

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

УДК 615.038:796.034.6

## ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИТОТРОПНОГО ПРЕПАРАТА ТИВОРТИН®АСПАРТАТ В ДИНАМИКЕ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

*Л.М. ГУНИНА, Ю.Д. ВИННИЧУК*

*Национальный университет физического воспитания и спорта Украины,  
г. Киев, Украина*

**Введение.** В настоящее время в связи с ужесточением правил Всемирного антидопингового агентства не прекращается поиск новых лекарственных средств, которые на сегодня не запрещены и в тоже время могут оказать существенное позитивное влияние на эффективность соревновательной деятельности спортсменов. Эти поиски ведутся чаще всего среди препаратов, уже используемых в клинической практике. В связи с необходимостью формирования схем фармакологической поддержки спортивной деятельности, носящих здоровьесохраняющий характер, основными кандидатами на роль новых эргогенных средств являются разнообразные метаболитотропные препараты [1, с.65; 2, с.46; 3, с.171–173]. Однако прежде чем они будут рекомендованы для широкого использования в практике подготовки спортсменов и сфере спортивной медицины, необходимо проведение клинической апробации этих средств в условиях напряженной мышечной деятельности [4, с.156–172].

Обязательным этапом таких исследований при использовании препарата в динамике подготовки спортсменов должна быть оценка его безопасности с помощью методов, принятых в доказательной медицине. Наше внимание привлек препарат Тивортин®Аспаратат, применяемый в различных сферах клинической медицины: кардиологии, гепатологии, пульмонологии, а также для иммунокоррекции. Поскольку у представителей многих видов спорта, в первую очередь циклических (беговые дисциплины легкой атлетики, плавание, лыжные гонки, биатлон, велоспорт, конькобежный спорт и др.) [4, с.697–700], достаточно часто возникают проявления перенапряжения сердца, печени, ухудшения функции респираторной системы, а также вторичного иммунодефицита [5, с.132–140; 6, с.167–169]. Применение данного препарата с широким спектром медикаментозного действия является полностью оправданным в практике спортивной подготовки [7, с.180, 188]. Однако исследования относительно безопасности, переносимости и эффективности метаболитотропного препарата Тивортин®Аспаратат у квалифицированных спортсменов в научной литературе практически не встречаются, а изучение препарата в динамике физических нагрузок (велоэргометрия) относится лишь к пациентам с нарушением функционирования сердечно-сосудистой системы [8].

Цель – изучение безопасности препарата Тивортин®Аспаратат в динамике подготовки квалифицированных легкоатлетов.

**Методика и объекты исследования.** В слепом исследовании на условиях получения «Информированного согласия» приняли участие 36 квалифицированных легкоатлетов (перворазрядники, кандидаты и мастера спорта Украины), специализирующихся в беге на средние дистанции и находящихся на обще-подготовительном этапе подготовительного периода годового макроцикла при стандартном режиме тренировок. Спортсмены были путем простой стратифицированной рандомизации распределены на 2 одинаковых по количеству участников группы: основную и контрольную. В обеих группах квалификация, пол (все мужчины) и возраст спортсменов ( $20,3 \pm 3,5$  и  $20,8 \pm 4,1$  года) были репрезентативны.

Представители основной группы на протяжении 21 дня исследования в динамике тренировочного процесса получали препарат Тивортин®Аспаратат в виде раствора (концентрация активного вещества 200 мг/мл) для перорального применения в суточной дозе 40 мл, разделенной на 2 приема по 20 мл, сразу после еды. Основным критерием включения спортсменов основной группы в исследование было отсутствие применения других средств метаболитотропного действия, используемых для стимуляции физической работоспособности. Несмотря на то, что в инструкции производителя указана продолжительность курса применения препарата не более 15 дней, с учетом ме-

таболитотропного характера препарата и основываясь на данных ранее проведенных исследований относительно применения подобных фармакологических средств у спортсменов, мы сочли обоснованным продление периода приема препарата до 21 дня [9, с.56, 69; 10, с.106]. Представители контрольной группы в динамике тренировочного процесса никаких фармакологических средств не получали.

