

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

Тіваргін-Н, розчин для інфузій

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Складовою частиною Тіваргину-Н є L-Аргінін – умовно незамінна амінокислота, яка є різнобічним і активним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Тіваргін-Н, розчин для інфузій, застосовують у різних напрямках медицини, за такими показаннями:

– *Метаболічний алкалоз*

Метаболічний алкалоз є однією з найбільш частих причин виникнення у хворих критичного стану, при якому спостерігаються розлади фізіологічних функцій і порушення діяльності окремих систем, які не можуть спонтанно коригуватися шляхом саморегуляції і вимагають часткової або повної корекції або заміщення.

Алкалоз - типова форма порушення кислотно-лужного стану організму. Порушення кислотно-лужного стану мають місце при багатьох захворюваннях, патологічних процесах і станах. Причинами метаболічного алкалозу є:

- а) первинний альдостеронізм, який виникає при пухлинах (аденомі, карциномі) або гіперплазії клубочкової зони кори надниркових залоз;
- б) вторинний гіперальдостеронізм (стимуляція продукції альдостерону клубочкової зони кори надниркових залоз, під впливом чинників позанадниркового походження, тобто вторинний);
- в) гіпофункція паращитовидних залоз, зниження змісту в крові іонів кальцію (гіпокальціємія) і підвищення фосфат-іонів (гіперфосфатемія) [1].

Щорічне виявлення адренкортикального раку становить 0,5-2 випадків на мільйон населення, що становить 0.04-0.2% в структурі онкологічної смертності [2].

Нирково-клітинний рак (НКТ) займає десяте місце у світі за рівнем захворюваності серед захворювань нирок і становить 2–3% загальної кількості. Щорічно реєструється біля 200 тис. випадків цього захворювання та близько 91 тис. людей щороку помирають. НКТ — найбільш розповсюджене ураження нирки. Частота захворювання серед чоловіків у 1,5 раза вища, ніж серед жіночого населення. Пік захворювання припадає на вік 60–70 років. В Україні завдяки збільшенню виявлення НКТ методами візуалізації, такими як ультразвукова діагностика та комп'ютерна томографія, кількість випадково діагностованих форм раку нирки, що клінічно перебігають безсимптомно, істотно зростає. Так, захворюваність серед чоловіків у 1997 р. становила 10,1 на 100 тис. населення, а у 2009 р. — 13,6 на 100 тис. населення. Серед жіночого населення у 1997 р. захворюваність становила 6,2 на 100 тис. населення, а у 2009 р. — 8,1 на 100 тис. населення. З числа вперше захворілих у 2009 р. у 45,7% хворих відзначали I–II стадію, у 28,3% — III, у 21,6% — IV. Незважаючи на збільшення частки випадково виявленого НКТ, смертність від цього захворювання стабілізувалася в середині 1990-х років з незначною тенденцією до підвищення. Так, смертність серед чоловічого населення в Україні у 1997 р. становила 6,0 на 100 тис. населення, а у 2009 р. — 7,4 на 100 тис. населення. Серед жіночого населення у 1997 р. цей показник для НКТ становив 2,7 на 100 тис. населення, а у 2009 р. — 3,2 на 100 тис. населення. Не прожили 1 року з числа вперше захворілих у 2009 р. — 28,4% [3].

Гіпофункція паращитовидної залози (гіпопаратиреоїдизм) відноситься до досить рідкісних захворювань. Ізольовані форми гіпопаратиреозу клінічно проявляються ураженнями нервової системи, трофічними порушеннями і позакосною кальцифікацією. Поширеність ізольованої форми гіпопаратиреозу становить 1:50000 -1:100000. Найчастіше вона з'являється як супровідне явище після проведення хірургічного втручання на щитовидній залозі. Імовірність виникнення гіпофункції паращитовидної залози (гіпопаратиреоїдизму) після операції, становить 0,4- 4 %.

