

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТІВОРЕЛЬ АСПАРТАТ
(TIVOREL ASPARTATE)

Склад:

діючі речовини: аргініну аспартат (L-аргініну L-аспартат), левокарнітин;
1 мл розчину містить 264 мг аргініну аспартату (L-аргініну L-аспартат) у перерахунку на аргінін – 149,7 мг та 100 мг левокарнітину;

допоміжні речовини: метилпарагідроксибензоат (E 218) – 0,8 мг;
пропілпарагідроксибензоат (E 216) – 0,2 мг; яблучна кислота (E 296); сахарин натрію (E 954); вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин оральний.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або злегка жовтувата в'язка рідина.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Інші комбіновані кардіологічні лікарські засоби.
Код АТХ C01E X.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Терапевтичний ефект лікарського засобу Тіворель аспартат зумовлений синергічною дією його компонентів – аргініну та левокарнітину.

Аргінін (α -аміно- δ -гуанідино-валеріанова кислота) належить до класу умовно незамінних амінокислот, є активним клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму та виявляє протекторні ефекти в критичному стані організму.

Аргінін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі, покращує плацентарний кровоток, знижує ризик оксидативного стресу плода. Відомо, що аргінін покращує чутливість периферичних тканин до інсуліну, глюкозону, збільшує вміст у крові соматотропного гормону і пролактину, регулює вміст глюкози в крові під час фізичного навантаження, бере участь у синтезі проліну, поліаміну, агматину, включається в процеси фібринолізу, сперматогенезу, чинить мембраностабілізуючу дію.

Аргінін є основним постачальником оксиду азоту, тим самим впливаючи на гемодинаміку в організмі. Виражені катіонні властивості гуанідинової групи аргініну сприяють поліпшенню метаболічних процесів у тканинах, викликаючи зменшення вмісту продуктів перекисного окислення мембранних ліпідів, підвищення активності системи антиоксидантного захисту та енергозабезпечення мітохондрій шляхом активації їхньої окислювально-відновної системи.

Антигіпоксичний ефект аргініну реалізується не тільки через збільшення продукування

оксиду азоту (NO) ендотеліальною NO-синтазою, а й через непрямий антиоксидантний ефект, викликаний аргініном, в поєднанні зі зниженням концентрації супероксид-аніон-радикала, що вивільняється з ендотелію.

Аргінін активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії, запобігаючи таким чином утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких міоцитів судинної стінки. Аргінін також пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендogenous стимулятора оксидативного стресу.

Молекула NO інгібує адгезію мононуклеарів, агрегацію тромбоцитів, проліферацію гладкої мускулатури судин, генерацію реактивних форм кисню. В фізіологічних умовах NO бере участь в адаптації судинної системи до підвищення метаболічних потреб, обумовлених фізичними навантаженнями.

Аргінін бере безпосередню участь у регуляції процесів, що відбуваються всередині судин, у тому числі плацентарних, завдяки впливу на ендотелій.

Аргінін відіграє важливу роль в процесах нейтралізації аміаку в орнітиновому циклі синтезу сечовини, а також зв'язуванні цього нейротоксину в нетоксичний глютамін та стимуляції виведення аміаку із центральної нервової системи (ЦНС) та організму загалом. Таким чином реалізується гіпоамоніємічний ефект лікарського засобу.

Аргінін стимулює діяльність вилочкової залози, що продукує Т-клітини. Чинить кислотоутворювальну дію і сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги.

Левокарнітин є природною речовиною, яка бере участь у більшості енергетичних процесів, його наявність обов'язкова в метаболізмі жирних кислот, амінокислот, вуглеводів та кетонових тіл. Лише L-ізомер карнітину є біологічно активним. Найбільша концентрація левокарнітину визначається в м'язовій тканині, в міокарді та печінці.

Левокарнітин необхідний для транспортування довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії для їх подальшого бета-окислення й утворення енергії. Жирні кислоти використовуються як енергетичний субстрат всіма тканинами, за винятком мозку. У скелетних м'язах та міокарді жирні кислоти є основним субстратом для одержання енергії. Левокарнітин відіграє важливу роль у серцевому метаболізмі, оскільки окислення жирних кислот залежить від наявності достатньої кількості цієї речовини. Утворення аденозинтрифосфату (АТФ) із жирних кислот є енергетично більш вигідним, ніж окислення глюкози. Модулювання гліколітичного шляху утворення АТФ за допомогою левокарнітину є оптимальним для кардіопротекції, оскільки, окрім оптимізації гліколітичного шляху утворення АТФ в ішемізованих клітинах, це не впливає на використання жирних кислот як основного джерела АТФ у неішемізованих клітинах.

Також експериментальні дослідження показали, що стрес, гостра ішемія, міокардит можуть призводити до зниження рівня левокарнітину в міокардіальній тканині. Проведено велику кількість досліджень на тваринах, у яких підтверджено позитивну дію левокарнітину у разі різних індукованих кардіальних розладів: гостра та хронічна ішемія, декомпенсація серцевої діяльності, серцева недостатність у результаті міокардиту, медикаментозна кардіотоксичність (таксани, адриаміцин тощо).

