

# КЛІНІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ L-АРГІНІНУ У ХВОРИХ НА КРИТИЧНУ ІШЕМІЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК

**В. Г. Мішалов, В. А. Черняк, О. І. Сопко**

*Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, Київ*

**Резюме.** У статті наведені результати клінічного дослідження ефективності L-аргініну в лікуванні хворих облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок з тяжким перебігом і трофічними змінами. Доведено, що препарат статистично вірогідно поліпшує показники мікроциркуляції в тканинах і сегментарний тиск у судинах нижніх кінцівок. Результати проведеного клінічного дослідження дозволяють рекомендувати L-аргінін для лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок з наявністю трофічних змін шкіри гомілок і стоп.

**Ключові слова:** L-аргінін, критична ішемія нижніх кінцівок, трофічні зміни шкіри, інфузійна терапія.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ L-АРГИНИНА У БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

**В. Г. Мишалов, В. А. Черняк, О. И. Сопко**

**Резюме.** В статье приведены результаты клинического испытания эффективности L-аргинина в лечении больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей с тяжелым течением и трофическими нарушениями. Доказано, что препарат статистически достоверно улучшает показатели микроциркуляции в тканях и сегментарное давление в сосудах нижних конечностей. Результаты проведенного клинического исследования позволяют рекомендовать L-аргинин для лечения больных с хронической критической ишемией нижних конечностей с наличием трофических изменений кожи голеней и стоп.

**Ключевые слова:** L-аргинин, критическая ишемия нижних конечностей, трофические нарушения кожи, инфузионная терапия.

## BACKGROUND OF CLINICAL APPLICATION OF L-ARGININE IN PATIENTS WITH CRITICAL LOWER EXTREMITIES ISCHEMIA

**V. G. Mishalov, V. A. Chernyak, O. I. Sopko**

**Summary.** The results of clinical trials of the effectiveness of L-arginine in patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremities with severe trophic disorders presented. Proved that the drug significantly improves microcirculation in the tissues and segmental pressure in the legs. The results of the clinical study can recommend L-arginine in the treatment of patients with chronic critical ischemia of the lower extremities with trophic skin changes of legs and feet.

**Keywords:** L-arginine, the critical lower extremities ischemia, trophic skin disorders, infusion therapy.

Адреса для листування:

Мішалов Володимир Григорович  
д-р мед. наук, професор  
Національний медичний університет  
ім. О. О. Богомольця МОЗ України  
01601, Київ, бульвар Т. Шевченка, 13

## ВСТУП

L-аргінін має антигіпоксичну, мембрано-стабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію і активно регулює процеси обміну і енергозабезпечення, відіграючи при цьому певну роль в підтриманні гормонального балансу організму. Так, відомо, що L-аргінін збільшує вміст в крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, бере участь в синтезі проліну, поліаміну, агматину, включається в процеси фібринолізу, сперматогенезу, інгібує адгезію лейкоцитів, має мембраностабілізуючу дію [1–3]. L-аргінін (-аміно-гуанідинвалеріанова кислота) — амінокислота, яка є активним і різностороннім клітинним регулятором багаточисленних життєво важливих функцій ор-

ганізму, виявляючи при цьому важливі протекторні ефекти в критичних станах організму, в тому числі й ішемічного характеру [4–6].

L-аргінін є субстратом для NO-синтази, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, запобігаючи, таким чином, утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, котрий є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладеньких м'язів судинної стінки. L-аргінін пригнічує, також, синтез асиметричного димети-

ларгініну — потужного ендogenousного стимулятора оксидативного стресу [7–9].

L-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 ЦНС та організму в цілому. Метою даного дослідження була оцінка терапевтичної еквівалентності за показниками ефективності L-аргінину у пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок з тяжким перебігом і трофічними змінами, що відповідає IV стадії захворювання.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження були 72 пацієнти обох статей у віці від 30 до 70 років з діагнозом облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок і тазу IV стадії, що мали трофічні виразки гомілок та стоп.

#### 1. Тип дослідження

Дане клінічне дослідження проводилося як відкрите, порівняльне, паралельне.

#### 2. Загальний опис дослідження

У дослідженні брали участь 72 пацієнти, що знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділеннях хірургії і судинної хірургії, що є клінічними базами кафедри хірургії № 4 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця та відповідали критеріям включення/виключення.