Методология оценки безопасности применения препарата у спортсменов включала измерение ЧСС, АД, проведение электрокардиографии и комплексной лабораторной диагностики, а также физикального осмотра до начала и по окончании исследования. Аналогичные исследования проводили в обеих группах. Спортсменов основной группы опрашивали на предмет переносимости препарата. По окончании исследования у спортсменов основной группы проводили также регистрацию побочных явлений. Лабораторное обследование включало в себя, во-первых, гематологический анализ с измерением количества лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов, содержания гемоглобина, значения гематокрита, эритроцитарных характеристик, включая среднее абсолютное содержание и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах, среднего объема эритроцитов и степени их анизоцитоза, а также концентрации тромбоцитов. Анализ показателей гематологического гомеостаза проводили с помощью автоматического анализатора «ERMA-210» (Япония). Биохимический анализ крови, включающий определение содержания общего белка, билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, калия, натрия, кальция ионизированного, магния, неорганического фосфора, активности маркерных ферментов печени и поджелудочной железы, щелочной фосфатазы, некоторых показателей обмена липидов и железа, проводили на биохимическом анализаторе «Humalyzer 3000» (Германия), а также осуществляли оценку активированного частично тромбoplastинового времени с помощью полуавтоматического коагулометра «TS-4000» (Германия). Все использованные расходные материалы, включая контрольные, и тест-системы были аутентичны. Кроме того, в обеих группах спортсменов изучали показатели прооксидантно-антиоксидантного баланса (ПАБ) на мембранном уровне («тени эритроцитов») с исследованием содержания малонового диальдегида (МДА), восстановленного глутатиона (GSH) и подсчетом прооксидантно-антиоксидантного коэффициента  $K_{па}$ , предложенного нами как результирующий параметр ПАБ [11, с.12–13].

Статистическую обработку данных проводили с помощью лицензионной компьютерной программы GraphPadInStat (США), оценку выборок на соответствие нормальному закону распределения – с использованием критерия Шапиро–Уилка, достоверность различий оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Сравнение показателей лабораторной диагностики проводили как внутри групп и между группами, так и с референтными значениями, полученными при анализе данных 5016 украинских спортсменов – представителей разных видов спорта в лаборатории стимуляции работоспособности и адаптационных реакций в спорте высших достижений НИИ Национального университета физического воспитания и спорта Украины на протяжении 2008–2015 гг.

**Результаты и их обсуждение.** Исходные значения исследованных стандартных лабораторных показателей параметров подтверждают, что по этим данным группы спортсменов были репрезентативны, а сдвиги основных показателей гематологического и биохимического гомеостаза у спортсменов приведены в таблице. Негативной динамики как относительно исходных до начала исследования данных, так и по отношению к референтным значениям, в обеих группах не зарегистрировано. Что же касается показателей ПАБ, то было установлено, что у спортсменов контрольной группы в динамике исследования отмечается достоверный рост уровня МДА непосредственно в мембранах эритроцитов с одновременным снижением содержания GSH, что указывает на превалирование окислительных процессов над антиоксидантными [12, с.180] и подтверждается существенным увеличением значения  $K_{па}$  – на 71,2 %. В тоже время в основной группе спортсменов, где применялся препарат Тивортин® Аспарат, обладающий, согласно инструкции производителя [13, с. 140] и данным немногочисленных исследований, проведенных в динамике нагрузок у кардиологических пациентов [14, с. 332], антиоксидантным действием, не обнаружено достоверных негативных изменений в выраженности прооксидантно-антиоксидантных процессов.