Левокарнітин, забезпечуючи використання жирних кислот як енергетичного субстрату, сприяє підвищенню витривалості під час фізичних навантажень.

Вивільняючи коензим-А зі складних тіоефірів, левокарнітин також посилює окислення вуглеводів у циклі трикарбонових кислот Кребса, стимулює активність ключового ферменту гліколізу – піруватдегідрогенази, а в скелетних м'язах – окиснення амінокислот з розгалуженим ланцюгом. Таким чином, левокарнітин прямо або опосередковано бере участь у більшості енергетичних процесів, його наявність обов'язкова для окислення жирних кислот, амінокислот, вуглеводів та кетонових тіл.

За рахунок зменшення плазмової концентрації вільних жирних кислот левокарнітин

забезпечує зниження інсулінорезистентності тканин.

Результати клінічного дослідження III фази за участю 137 пацієнтів демонструють, що застосування лікарського засобу Тіворель аспартат у складі комплексної терапії ішемічної хвороби серця переважає за ефективністю стандартну терапію, призводить до збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження, збільшення потужності порогового навантаження та підвищення оцінки якості життя (за опитувальником HeartQoL).

Результати іншого клінічного дослідження III фази за участю 106 пацієнтів демонструють, що застосування лікарського засобу Тіворель аспартат у складі комплексної терапії гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом в басейні каротидної артерії є ефективним та має задовільний профіль безпеки.

Досвід сумісного застосування L-аргініну аспартату та левокарнітину в клінічному дослідженні свідчить про те, що їх комбінація призводить до підвищення загальної і спеціальної фізичної працездатності та поліпшення психофізіологічного стану спортсменів різних видів спорту.

Фармакокінетика.

Не досліджувалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Тіворель аспартат застосовують у складі комплексного лікування:
 - хронічної ішемічної хвороби серця;
 - атеросклерозу коронарних, церебральних та периферичних судин;
 - гострих порушень мозкового кровообігу за ішемічним типом.
- Тіворель аспартат застосовують для підвищення толерантності до фізичних навантажень, в тому числі в спорті.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Алергічні реакції в анамнезі.
- Тяжкі порушення функції нирок.
- Застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону.
- Інфаркт міокарда (у тому числі в анамнезі).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При застосуванні лікарського засобу Тіворель аспартат необхідно враховувати, що препарат може спричинити виражену та стійку гіперкаліємію на тлі ниркової недостатності у пацієнтів, які приймають або приймали спіронолактон. Попереднє застосування калійзберігаючих діуретиків також може сприяти підвищенню рівня концентрації калію в крові.

При одночасному застосуванні з амінофіліном можливе підвищення рівня інсуліну в крові.

Одночасне застосування з глюкокортикоїдами призводить до накопичення левокарнітину у тканинах організму (окрім печінки). Інші анаболічні засоби посилюють ефект препарату.

У пацієнтів, які отримували одночасно з левокарнітином антикоагулянти кумаринового ряду (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»), спостерігалися дуже рідкісні випадки підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). МНВ або інший відповідний коагуляційний тест слід проводити щотижня, поки показники не стануть стабільними, і щомісяця після цього у пацієнтів, які приймають такі антикоагулянти разом з левокарнітином.

Одночасне застосування левокарнітину із засобами, що індукують гіпокарнітинемію через посилення виведення карнітину нирками (наприклад, вальпроєва кислота, проліки, що містять півалонову кислоту, цефалоспорины, цисплатин, карбоплатин, іфосфамід), може зменшити його рівень.

Лікарський засіб несумісний з тіопенталом.

Особливості застосування.

Обережно слід застосовувати при порушеннях обміну електролітів, зокрема рівня калію в плазмі крові, оскільки препарат може сприяти розвитку гіперкаліємії у пацієнтів із захворюваннями нирок. Тому необхідно контролювати електролітний баланс під час тривалого прийому лікарського засобу.

Аргінін та левокарнітин посилюють метаболізм глюкози, тому при застосуванні лікарського засобу Тіворель аспартат у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримують лікування цукрознижувальними препаратами, необхідно регулярно контролювати рівень глюкози в плазмі крові для своєчасної корекції терапії.

При застосуванні препарату необхідно відмовитись від алкоголю, нікотину та психостимуляторів.

Якщо на тлі прийому препарату нарастають симптоми астенії, лікування необхідно відмінити.

Лікарський засіб з обережністю застосовують пацієнтам зі стенокардією.

Спостерігалися дуже рідкісні випадки підвищення МНВ у пацієнтів, які одночасно приймали левокарнітин та антикоагулянти кумаринового ряду (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції»). При супутньому застосуванні кумаринових антикоагулянтів необхідний відповідний моніторинг.