Всі пацієнти, що брали участь у дослідженні методом рандомізації були розподілені в основну (36 пацієнтів) і контрольну (36 пацієнтів) групи.

Пацієнти основної групи одержували досліджуваний препарат L-аргінину Тівортін («Юрія-Фарм», Україна) — розчин для інфузій, 100 мл містять 4,2 г аргінину гідрохлориду.

Пацієнтам контрольної групи призначили вазодилататор алпростадил (Вазапостан «Шварц Фарма АГ», Німеччина) — ампула для внутрішньовенних ін'єкцій, що містить 20 мкг алпростадилу.

Етапи дослідження: 0-й день (напередодні початку терапії), 14-й день (кінець стаціонарного етапу і введення препарату), 30-й день, 60-й день і 90-й день.

#### 3. Критерії включення:

- пацієнти обох статей у віці від 30 до 70 років;
- встановлений діагноз облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок і тазу IV стадії з наявністю трофічних змін;
- підтвердження діагнозу за даними рентгенологічного дослідження (наявність нерівномірної з'їденості контуру артерій, сегментарна обтурація артерій стегна і тазу);
- зменшення сумарного капілярного кровотоку в нижніх кінцівках на 60 % і більше по відношенню до нижньої межі норми за даними ЛДФ (у нормі величина перфузії складає  $(67,4 \pm 11,3)$  перфузійних одиниць (ПО));
- інформована письмова згода пацієнта на участь в дослідженні;
- здібність пацієнта до адекватної співпраці в процесі дослідження.

#### 4. Критерії виключення:

- вагітність, лактація;
- відома гіперчутливість до аргінину або інших компонентів препарату;
- наявність гнійно-некротичних ускладнень облітеруючого атеросклерозу у вигляді глибоких виразок з ураженням сухожилок і кісток;
- порушення функції печінки/нирок;
- алергічні захворювання, епізоди медикаментозної алергії в анамнезі;
- відомі порушення амінокислотного обміну;
- супутні захворювання або гострі стани, наявність яких може істотно вплинути на результати дослідження;
- лікування препаратами аргінину і простагландинів в термін менше 30 днів до початку дослідження;
- необхідність в призначенні альтернативних методів лікування;
- участь в будь-якому іншому клінічному дослідженні.

#### 5. При об'єктивному огляді враховувалися:

- характер пульсації на симетричних ділянках нижніх кінцівок (виразна; ослаблена; відсутня);
- дані вимірювання кісточно-плечевого індексу (КПІ) — відношення артеріального тиску (АТ) в області гомілковостопного суглоба до АТ в плечовій артерії (у нормі відношення рівне 1,0 або трохи вище. Хворі з скаргами на переміжну кульгавість звичайно мають КПІ нижче 0,8. У пацієнтів з болями у спокої КПІ менше 0,5 — це критична ішемія і додатковий критерій включення);
- біль у спокої, розміри трофічної виразки, ступінь набряку кінцівки, дистанція ходьби до появи ознак переміжної кульгавості.

Ультразвукову доплерографію виконували на ультразвуковому апараті моделі 5000 фірми «АЛОКА» (Японія) за допомогою датчиків 4 та 8 МГц. Реєстрували швидкість і напрямок кровоплину по артеріям нижніх кінцівок. Ультразвукова доплерографія артерій нижніх кінцівок проводилася з визначенням КПІ по задній великогомілковій артерії (ЗВГА) і артерії тилу стопи (АТС). Для вимірювання регіонарного систолічного тиску (РСТ) використовували пневматичну манжету, яку накладали навколо кінцівки. Тиск у манжеті, при якому відновлювався кровотік у дистальній ділянці кінцівки під час декомпресії являє собою систолічний тиск на рівні накладання манжети.

Мікроциркуляцію в тканинах нижніх кінцівок досліджували за допомогою методу ЛДФ, заснованого на віддзеркаленні гелій-неонового лазерного променя від рухомих формених елементів крові із зміною частоти відбитого сигналу згідно ефекту Доплера. Дослідження проводили на апараті «ЛАКК-2» (Росія). Мікроциркуляцію в тканинах у хворих з оклюзією артерій досліджували у області великого пальця стопи. Вимірювання проводили

після 15-хвилинної адаптації хворого. Визначали величину перфузії, тобто сумарний капілярний кровоплин, виражений в ПО. Величина перфузії в нормі складає  $(67,4 \pm 11,3)$  ПЕ.