– *Гіперамоніємія*

Порушення реакцій знешкодження аміаку може супроводжуватися підвищенням умісту аміаку в крові — гіперамоніємією. Причинами гіперамоніємії можуть бути як генетичний дефект ферментів орнітинового циклу печінки, так і вторинне ураження печінки в результаті цирозу, гепатиту та інших захворювань. Гіперамоніємія у дорослих найчастіше пов'язана з цирозом печінки у 90% випадків. Однак цю метаболічну аномалію можна побачити при багатьох інших захворюваннях. Аміак є сильнодіючим нейротоксином, і його підвищені рівні в крові можуть викликати неврологічні ознаки і симптоми, які можуть бути гострими або хронічними, в залежності від основної патології. Гіперамоніємія слід розпізнати на ранній стадії і негайно почати лікувати, щоб запобігти розвитку небезпечних для життя ускладнень, таких як набряк мозку і грижа головного мозку. Гіперамоніємія виникає в результаті безлічі захворювань, тому отримати точні дані про її частоту складно. За даними ВООЗ, частота порушень циклу сечовини становить 1 випадок на 250 000 живонароджених в США і 1 на 440 000 живонароджених в світі.

– *Атеросклероз судин серця і головного мозку*

Одним з найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи є атеросклероз. Даний патологічний процес лежить в основі найбільш частих причин смертності та інвалідності, таких як ішемічна хвороба серця, ішемічний інсульт, хронічні форми недостатності кровопостачання мозку, периферичні тромбози та ін. Атеросклероз є системним захворюванням, що нерідко призводить до одночасного ураження судин головного мозку, серця, інших життєво важливих органів і кінцівок. При цьому нерідко перші ознаки судинної недостатності виявляються вже в середньому і навіть молодому віці. Як явною, очевидно причиною атеросклерозу є жирові відкладення під ендотелієм артерій, а локальною причиною виникнення артеріальної гіпертензії є стабільне (на відомих інтервалах) підвищення артеріального тиску з перевищенням фізіологічних нормативів у стані спокою та при стресі) та пов'язані з ними зміни судинної стінки [4]. Згідно з офіційною статистикою МОЗ України, в даний час зареєстровано понад 3 млн людей з різними формами судинних захворювань головного мозку, що на 100 тис. населення становить 8219,3. Майже третина хворих - це люди працездатного віку. У 62,0% хворих на цереброваскулярні захворювання обумовлені артеріальною гіпертензією (АГ). За останні 10 років поширеність судинних захворювань головного мозку зросла в 2 рази. Результати проведених реєстрів інсульту в окремих областях України показують, що основними факторами ризику розвитку цереброваскулярних захворювань є: артеріальна гіпертензія (78%), захворювання серця (48%), гіперхолестеринемія (39%), цукровий діабет (18%), куріння (30%), зловживання алкоголем (35%) [5].

– *Атеросклероз периферичних судин, у тому числі із проявами переміжної кульгавості*

Цереброваскулярні розлади є лише одним із проявів системного атеросклерозу і, як правило, поєднуються з ураженням інших органів-мішеней. Зокрема, порушення мозкового кровообігу нерідко поєднуються з периферичною артеріальною недостатністю, основним проявом якої є судинна переміжна кульгавість. Популяційні дослідження свідчать, що частота виникнення судинної переміжної кульгавості у віковому проміжку від 55 до 74 років становить 4,5%. Ще у 8% осіб тієї ж вікової групи зустрічаються безсимптомні атеросклеротичні стенози черевної аорти та судин нижніх кінцівок. Атеросклероз нижніх кінцівок у 70% випадків поєднується з ішемічною хворобою серця й у 25% випадках - з судинною мозковою недостатністю [4].

– *Діабетична ангіопатія*

Під діабетичною ангіопатією нижніх кінцівок розуміють «наявність таких клінічних ознак, як відсутність пульсу на артеріях стоп, кульгавість в анамнезі, наявність болю спокою і/або змін, що виявляються при неінвазивному судинному обстеженні, що вказують на порушення кровообігу». Зниження кровотоку є провідним фактором, що порушує процеси репарації тканин і в поєднанні з інфекцією - основним фактором ампутацій нижніх кінцівок. Поширеність ускладнення досить висока, в залежності від різних методів

обстеження варіює в межах 30-50% [6]. Частота виразок нижніх кінцівок, які формуються в місцях кісткових виступів, серед хворих на цукровий діабет коливається від 4 до 10%. А якщо до кількості пацієнтів, що мають наявні клінічні ознаки діабетичної нейропатії, додати пацієнтів з субклінічними формами, то частота нейропатії може досягти 90%. За прогнозами експертів ВООЗ, їх число до 2025 року досягне 325 млн. чоловік, а у 410 млн. чоловік буде визначатися порушена толерантність до глюкози [7].