Таблица – Динамика исследованных лабораторных показателей у спортсменов в течение курсового приема Тивортин<sup>®</sup> Аспартата

Лабораторные показатели	Группы спортсменов и время исследования				Референтные значения для спортсменов
	Группа А (n=18)		Группа К (n=18)		
	до начала	по окончании	до начала	по окончании	
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,55±0,41	5,79±0,38	5,63±0,46	5,57±0,51	4,0–6,6
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,72±0,27	4,75±0,2	4,53±0,34	4,91±0,39	3,86–5,03
Гемоглобин, г/л	147,8±8,5	148,4±7,3	149,6±10,8	153,5±9,8	124,8–167,13
Гематокрит %	39,1±1,2	38,9±1,1	39,2±0,2	38,7±1,3	38–50
Средний объем эритроцита, fl	80,14±1,52	79,17±1,12	79,25±1,25	79,67±1,19	79–88
Абс. содержание гемоглобина в эритроците, пг	30,89±3,09	31,44±2,21	30,51±3,84	30,59±2,78	24–32
Сред. конц. гемоглобина в эритроците, г/дл	36,98±2,83	37,05±1,48	37,70±1,30	37,63±1,56	30–38
Анизоцитоз, %	13,8±2,6	13,9±0,3	13,9±0,1	13,9±1,8	до 14%
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	190,5±11,2	193,1±8,9	206,8±3,1	203,5±14,6	180–360
Общ. белок, г/л	69,88±3,78	70,42±0,99	69,67±2,89	69,34±3,83	60–85
Билирубин общ., мкмоль/л	14,2±3,6	13,8±3,0	14,6±2,7	14,3±2,9	8,0–20,5
Мочевина, ммоль/л	7,02±3,39	6,99±1,37	6,89±2,64	7,08±1,24	2,0–8,3
Креатинин, мкмоль/л	96,04±3,23	101,04±5,23	98,59±2,55	99,43±3,45	53–110
Глюкоза, ммоль/л	4,97±0,32	5,00±0,22	5,14±0,39	4,77±0,27	4,2–6,4
Калий, ммоль/л	4,87±0,25	4,60±0,35	5,00±0,17	4,70±0,27	3,4–5,6
Натрий, ммоль/л	139,4±2,9	140,5±2,4	140,4±1,8	142,6±1,7	136–145
Магний, ммоль/л	0,86±0,07	0,84±0,06	0,87±0,08	0,84±0,06	0,75–1,00
Фосфор неорг., ммоль/л	1,56±0,19	1,51±0,13	1,57±0,03	1,39±0,04	1,0–2,0
α-амилаза, У/л	177,8±26,1	181,1±18,2	185,9±18,4	174,8±17,9	до 220
Аланин-аминотрансфераза, У/л	30,83±7,20	26,51±3,45	27,55±6,77	24,32±6,41	до 42
Аспаргат-аминотрансфераза, У/л	33,28±4,12	26,17±3,12	32,78±3,36	29,25±6,21	до 37
γ-глутамил-трансфераза, У/л	18,56±8,22	15,71±4,52	19,11±3,77	19,52±5,78	11–39
Щелочная фосфатаза, У/л	197,9±8,4	202,6±39,7	205,3±45,4	206,1±17,9	64–306
Холестерин, ммоль/л	3,54±0,26	3,63±0,22	3,83±0,05	3,63±0,31	3,0–6,2
Триглицериды, ммоль/л	0,70±0,06	0,74±0,09	0,87±0,18	0,74±0,21	0,45–2,3
Железо сыворотки, мкмоль/л	18,99±3,49	19,69±3,13	19,31±2,41	19,26±2,94	10,6–28,3
Общ. железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	58,29±3,40	62,41±5,01	60,37±2,81	62,05±2,78	53,2–71,6
Насыщение трансферрина железом, %	30,28±7,77	31,70±5,68	32,30±3,1	31,01±4,85	20–55
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	29,63±1,75	26,18±0,66	28,77±1,44	26,57±1,46	25–35
Малоновый диальдегид, нмоль·10 <sup>6</sup> эр.	3,38±0,08	2,96±0,04*	3,03±0,07	3,46±0,08*#	2,90–3,14
Восстановленный глутатион, 10 <sup>-12</sup> ммоль·эр. <sup>-1</sup>	1,95±0,18	2,03±0,08	1,97±0,06	1,21±0,08*#	1,8–2,5
Прооксидантно-антиоксидантный коэффициент	1,73±0,27	1,46±0,06*	1,67±0,19	2,86±0,22*#	1,25–2,00