Об'єм нижніх кінцівок визначали за допомогою розробленого методу. За допомогою звичайної сантиметрової стрічки вимірювали окружності верхньої та нижньої третин стегна, висоту стегна, окружність верхньої, середньої та нижньої третин гомілки, висоту від верхньої третини гомілки до середньої третини, висоту від середньої третини гомілки до нижньої третини. Субфасціальний тиск вимірювали за допомогою апарату Вальдмана у задньомедіальному м'язовому футлярі за методом Т. Е. Whitesides у модифікації В. І. Гайовича (1992) в горизонтальному положенні хворого. Сутність методу полягала у використанні конструкції, що складається з 3-х складових: 3-ходовий кран, ін'єкційна голка діаметром не менш 1 мм, системи трубок апарату Вальдмана та шприця об'ємом 20 мл. Ін'єкційна голка і частина трубок апарату Вальдмана заповнювалися стерильним фізіологічним розчином. Перед введенням голки у субфасціальний простір (де розташований гомілковий м'яз) виконували інфільтраційну анестезію шкіри 0,5 % розчином новокаїну. Введення анестетика під фасцію вважали недопустимим, оскільки це може призвести до викривлення результатів виміру. Голку, яка заповнена фізіологічним розчином, вводили під фасцію та ізолювали її за допомогою 3-х ходового крану від системи «апарат Вальдмана – шприц». За допомогою шприця піднімали тиск у системі до 20 мм рт. ст., за допомогою 3-х ходового крану переводили систему у роботу в режимі «апарат Вальдмана – ін'єкційна голка». Коли рівень фізіологічного розчину починав наблизатись до голки вимір закінчували. У випадках, коли зміщення рівня не відбувалося, продовжували вимір, поетапно піднімаючи тиск у системі «апарат Вальдмана – шприц» на 10 мм рт. ст.

Пацієнтам основної групи Тівортін призначався щодня внутрішньовенно по 100 мл впродовж 14 днів. Препарат вводили внутрішньовенно краплинно із швидкістю 10 крапель в хвилину в перші 10–15 хвилин, потім швидкість введення збільшували до 30 крапель в хвилину.

При проведенні дослідження не допускали супутнє призначення:

- інших препаратів, поліпшуючих периферичний кровообіг;
- засобів, що впливають на здатність згущуватися крові;
- інших амінокислот.

Первинні кінцеві точки ефективності лікування:

- збільшення перфузії тканини ураженої кінцівки за даними ЛДФ після закінчення 14-денного курсу лікування;

- зменшення величини больового синдрому у спокої, зменшення площі трофічної виразки, зменшення величини набряку кінцівки, дис-

танція ходьби, подолана пацієнтом до появи ознак переміжної кульгавості після закінчення 14-денного курсу лікування.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінка ефективності лікування проводилася на підставі критеріїв за спеціальною шкалою.

Коефіцієнт якості життя, оцінений в аналоговому масштабі, збільшився з  $(3,51 \pm 0,18)$  до  $(8,3 \pm 0,4)$  у пацієнтів основної групи та до  $(7,0 \pm 0,5)$  – контрольної ( $p < 0,05$ ). Відмічено поліпшення регіонарної гемодинаміки у пацієнтів основної групи.

Результати аналізу динаміки кількісних критеріїв ефективності лікування хворих приведені в таблиці 1 (у основній групі) і в таблиці 2 (у контрольній групі).

Грунтуючись на результатах, приведених в таблицях 1 і 2 були зроблені наступні припущення:

- Кісточно-плечевий індекс збільшується в кожній групі хворих від візиту до візиту (за винятком візиту 2);
- САТ і ДАТ в деякій мірі зменшуються тільки у пацієнтів контрольної групи;
- ЧСС практично не змінюється у хворих обох груп;
- Температура шкіри ураженої кінцівки, дистанція ходьби, величина перфузії збільшується у пацієнтів обох груп, але достовірно більше у хворих основної групи.