– *Артеріальна гіпертензія (АГ)*

АГ - це патологічний стан організму, що проявляється стійким підвищенням артеріального тиску: систолічного — до 140 мм. рт. ст. і вище, діастолічного - до 90 мм рт. ст. і вище. Існує ще різновид підвищення артеріального тиску (АТ), коли систолічний тиск > 140, а діастолічний < 90 мм рт. ст. [8]. Згідно з оцінками ВООЗ, гіпертоніками є 1,13 мільярда людей у світі, з них більшість (дві третини) живе в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Стандартизований за віком показник поширеності АГ серед працездатного населення України становить 34,1%; серед чоловіків – 34,7%; серед жінок – 33,4%. Серед осіб з підвищеним артеріальним тиском знають про наявність захворювання 46,9% сільських і 85,1% міських мешканців, лікуються відповідно 12,4 та 61,2%, з них ефективно – 6,2 та 20,5%. Отже, ситуація щодо контролю АГ незадовільна як у сільській популяції, так і в міській, проте в сільській місцевості вона вкрай несприятлива [16].

– *Хронічна серцева недостатність (ХСН)*

ХСН визначається клінічно як синдром, при якому пацієнти мають типові скарги (задишка, набряки щиколоток, втома) і об'єктивні ознаки (підвищений тиск в яремній вені, хрипи в легенях, периферичні набряки), викликані порушенням структури і/або функції серця, що призводить до зменшення серцевого викиду і/або підвищення внутрішньосерцевого тиску у спокої або під час навантаження. За різними підрахунками ХСН на сьогодні хворіють щонайменше від 15 до 23 млн чоловік. За даними національних реєстрів різних країн середній (без врахування віку) показник поширеності ХСН у популяції коливається від 1 до 5%. Зазначені коливання можуть бути, зокрема, пов'язані з відсутністю уніфікованих міжнародних епідеміологічних критеріїв серцевої недостатності. З віком поширеність серцевої недостатності прогресивно зростає. Так, за даними Фремінгемського дослідження поширеність СН серед чоловіків зростає від 0,8% у віковій категорії 50–59 років до 6,6% — у віці 80–89 років (у жінок від 0,8 до 7,9% відповідно [9])

– *Гіперхолестеринемія*

Порушення ліпідного спектра крові займають провідне місце в переліку факторів ризику основних захворювань серцево-судинної системи.

Серцево судинні захворювання продовжують займати перше місце в структурі смертності громадян України (63,4% у 2006 році), причому в більшості випадків в основі їх патогенезу лежить атеросклеротичне ураження кровоносних судин, що зумовлює в 66,6% розвиток ішемічної хвороби серця, а в 21,5% - цереброваскулярних захворювань. В Україні протягом 2005 р тільки по статистиці звернень до лікаря зареєстровано більш ніж 7,9 млн пацієнтів з ішемічною хворобою серця, серед яких особи зі стенокардією склали близько 36%. Експериментальні, епідеміологічні та клінічні дослідження, виконані за останні 50 років, виявили тісний зв'язок між порушенням ліпідного спектра (дисліпідемія) і розвитком атеросклерозу. За даними Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеска» Академії наук України в українській популяції підвищення рівня загального холестерину серед населення працездатного віку відзначається в середньому в 40-50% випадків. Згідно з отриманими даними відсоток поширеності гіперхолестеринемії з рівнем холестерину > 5 ммоль/л (190 мг/дл) в країнах Європи досить високий і становить приблизно 58%. В цей же час в Україні офіційна епідеміологічна статистика враховує лише рівні холестерину тільки > 6,2 ммоль/л (240 мг/дл). Дані зміни виявлені тільки у 35% популяції, тобто показник відповідно до сучасних вимог штучно занижений [10].