Примечание. \* – p<0,05 сравнительно с данными до начала исследования; # – p<0,05 у спортсменов контрольной группы (К) сравнительно с данными в основной группе (А).

Полученные данные обследования, проведенного врачом функциональной диагностики, свидетельствуют, что у всех обследованных спортсменов на момент начала приема препарата и в контроле не было ухудшения самочувствия, а также объективных проявлений тех или иных заболеваний. По 2 спортсмена в каждой группе имели УЗ–признаки перегиба желчного пузыря без клинических проявлений. Среднее артериальное давление до начала исследования составило 118/78 и 121/79 мм рт. ст. в основной и контрольной группах соответственно. На электрокардиограммах, кроме проявлений брадикардии (54,6±4,8 и 55,3±3,9 уд./мин в основной и контрольной группах соответственно), были зарегистрированы: синдром ранней реполяризации желудочков (один в основной группе, два – в контрольной), синдром предвозбуждения наджелудочкового гребешка (один случай в контрольной группе), а также по два случая частичной блокады правой ножки пучка Гиса в каждой группе. Описанные изменения являются вариантами нормы для электрокардиограмм спортсменов [15, с.134–146; 16, с.103–108; 17, с.154–156; 18, с.885–888] и клинически не проявляются.

По окончании исследования объективно не было выявлено значимых изменений изучаемых показателей самочувствия, субъективно спортсмены не отмечали ухудшения самочувствия или неприятных ощущений при курсовом приеме Тивортина® Аспартата. Не было выявлено достоверных изменений значений АД и ЧСС, а также сдвигов на электрокардиограммах. Из побочных явлений следует отметить развитие у одного спортсмена аллергической реакции в виде сыпи по типу крапивницы (купирована приемом дезлоратадина по 1 таблетке на ночь в течение трех дней). В целом переносимость препарата в динамике физических нагрузок зарегистрирована как хорошая.

**Выводы.** Таким образом, первый опыт курсового применения препарата Тивортин® Аспартат в плане оценки его безопасности оказался удачным, что, с использованием методов доказательной медицины, подтверждено данными относительно отсутствия токсичности, хорошей переносимости и низкой частоты возникновения побочных явлений, не приводящих к ухудшению состояния здоровья спортсменов.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в проведении динамических оценочных тестов общей и специальной физической, а также умственной работоспособности и расширении применения препарата на группы спортсменов с другими механизмами энергообеспечения.