Повідомляли про судомні напади у пацієнтів з наявною судомною активністю в анамнезі, однак до кінця не з'ясовано, чи збільшує левокарнітин частоту та/або ступінь тяжкості судом. У випадках коли судомні напади пов'язують з прийомом левокарнітину, слід розглянути можливість відміни застосування цього лікарського засобу.

Тривале пероральне застосування високих доз левокарнітину пацієнтами з тяжкими формами порушення функції нирок або термінальною стадією хронічної хвороби нирок (ХХН) протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), оскільки це може призвести до накопичення в крові потенційно токсичних метаболітів – триметиламіну (ТМА) та триметиламін-N-оксиду (ТМАО) – через недостатнє виведення нирками. Таке накопичення призводить до збільшення ТМА в сечі.

Не слід перевищувати рекомендовані дози препарату. При виникненні побічних ефектів препарат необхідно відмінити. Чутливість до препарату необхідно уважно оцінювати протягом першого тижня застосування і після кожного підвищення дози.

Лікарський засіб містить такі допоміжні речовини, як метилпарагідроксибензоат (Е 218) та пропілпарагідроксибензоат (Е 216), які можуть викликати алергічні реакції (можливо, уповільнені).

Тіворель аспартат містить:

0,0039 ммоль (або менше 0,09 мг) натрію в 1 мл лікарського засобу;

0,078 ммоль (або 1,79 мг) натрію в 20 мл лікарського засобу, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає даних щодо застосування Тіворелю аспартату вагітним жінкам. Дані щодо екскреції препарату у грудне молоко та його дія на плід невідомі. Тому у період вагітності або годування груддю лікарський засіб призначають лише тоді, коли очікувана користь для жінки переважає потенційний ризик для плода/дитини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

В окремих випадках деякі побічні реакції з боку ЦНС можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати всередину перед прийомом їжі.

Разова доза становить 10–20 мл. Максимальна добова доза – 40 мл. Добова доза препарату може бути розділена на 2–4 прийоми.

Показання	Доза	Термін лікування
У складі комплексного лікування:		
хронічної ішемічної хвороби серця	По 20 мл 2 рази на добу	21 день
гострих порушень мозкового кровообігу за ішемічним типом	По 20 мл 2 рази на добу	21 день
атеросклерозу коронарних, церебральних та периферичних судин	По 10 мл 3–4 рази на добу	21 день
Для підвищення толерантності до фізичних навантажень, в тому числі в спорті	По 15 мл 2 рази на добу	21 день

Курс застосування препарату може бути продовжений у разі необхідності за призначенням лікаря.

Діти.

Немає даних щодо застосування препарату дітям.

Передозування.

Симптоми

Ниркова недостатність, гіпоглікемія, великі дози препарату можуть спричинити діарею.

Лікування

При наявності вищезазначених проявів необхідно припинити прийом лікарського засобу. Слід контролювати фізіологічні реакції та підтримувати життєві функції організму. Показане промивання шлунка, прийом сорбентів. У разі необхідності вводять підлужувальні засоби і засоби для налагодження діурезу (салуретики), розчини електролітів (0,9 % розчин натрію хлориду), 5 % розчин глюкози. Необхідно проводити симптоматичну та підтримувальну терапію. Антидот відсутній.

Побічні реакції.

Побічні реакції, приведені нижче, класифіковано за органами і системами та частотою виникнення. Частота виникнення класифікується як дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Системи органів	Частота	Побічні реакції
Порушення з боку імунної системи	Частота невідома	Анафілактичний шок, реакції підвищеної чутливості, включно з висипанням, кропив'яркою, бронхоспазмом, ангіоневротичним набряком
Неврологічні розлади	Частота невідома	Головний біль, запаморочення, відчуття страху, слабкість, тремор, судими*
З боку серцево-судинної системи	Частота невідома	Коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму, біль у ділянці серця
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Частота невідома	Задишка

Шлунково-кишкові розлади	Рідко	Відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування лікарського засобу, які зникають самі по собі; блювання, діарея
	Частота невідома	Сухість в роті, біль у животі
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Частота невідома	Біль у суглобах
Загальні розлади	Частота невідома	Гіпертермія, відчуття жару, ломота у тілі
Дослідження	Дуже рідко	Підвищення МНВ, гіперкаліємія
Інші	Дуже рідко	Специфічний запах тіла

* Повідомляли про випадки судомних нападів у пацієнтів як з наявною судомною активністю, так і без неї. У пацієнтів з попередньою судомною активністю підвищувалась частота та/або тяжкість судомних нападів.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності після першого відкриття пляшки – 14 діб.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Лікарський засіб несумісний з тіопенталом.

Упаковка.

По 100 мл або по 200 мл у коричневій пляшці полімерній з кришкою з контролем першого відкриття, по 1 пляшці з мірним стаканчиком у коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Юрія-Фарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01.

Дата останнього перегляду.

05.03.2024