– *Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ)*

ХОЗЛ – це невиліковна хвороба, для якої характерне стійке порушення руху повітряного потоку з легень, що ускладнює дихання. Хворі на ХОЗЛ можуть не одразу зрозуміти, що їм не вистачає дихання, поки не стане дуже важко виконувати прості завдання, наприклад, ходити по сходах. У більшості хворих у анамнезі є багаторічне тютюнопаління. Припинення тютюнопаління на кожному етапі розвитку ХОЗЛ сповільнює темп втрати функції легень. ХОЗЛ заподіює колосальний моральний та матеріальний збиток хворим, членам їх родин, економікам країн в усьому світі. Причому тягар неухильно зростає, незважаючи на певні успіхи, досягнуті у веденні цієї патології. ХОЗЛ залишається четвертою серед причин смерті, що лідирують у світі, є головним чинником хронічної захворюваності та смертності; пацієнти страждають на ХОЗЛ роками та помирають, в першу чергу, від його ускладнень. Зважаючи на зростаюче розповсюдження факторів ризику та загальне старіння населення передбачається збільшення соціально-економічного збитку від ХОЗЛ. У 1990 році ХОЗЛ був на 12-му місці серед причин втрати років життя у зв'язку із передчасною смертністю та непрацездатністю і становив 2,1 % від загальної кількості. Згідно з прогнозами, у 2030 році ХОЗЛ посяде сьоме місце [11].

– *Легенева (артеріальна) гіпертензія (ЛГ)*

ЛГ - синдром, пов'язаний з групою різних за своєю природою захворювань, при якому відзначають складні порушення функції клітин легеневих судин, що призводить до змін у структурі та функції легень. В даний час описано не менше 100 захворювань, що супроводжуються підвищенням тиску в легеневій артерії (Коноплева Л.Ф., 2011). Перебіг захворювання характеризується прогресивним підвищенням легеневого судинного опору, що призводить до порушення функції правого шлуночку, серцевої недостатності і передчасної смерті. Істинна захворюваність і навіть смертність від ЛГ на сьогодні невідомі. В основному ці дані отримані з національних реєстрів і результатів клінічних досліджень. До 60% пацієнтів із значним зниженням систолічної функції лівого шлуночку та до 70% пацієнтів із діастолічною дисфункцією лівого шлуночку можуть мати ЛГ. Легенева гіпертензія може зустрічатися у більше 50% пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень тяжкого ступеню. ЛГ тепер діагностується більш часто у людей похилого віку, у зв'язку з чим середній вік хворих з вперше діагностованою ЛГ коливається від 50 ± 14 та 65 ± 15 9 років. Хоча вважається, що жінки значно частіше, ніж чоловіки, які мають ЛГ, у різних реєстрах, у зв'язку із великою кількістю людей похилого віку, це співвідношення дуже різниться [12].

– *Затримка розвитку плода* - ускладнення вагітності, яке розвивається внаслідок плацентарної недостатності і призводить до народження дитини з масо-ростовими параметрами. Дистрес плода та уповільнення приросту його маси протягом внутрішньоутробного життя, як правило, поєднується з ураженням або неповноцінним розвитком центральної нервової системи, супроводжується зниженням адаптації немовляти в неонатальному періоді, високою захворюваністю, порушенням фізичного й інтелектуального розвитку дитини. Вирішення питань, пов'язаних із затримкою розвитку плода, залишається актуальним в акушерській практиці і має важливе соціальне значення [13]. Затримка розвитку плоду трапляється приблизно у 5-10 % всіх випадків вагітності [14].

– *Стан преєклампсії* - це поява артеріальної гіпертензії на 20 тижні вагітності у жінки з нормальним до цього часу тиском крові або посилення підвищення артеріального тиску, що існувало до 20 тижня вагітності, із супутньою наявністю білку у сечі і/або ознаками пошкодження інших органів/систем. Це хвороба як матері, так і плода. Це результат поєднання підвищеного системного судинного опору, підвищеної схильності до тромбоутворення, активації системи згортання крові і порушення функцій клітин судинної стінки. Причиною є порушення функції плаценти, що підтверджується швидким зникненням цього стану після пологів. Преєклампсія вважається класичним ускладненням вагітності, вона обтяжує термін вагітності у 6-8% вагітних – в країнах,

що розвиваються та у 0,4% - у розвинених. Щорічно прееклампсія вражає 1,5-8,0 млн жінок в країнах, що розвиваються і 50-370 тис. вагітних - в розвинених країнах [15].