## Литература

1. Гунина, Л. Обоснование применения диетической добавки «ЯнтарИн–Спорт» в практике подготовки спортсменов высокой квалификации / Л.Гунина // Наука в олимп. спорте. – 2011. – № 1. – С. 61–67.
2. Гуніна, Л.М. Оцінка на основі квантово–фармакологічного аналізу перспектив застосування поліненасичених жирних кислот для стимуляції фізичної працездатності / Л.М. Гуніна // Перспективи медицини та біології. – 2012. – Т.4, № 2.– С.44–49.
3. Puckeridge M. Membrane flickering of the human erythrocyte: physical and chemical effectors / M. Puckeridge, В.Е. Chapman, А.Д. Conigrave, Р.В. Kuchel // Eur. Biophys. J. – 2014. – Vol. 43, N 4–5. – P. 169–177.
4. Платонов, В.Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения / В.Н. Платонов. – К.: Олимп. лит–ра, 2013. – С. 156–172; 697–700.
5. Иорданская, Ф.А. Мониторинг здоровья и функциональная подготовленность высококвалифицированных спортсменов в процессе учебно–тренировочной работы и соревновательной деятельности / Ф.А. Иорданская, М.С. Юдинцева. – М.: Сов. спорт, 2006. – 183 с.
6. Макарова, Г.А. Фармакологическое обеспечение спортивной деятельности: реальная эффективность и спорные вопросы / Г.А. Макарова. – М.: Советский спорт, 2013. – 231 с.
7. Mangus Brent С. Pharmacology application in athletic training / Mangus Brent С, Miller Michael G.. – Philadelphia: F.A. Davis Company, 2005. – 235 p.
8. Слободський, В.А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження /В.А. Слободський // Український медичний журнал. – 2009. – № 5(73). – [Электронный ресурс] URL: <http://www.umj.com.ua/article/magazine/73>
9. Чекман, И.С. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио– и органопротекции /И.С. Чекман [и др.]. – К., 2009. – 155 с.
10. Киричек, Л.Т. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе стресспротекции / Л.Т. Киричек, Н.Г. Щербань // Междунар. мед. журнал. – 2012. – № 2. – С. 103–108.
11. Гунина, Л.М. Влияние коррекции гематологических показателей на физическую работоспособность спортсменов /Л.М. Гунина [и др.]// Спортивная медицина. – 2009. – № 1–2. – С.11–16.

12. Mehdi, M.M. Erythrocyte sialic acid content during aging in humans: correlation with markers of oxidative stress / M.M. Mehdi, P. Singh, S.I. Rizvi // Dis. Markers. – 2012. – V. 32, N 3. – P.179–186.
13. Компендиум 2008 – лекарственные препараты; под ред. Н.В. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН. – С. Л 1402–Л 140. [Электронный ресурс] URL: <http://www.compendium.com.ua/info/171576/jurija-farm/tivortin-sup-sup>.
14. Ceremuzyński, L. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris / L. Ceremuzyński, T. Chamiec, K. Herbaczyńska-Cedro // Am. J. Cardiol. – 1997. – V. 80, N 3. – P. 331–333.
15. Гаврилова, Е.А. Спортивное сердце (стрессорная кардиомиопатия) / Е.А. Гаврилова. – М.: Сов. Спорт, 2007. – 198 с.
16. Franklin, B.A. Cardiovascular evaluation of the athlete. Issues regarding performance, screening and sudden cardiac death / B.A. Franklin, G.F. Fletcher, N.F. Gordon // Sports-Med. – 1997. – V. 24(2), N 8. – P. 97–119.
17. Pelliccia, A. Outcomes in athletes with marked ECG repolarization abnormalities / A. Pelliccia, F.M.Di Paolo, F.M. Quattrini // N. Engl. J. Med. – 2008. – V. 358 – P. 152–161.
18. Pelliccia, A., Fernando M.D., DiPaolo M. Athletes with abnormal repolarization pattern and structurally normal heart can participate in competitive sport: A lifelong experience / A. Pelliccia, M.D. Fernando, M. DiPaolo // J. Am.Coll. Cardiol. – 2011. – V. 58, Iss. 8. – P. 883–894.

**SAFETY PROFILE OF METABOLITOTROPIC MEDICAL DRUG  
TIVORTIN®ASPARTAT PREPARATION'S IN THE DYNAMICS  
OF PHYSICAL LOADS**

*L.M. GUNINA, J.D. VINNICHUK*

*Summary*

The article the validity and adequacy of the methodology of safety evaluation of complex metabolitotropic drug Tivortin®Aspartat in the practice of training of qualified athletes are examined. A high safety profile of the pre-formulations and good tolerability during exercise is showing.

**Key words:** sports, physical loads, metabolitotropic drugs, Tivortin, safety.

*Статья поступила 29 марта 2017г.*