Результати порівняння деяких критеріїв ефективності лікування хворих на 1-му і 4-му візиті з використанням критерію Ст'юдента для парних даних приведені в таблиці 3 (для основної групи) і в таблиці 4 (для контрольної групи).

Ефективність проведеного лікування оцінювалась також за динамікою клінічної картини, в першу чергу інтенсивності больового синдрому (табл. 5).

Дані, що приведені у таблиці 5, свідчать про суттєве зменшення больового синдрому у пацієнтів основної групи: на 57,1 % у пацієнтів з ішемією III-A ст., на 38,5 % – з ішемією III-B ст. і на 48,4 % – з ішемією IV ст. В той же час серед пацієнтів групи контролю спостерігалось прогресивне збільшення величини больового синдрому: на 33,0 % у пацієнтів з ішемією III-A ст., на 21,7 % – з ішемією III-B ст. і на 16,4 % – з ішемією з IV ст.

У дослідження увійшло 72 пацієнтів з трофічними змінами (по 36 у кожній з груп), що були діагностовані у день 0. Серед пацієнтів основної групи нових трофічних розладів зафіксовано не було. Збільшення площі ураження трофічної виразки і некрозу виявлено у 2-х пацієнтів в середньому на  $(1,1 \pm 0,2)$  см<sup>2</sup> на 10-й і 60 дні дослідження.

У 3 пацієнтів контрольної групи були виявлені нові трофічні розлади у вигляді трофічної виразки і некрозів. Збільшення площі ураження трофічної виразки і некрозу виявлено у 6-х пацієнтів в середньому на  $(2,9 \pm 0,3)$  см<sup>2</sup>, починаючи з 10-го дня

дослідження. Слід зазначити, що 2-м пацієнтам із групи контролю, що мали трофічні зміни знадобилося виконання малих ампутацій наприкінці дослідження у зв'язку з поглибленням зон ураження.

Динаміка ішемічного набряку також свідчила про більшу ефективність лікування серед

пацієнтів основної групи, де зафіксовано зменшення різниці об'ємів між ураженими та контралатеральними кінцівками на  $(9,4 \pm 0,2)$  см<sup>3</sup>. У пацієнтів групи контролю, це зменшення було на  $(2,6 \pm 0,1)$  см<sup>3</sup>, що у 3,6 разу менше, ніж відповідний показник серед пацієнтів основної групи.

Таблиця 1

Динаміка кількісних критеріїв ефективності лікування хворих основної групи

Показник	Візит	Статистичні показники					
		N	Середнє арифметичне	Медіана	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум
Кісточно-плечевий індекс	1	36	0,40	0,4	0,11	0,35	0,46
	2	36	0,40	0,405	0,11	0,45	0,46
	3	36	0,50	0,5	0,11	0,49	0,52
	4	36	0,66	0,66	0,11	0,56	0,71
	1-2	36	0,00	0	0,01	-0,04	0,02
	1-3	36	-0,10	-0,09	0,03	-0,19	-0,04
	1-4	36	-0,26	-0,255	0,06	-0,39	-0,15
ЧСС	1	36	85,78	87	6,07	76	84
	2	36	86,00	86,5	6,23	74	86
	3	36	82,08	82	6,26	70	93
	4	36	82,08	82	6,26	70	93
	1-2	36	-0,22	0	1,10	-2	2
	1-3	36	3,69	4	2,34	0	7
	1-4	36	3,69	4	2,34	0	7
САТ	1	36	145,06	145	2,28	133	146
	2	36	145,03	145	3,54	133	145
	3	36	144,25	143	2,21	134	150
	4	36	140,56	140	3,00	125	143
	1-2	36	0,03	0	1,28	-2	2
	1-3	36	0,81	1	1,04	-1	3
	1-4	36	2,50	4	2,55	0	2
ДАТ	1	36	80,44	81	5,56	70	90
	2	36	80,33	81	5,54	70	90
	3	36	79,50	80	6,27	68	96
	4	36	79,97	81	5,58	69	93
	1-2	36	0,11	0	0,32	0	1
	1-3	36	0,94	1	3,99	-8	10
	1-4	36	0,47	0,5	1,99	-4	5
t шкіри стопи ураженої кінцівки	1	36	34,16	34,2	0,22	34,0	35,5
	4	36	36,06	36,1	0,15	35,8	36,3
	1-4	36	-0,90	0,9	0,27	0,3	1,6
Дистанція ходьби	1	36	27,92	28	4,94	10	35
	4	36	67,89	67,5	7,72	34	111
	1-4	36	-39,97	30,5	4,26	23	38
Перфузія	1	36	29,28	29	2,39	25	32,9
	4	36	49,28	49,75	2,98	44	53,9
	1-4	36	-16,00	9,45	3,56	2,8	28