Перелік літературних посилань.

1. Афанасьева Т. Н. Висмонт Ф.И Шуст О. Г. Нарушения кислотно-основного состояния организма (патофизиологические аспекты) Методические рекомендации. Минск 2005г.
2. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:667
3. Е.О. Стаховський Пухлини сечовидільної системи та чоловічих статевих органів <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/onkologiya/rozdil-17-puhlini-sechovidilnoyi-sistemi-ta-cholovichih-statevih-organiv/>
4. Захаров В.В. Атеросклероз церебральных и периферических артерий: вопросы терапии |Русский медицинский журнал №10 от 18.05.2007
5. Епидемиологія цереброваскулярних захворювань в Україні Т.С. Мищенко, Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України, г. Харків Журнал «Практична ангіологія» 1-1, 2009
6. Волковой А.К., Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б. Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом Русский медицинский журнал: Регулярные выпуски «РМЖ» №13 от 15.06.2006 стр. 972
7. Епидемиологія цукрового діабету в Україні М.Д. Тронько, член-кореспондент НАН та АМН України, професор, А.Д. Чернобров, к.м.н., завідувач науково-організаційного відділу; Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, м. Київ 27.03.2015
8. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги артеріальна гіпертензія". Затверджено Наказ Міністерства Охорони Здоров'я від 24 травня 2012 року № 384
9. Л.Г. Воронков Хронічна серцева недостатність <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/cardiology-uk/section-14-uk/glava-2-hronichna-sertseva-nedostatnist/>
10. Е.И. Митченко Дислипидемии: диагностика, профилактика и лечение <https://compendium.com.ua/clinical-guidelines/cardiology/section-4/glava-2-dislipidemii-diagnostika-profilaktika-i-lechenie/>
11. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах Хронічне обструктивне захворювання легень. Національна академія медичних наук України Київ 2020 р.
12. Легенева гіпертензія. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ 2016 р.
13. Герман Л.В. Оптимізація діагностики та лікування плацентарної дисфункції у вагітних з невиношуванням. Буковинський державний медичний університет, Чернівці, 2015 р.
14. Свен Кель, Йорг Дотш, Курт Хехер, Дітмар Шлембах, Дагмар Шмітц, Хольгер Штепан, Ульріх Гембрух Затримка внутрішньоутробного росту. Методичні рекомендації Асоціації гінекологів та акушерів Німеччини, жовтень 2016 року.
15. Р.Н. Степанова Преэклампсия, эклампсия: терминология и классификации Ульяновский медико-биологический журнал. № 2, 2018 р.
16. Епидемиологія артеріальної гіпертензії. Сятиня М.Л., Негода Т.С. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Аргінін (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота) – амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних амінокислот і є активним і різнобічним клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму, виявляє важливі в критичному стані організму протекторні ефекти.

Показання.

Метаболічний алкалоз, гіперамоніємія, атеросклероз судин серця і головного мозку, атеросклероз периферичних судин, у тому числі із проявами переміжної кульгавості, діабетична ангіопатія, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, гіперхолестеринемія, хронічні обструктивні захворювання легень, легенева гіпертензія, затримка розвитку плода і прееклампсія – у складі комплексної терапії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; 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 Тіваргін-Н необхідно враховувати, що він може спричинити виражену та стійку гіперкаліємію на тлі ниркової недостатності у хворих, які приймають або приймали спіронолактон. Попереднє застосування калійзберігаючих діуретиків також може спричинити підвищення рівня концентрації калію в крові. При одночасному застосуванні з амінофіліном можливе підвищення рівня інсуліну в крові.

Аргінін несумісний з тіопенталом.

Особливості застосування.

У пацієнтів з нирковою недостатністю перед початком інфузії необхідно перевірити діурез та рівень калію в плазмі крові, оскільки лікарський засіб може спричинити розвиток гіперкаліємії.

Препарат з обережністю застосовують при порушенні функції ендокринних залоз. Аргінін може стимулювати секрецію інсуліну і гормону росту.

