

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

Л.М. Гунина, д-р биолог. наук, профессор

Ю.Д. Винничук, канд. биолог. наук, ст.н.с.

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

В статье рассматриваются вопросы обоснованности и адекватности методологии оценки безопасности метаболитотропного препарата комплексного действия Ти-

вортин®Аспарат в практике подготовки квалифицированных спортсменов. Показаны высокий профиль безопасности препарата и хорошая его переносимость при физических нагрузках.

Ключевые слова: спорт, физические нагрузки, метаболитотропные препараты, тивортин, безопасность.

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

Larisa M. Gunina, ScD., Prof.,

Julia D. Vinnichuk, PhD, Senior Researcher

National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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.

Вступление. В настоящее время в связи с ужесточением правил Всемирного анти-допингового агентства по отношению к фармакологическим субстанциям, применяемым для сохранения здоровья и стимуляции работоспособности, 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, которая сама по себе является фактором извращения метаболизма в организме [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®Аспарат, 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®Аспарат 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®Аспарат в динамике подготовки квалифицированных легкоатлетов.

Материалы и методы. В слепом исследовании на условиях получения "Информированного согласия" приняли участие 36 квалифицированных легкоатлетов (перворазряд-

ники, 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® Аспартат 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 метаболитотропного 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 частичного тромбопластинового 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 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 1. 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

Таблица 1 – Динамика исследованных лабораторных показателей у спортсменов в течение курсового приема Тивортин[®] 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 ⁹ /л	5,55±0,41	5,79±0,38	5,63±0,46	5,57±0,51	4,0–6,6
Эритроциты, 10 ¹² /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
Анизотоз, %	13,8±2,6	13,9±0,3	13,9±0,1	13,9±1,8	до 14%
Тромбоциты, 10 ⁹ /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 неорган., 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
Аспартат-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 ⁶ эр.	3,38±0,08	2,96±0,04*	3,03±0,07	3,46±0,08* [#]	2,90–3,14
Восстановленный глутатион, 10 ⁻¹² ммоль·эр. ⁻¹	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).

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® Аспартат, обладающий, согласно инструкции производителя [13, с.Л 1402– Л 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.

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.

Заключение. 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.

Список литературы:

1. Гунина Лариса. Обоснование применения диетической добавки "ЯнтарИн–Спорт" в практике подготовки спортсменов высокой квалификации // 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 // Перспективи медицини та біології. – 2012. – Т.4, № 2.– С.44–49.
3. Puckeridge M., Chapman B.E., Conigrave A.D., Kuchel P.W. Membrane flickering of the human erythrocyte: physical and chemical effectors // 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. – К.: Олимп. лит–ра, 2013. – С. 156–172; 697–700.
5. Иорданская Ф.А., Юдинцева М.С. Мониторинг здоровья и функциональная подготовленность высококвалифицированных спортсменов в процессе учебно–тренировочной работы и соревновательной деятельности. – М.: Сов. спорт, 2006. – 183 с.
6. Макарова Г.А. Фармакологическое обеспечение спортивной деятельности: реальная эффективность и спорные вопросы. – М.: Советский спорт, 2013. – 231 с.

7. Mangus Brent C, Miller Michael G. Pharmacology application in athletic training. – Philadelphia: F.A. Davis Company, 2005. – 235 p.

8. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Український медичний журнал. – 2009. – № 5(73). – [Електронний ресурс] URL: <http://www.umj.com.ua/article/magazine/73>

9. Чекман И.С., Горчакова Н.А, Французова С.Б., Нагорная Е.А. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио– и органопротекции. – К., 2009. – 155 с.

10. Киричек Л.Т., Щербань Н.Г. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе стресспротекции // Междунар. мед. журнал. – 2012. – № 2. – С. 103–108.

11. Гунина Л.М., Гуменюк Р.С., Парфенюк Н.С., Конончук Е.Н. Влияние коррекции гематологических показателей на физическую работоспособность спортсменов // Спортивная медицина. – 2009.– № 1–2.– С.11–16.

12. Mehdi M.M., Singh P., Rizvi S.I. Erythrocyte sialic acid content during aging in humans: correlation with markers of oxidative stress // 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. Л1402–Л140. [Электронный ресурс] URL: <http://www.compendium.com.ua/info/171576/jurija-farm/tivortin-sup-sup>.

14. Ceremuzyński L., Chamiec T., Herbaczyńska-Cedro K. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris // Am. J. Cardiol. – 1997. – V. 80, N 3. – P. 331–333.

15. Гаврилова Е.А. Спортивное сердце. (стрессорная кардиомиопатия). – М.: Сов. Спорт, 2007. – 198 с.

16. Franklin B.A., Fletcher G.F., Gordon N.F. Cardiovascular evaluation of the athlete. Issues regarding performance, screening and sudden cardiac death // Sports–Med. – 1997. – V. 24(2), N 8. – P. 97–119.

17. Pelliccia A., Di Paolo F.M., Quattrini F.M. Outcomes in athletes with marked ECG repolarization abnormalities // 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 // J. Am.Coll. Cardiol. – 2011. – V. 58, Iss. 8. – P. 883–894.