Таблиця 2

Динаміка кількісних критеріїв ефективності лікування хворих контрольної групи

Показник	Візит	Статистичні показники					
		N	Середнє арифметичне	Медіана	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум
Кісточно-плечевий індекс	1	36	0,42	0,63	0,09	0,34	0,45
	2	36	0,462	0,63	0,09	0,34	0,45
	3	36	0,50	0,715	0,09	0,4	0,43
	4	36	0,56	0,875	0,10	0,44	0,48
	1-2	36	0,00	0	0,01	-0,01	0,03
	1-3	36	-0,08	-0,08	0,02	-0,14	-0,04
	1-4	36	-0,24	-0,23	0,05	-0,35	-0,16
САТ	1	36	146,08	149	7,01	133	156
	2	36	146,33	149,5	6,84	131	155
	3	36	145,08	147	7,14	130	155
	4	36	141,69	143,5	6,63	124	152
	1-2	36	-0,25	0	1,25	-2	2
	1-3	36	1,00	1	1,15	-1	3
	1-4	36	4,39	5	3,05	0	9
ДАТ	1	36	85,17	84,5	5,52	77	95
	2	36	85,14	84	5,54	76	97
	3	36	81,86	81,5	5,50	70	91
	4	36	81,86	81,5	5,50	70	91
	1-2	36	0,03	0	1,23	-2	2
	1-3	36	3,31	3	2,03	1	7
	1-4	36	3,31	3	2,03	1	7
ЧСС	1	36	78,64	78,5	5,14	69	90
	2	36	78,58	78,5	5,08	69	90
	3	36	79,19	79,5	5,39	67	90
	4	36	78,92	79	4,91	69	90
	1-2	36	0,06	0	0,47	-1	1
	1-3	36	-0,56	0	3,81	-10	8
	1-4	36	-0,28	0	1,91	-5	4
t шкіри ураженої кінцівки	1	36	34,19	34,2	0,21	34,0	35,5
	4	36	35,02	35	0,15	34,8	35,3
	1-4	36	-0,83	0,8	0,24	0,3	1,4
Дистанція ходьби	1	36	28,19	28,5	4,10	21	34
	4	36	28,47	30	6,61	24	48
	1-4	36	-30,28	31	4,89	22	37
Перфузія	1	36	28,72	28,4	2,54	25,2	32,8
	4	36	28,60	28,35	3,03	24,2	33,6
	1-4	36	-9,88	10	3,98	3,1	16,8

Таблиця 3

Результати порівняння деяких критеріїв ефективності лікування хворих основної групи на 1-му і 4-му візиті

Критерій ефективності	Середнє арифметичне різниці (візит 1 – візит 4)	t-статистика	Число ст. свободи	p-значення
t шкіри ураженої поверхні	-0,896	-19,944	35	0,000
Дистанція ходьби	-29,970	-42,223	35	0,000
Величина перфузії	-10,021	-16,834	35	0,000

Таблиця 4  
Результати порівняння деяких критеріїв ефективності лікування хворих контрольної групи на 1-му і 4-му візиті

Критерій ефективності	Середнє арифметичне різниці (візит 1 – візит 4)	t-статистика	Число ст. свободи	p-значення
t шкіри ураженої поверхні	-0,831	-20,460	35	0,000
Дистанція ходьби	-30,278	-37,188	35	0,000
Величина перфузії	-9,875	-14,873	35	0,000

Таблиця 5  
Динаміка інтенсивності больового синдрому у пацієнтів обох груп (мм)