При появі сухості у роті необхідно перевірити рівень цукру в крові.

Обережно слід застосовувати при порушеннях обміну електролітів, захворюваннях нирок. Якщо на тлі прийому препарату наростають симптоми астенії, лікування необхідно відмінити.

Препарат з обережністю застосовують пацієнтам зі стенокардією.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат проникає через плаценту, тому в період вагітності його можна застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Дані щодо застосування лікарського засобу у період годування груддю відсутні.

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

Під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами слід дотримуватися обережності, оскільки препарат може спричинити запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Препарат вводять внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 10 крапель за хвилину протягом перших 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину.

Добова доза препарату – 100 мл розчину.

При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, при виражених явищах інтоксикації, гіпоксії, астеничних станах дозу препарату можна збільшити до 200 мл на добу.

Максимальна швидкість введення інфузійного розчину не повинна перевищувати 20 ммоль/годину.

Дітям віком до 12 років доза препарату становить 5–10 мл на 1 кг маси тіла на добу.

Для лікування метаболічного алкалозу дозу можна розрахувати таким чином:

аргініну гідрохлорид (ммоль)

$\frac{\quad}{\quad} \times 0,3 \times \text{маса тіла (кг)}$

надлишок лугів (Be) (ммоль/л)

Введення слід починати з половини розрахованої дози. Можливу додаткову корекцію потрібно проводити після отримання результатів оновленого кислотно-лужного балансу.

Діти.

Препарат застосовують дітям віком від 3 років.

Передозування.

Симптоми: ниркова недостатність, гіпоглікемія, метаболічний ацидоз.

Лікування. У разі передозування інфузію препарату необхідно припинити. Слід проводити моніторинг фізіологічних реакцій та підтримання життєвих функцій організму. За необхідності вводять залужнюючі засоби і засоби для налагодження діурезу (салуретики), розчини електролітів (0,9 % розчин натрію хлориду, 5 % розчин глюкози). Терапія симптоматична.

Побічні реакції.

Загальні розлади: гіпертермія, відчуття жару, ломота у тілі.

З боку кістково-м'язової системи: біль у суглобах.

З боку травного тракту: сухість у роті, нудота, блювання.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: зміни в місці введення, включаючи гіперемію, відчуття свербіжжю, блідість шкіри, аж до акроціанозу.

З боку імунної системи: анафілактичний шок, реакції підвищеної чутливості, включаючи висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка.

З боку серцево-судинної системи: коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму, біль у ділянці серця.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, відчуття страху, слабкість, судоми, тремор, частіше при перевищенні швидкості введення.

Лабораторні показники: гіперкаліємія.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відсутні дані щодо впливу L-аргініну на немовлят при грудному годуванні.

Відсутній достатній досвід застосування L-аргініну у дітей віком до трьох років.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Алергічні реакції, реакції гіперчутливості, у т.ч. анафілактичний шок	При застосуванні препарату можливі анафілактичний шок, реакції гіперчутливості, включаючи, висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк.	Застосування препарату протипоказане у разі гіперчутливості до препарату, алергічних реакцій в анамнезі.
Гіперкаліємія	При застосуванні Тіваргіну-Н необхідно враховувати, що він може спричинити виражену та стійку гіперкаліємію на тлі ниркової недостатності у хворих, які приймають або приймали спіронолактон. Попереднє застосування калійзберігаючих діуретиків також може сприяти підвищенню рівня концентрації калію в крові.	Застереження про запобіжні заходи при застосуванні: <ul style="list-style-type: none">– у пацієнтів з нирковою недостатністю перед початком інфузії необхідно перевірити діурез та рівень калію в плазмі крові;– обережно слід застосовувати препарат при порушеннях обміну електролітів, захворюваннях нирок;– якщо на тлі прийому препарату наростають симптоми астенії, лікування необхідно відмінити.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Відсутні	

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування під час годування груддю	Дані щодо застосування лікарського засобу у період годування груддю відсутні.
Дитячий вік до трьох років	Препарат застосовують дітям від 3 років

VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх

мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Проведення нових досліджень не планується.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не надається.