тівортіну сприяло поліпшенню якості життя хворих — значно зменшувалося споживання нітрогліцерину.

Результати клінічного дослідження дають можливість рекомендувати комбіновану терапію тівортіном для клінічного застосування під час лікування найбільш важкої категорії хворих зі стабільною стенокардією напруги.

### Література

1. Bai Y., Sun L., Yang T. et al. (2009). Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low. a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, 89(1): 77-84.
2. Boger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr.* 2007 Jun; 137 (6 Suppl 2): 1650S-1655S.
3. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Frontiers in Bioscience.* 2009 14: 1-18.
4. Gkaliagkousi E., Ritter J., Ferro A. (2007) Platelet-derived nitric oxide signaling and regulation. *Circ. Res.*, 101(7): 654-662.
5. Gornik H.L., Creager M.A. (2004) Arginine and endothelial and vascular health. *J. Nutr.*, 134: 2880S-2887S.
6. Kitta Y., Obata J.E., Nakamura T., Hirano M., Kodama Y., Fujioka D., Saito Y., Kawabata K., Sano K., Kobayashi T., Yano T., Nakamura K., Kugiyama K. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009 — 53(4). P. 323-30.
7. Palmer R.M., D.S. Ashton. and S. Moncada. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature (Lond.)*. 1988. -333: 664-666.
8. Sorensen K.E., Celermajer D.S., Spiegelhalter D.J. et al. Noninvasive measurement of human endothelium-dependent arterial responses: accuracy and reproducibility// *Br. Heart. J.* — 1995. — Vol. — 74. — P. 247-53.
9. Sorensen T.J., Uchata A., Gerhard M.D., et al. Close relationship of endothelial cell function in the human coronary and peripheral circulations// *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995. — Vol. — 26. — P. 1235-41.
10. Gregory W. Barenness. Evolving treatment strategies for chronic refractory angina. *Opin. Pharmacother.* 2006. — Vol. — 7(3). - P. 259-266.
11. Wu G., Morris S.M. Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem. J.* 1998. — Vol. — 336. P. 1-17.
12. Методичні рекомендації з клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. Київ, 1999.
13. Викторов А.П. Основные принципы организации клинических испытаний лекарственных препаратов. 1994 г. Ліки. Медицинская литература. С. 81-106.
14. Гуревич М.А., Стуров Н.В. (2006) Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопroteкции. *Трудный пациент.* 3: 23-29.
15. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспарат, виробництва ТОВ «Юрія-фарм» при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 2009, № 5. С. 40-43.