Стадія ішемії	День 0-й		День 14-й		День 30-й		День 60-й		День 90-й	
	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група
III-A ст.	70,0 ± 1,8	67,0 ± 1,7	68,0 ± 1,7	69,0 ± 1,7	60,0 ± 1,6	67,0 ± 1,8	52,0 ± 1,4	88,0 ± 1,6	30,0 ± 1,4*	87,0 ± 1,8
III-B ст.	78,0 ± 1,7	76,0 ± 1,7	67,0 ± 1,7	76,0 ± 1,6	62,0 ± 1,3	79,0 ± 1,7	49,0 ± 1,5	78,0 ± 1,2	48,0 ± 1,3*	86,0 ± 1,6
IV ст.	62,0 ± 1,4	61,0 ± 1,4	60,0 ± 1,4	69,0 ± 1,3	57,0 ± 1,2	72,0 ± 1,5	44,0 ± 1,4	81,0 ± 1,6	32,0 ± 1,4*	73,0 ± 1,5

Примітка. \*p < 0,05 по відношенню до дня 0 основної групи і до дня 90 контрольної групи.

Таким чином, наведені вище результати свідчать:

1. Кісточно-плечовий індекс статистично значущо збільшився в обох групах на 3-му і 4-му візитах в порівнянні з 1-м візитом.

2. САТ статистично зменшився на 4-му візиті в порівнянні з 1-м візитом в обох групах, значущо в контролі.

3. ДАТ статистично зменшився на 4-му візиті в порівнянні з 1-м візитом в обох групах, значущо в контролі.

4. ЧСС в обох групах статистично значущо не змінився на всіх візитах в порівнянні з 1-м візитом.

5. Дистанція ходьби до появи переміжної кульгавості статистично збільшилася на 4-му візиті в порівнянні з 1-м візитом як в основній, так і в контрольній групах, значущо в основній групі.

6. Також статистично значущо збільшилася величина перфузії і температура шкіри ураженої поверхні в основній групі.

## ВИСНОВКИ

1. Тівортін статистично значущо покращує показники мікроциркуляції в тканинах нижніх кінцівок, сегментарний тиск в судинах нижніх кінцівок, дистанцію ходьби до появи ознак переміжної кульгавості, зменшує біль у спокої, площу трофічних виразок і ішемічний набряк.

2. Тівортін не викликає серйозних побічних ефектів, добре переноситься хворими. В ході проведеного дослідження побічні реакції не були виявлені.

4. Результати даного клінічного дослідження дозволяють рекомендувати препарат Тівортін для лікування хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок з наявністю трофічних змін шкіри гомілок та стоп.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Степанов, Ю. М. Аргинин в медичинській практиці. [Текст] / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов., А. И. Журбина // Журн. АМН України. – 2004. – № 10. – С. 340–352.
2. Boger, R. H. Restoring Vascular Nitric Oxide Formation by L-Arginine Improves the Symptoms of Intermittent Claudication in Patients With Peripheral Arterial Occlusive Disease [Text] / R. H. Boger, M. Bode-Boger, W. Thiele, A. Creutzig // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 32. – P. 1336–1334.
3. Miller, A. L. The effects of sustained-release-L-arginine formulation on blood pressure and vascular compliance in 29 healthy individuals [Text] / A. L. Miller // Altern. Med. Rev. – 2006. – Mar; 11(1). – P. 23–9.
4. Малахов, В. А. Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте: некоторые патогенетические аспекты [Текст] / В. А., Малахов, А. Н. Завгородняя // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 2 (58). – С. 97–100.
5. Ceremuzynski, L. Effect of Supplemental Oral L-arginine on Exercise Capacity in Patients with Stable Angina Pectoris [Text] / L. Ceremuzynski, T. Chamic, K. Herbaczynska-Cedro // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 80. – August 1. – P. 331–333.
6. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. [Text] / A. Pallosi et al. // Am. J. Cardiol. – 2004. – Apr 1.93(7). – P. 933–935.
7. Kensuke, Egashira. Effects of L-arginine Supplementation on endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms [Text] / Kensuke, Egashira, Yoshitaka Hirooka, Masahiro Mohri // Circulation. – 1996. – Vol. 94, N. 2. – P. 130–134.
8. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. [Text] / [A. Lerman et al.]. // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 2123–2128.
9. Ohkita, M. Drug discovery for overcoming chronic kidney disease (CKD): the endothelin ETB receptor / nitric oxide system functions as a protective factor in CKD. [Text] / M. Ohkita, M. Takaoka, Y. Matsumura // J. Pharmacol. Sci. – 2009. – Vol. 109. – P. 7–13.