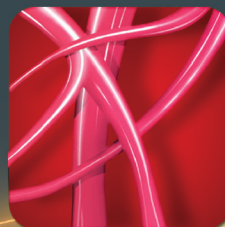
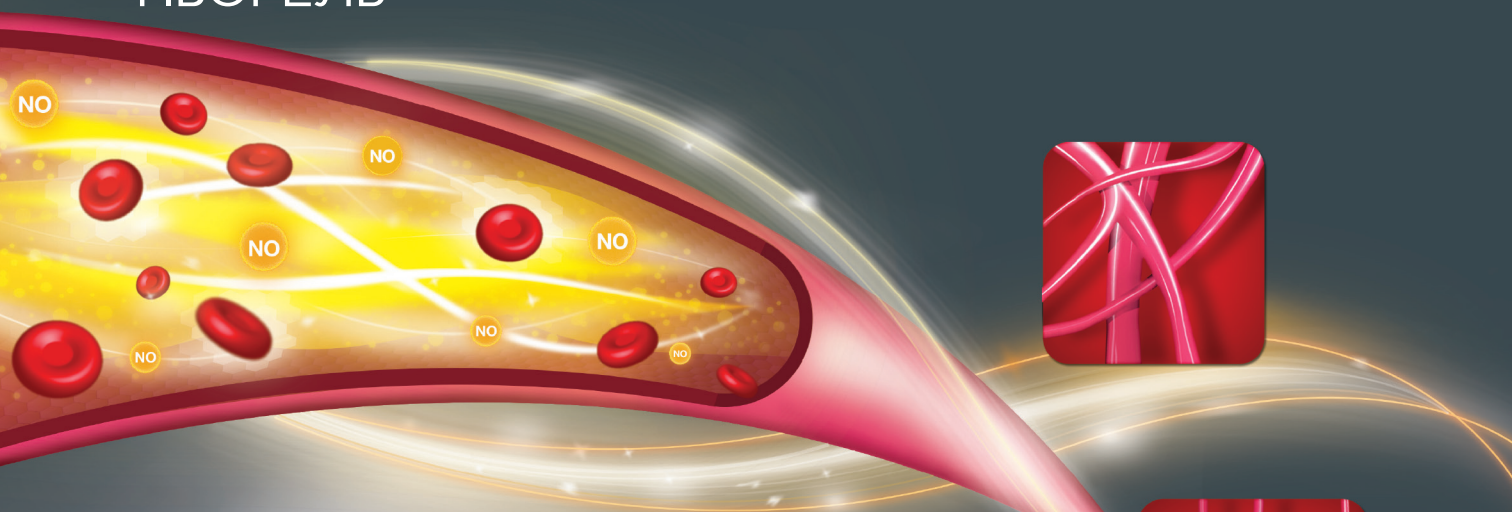


TIVOR-L®

ТИВОРЕЛЬ®



ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ З ПОСИЛЕНОЮ КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ НА ПАТОГЕНЕЗ ІХС:*

- Пов'язана з атеросклеротичною бляшкою обструкція епікардіальних артерій
- Локальний або дифузний спазм нормальних або уражених бляшкою артерій
- Мікросудинна (ендотеліальна) дисфункція

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТИВОРЕЛЬ. Склад: 1 мл розчину для інфузій містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину. Фармакотерапевтична група. Амінокислоти. Фармакологічні властивості. Аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотелію. Зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протейнів адгезії, запобігаючи утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотелію-1. Левокарнітин бере участь у енергетичному метаболізмі, а також метаболізмі кетонів тіл. Необхідний для транспортування довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії для їх подальшого бета-окислення та утворення енергії. Показання. Ішемічна хвороба серця, стенокардія. Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату. Гострий інфаркт міокарда та стани після перенесення гострого інфаркту міокарда. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіролактону. Побічні реакції. Гіпертермія, біль у суглобах, сухість у роті, нудота, зміни в місці введення, включаючи гіперемію, реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму, біль у ділянці серця, головний біль, запаморочення, судороги, тремор, частіше при перевищенні швидкості введення, гіперкаліємія та ін. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник, ТОВ «Юрія-Фарм». Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/15067/01/01, наказ МОЗ від 23.03.2021 р. №548. Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармацевції. Для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях з медичної тематики.

Повна інформація, в тому числі і можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

ЮРІЯ-ФАРМ



* Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. Task Force Members. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J., 2013, Vol. 34, P. 2949–3004.

Ефективність терапії пацієнтів із ішемічною хворобою серця з застосуванням фіксованої комбінації L-аргініну та L-карнітину з точки зору доказової медицини. Огляд міжнародних наукових джерел

В.О. Шумаков

Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна

Анотація.

Мета: аналіз джерел наукової літератури щодо застосування амінокислот L-аргініну та L-карнітину при ішемічній хворобі серця.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено пошук літературних джерел в основних електронних базах даних доказової медицини: BMJ Clinical Evidence, Medscape from WebMD, Centers for Disease Control and Prevention, The Cochrane Collaboration The Cochrane Library, The National Center for Biotechnology Information, Health-ua.com зі стратегією пошуку: «L-карнітин», «карнітин», «L-аргінин», «Тіворель», «ішемічна хвороба серця». Електронний пошук доповнений ручним пошуком.

Результати. Отримані наукові джерела розділено на три групи: дослідження щодо ефективності тільки L-аргініну, тільки L-карнітину та водночас обох. Дані численних зарубіжних і вітчизняних досліджень свідчать про тривалий позитивний ефект від окремого застосування L-аргініну та L-карнітину в терапії пацієнтів із ішемічною хворобою серця. Наступним етапом дослідження був пошук наукових публікацій щодо застосування препарату, до складу якого входять обидві амінокислоти (Тіворель, «Орія-Фарм», Україна) в базах джерел доказової медицини. Представлено дані 4 рандомізованих досліджень L-аргініну та L-карнітину, які проведено протягом останніх 10 років в Україні.

Висновки. Результати проведеного аналізу даних літератури дозволяють призначати лікарські засоби, до складу яких входять амінокислоти L-аргінин та L-карнітин, як кардіо- та ендотеліопротекторні препарати, і рекомендувати застосовувати їх комбінації для лікування пацієнтів із ішемічною хворобою серця. Перспективними є подальші дослідження ефектів цих амінокислот і розробка клінічних рекомендацій щодо їх раціонального застосування в кардіології.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, серцево-судинні захворювання, L-аргінин, L-карнітин, Тіворель.

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) — одна з основних причин смертності у світі. На сьогодні, за офіційними даними, смертність з причини ІХС становить близько половини (48,5%) всіх випадків серцево-судинних захворювань (ССЗ) і посідає 1-ше місце в цій групі хвороб. В Україні кожний 4-й випадок первинної інвалідності (22,8%) обумовлений ІХС, яка також посідає 1-ше місце у цій категорії. Серед осіб працездатного віку поширеність ІХС становить 8929,5 випадків на 100 тис. населення, первинна захворюваність — 819,3 випадка на 100 тис. населення [1, 2].

Вищезазначене окреслює вагомість та актуальність удосконалення методів лікування хворих на ІХС, основним завданням яких має бути покращення якості життя за рахунок зниження частоти серцевих нападів, попередження виникнення інфаркту міокарда та поліпшення показників виживання. Лікування цієї категорії пацієнтів проводять згідно з офіційно затвердженими протоколами, що розроблені на засадах доказової медицини, проте підвищення ефективності медикаментозної терапії ІХС й надалі залишається актуальним питанням. Сьогодні медикаментозне лікування пацієнтів із ІХС просувається у напрямку інноваційних підходів, які забезпечують дійову мікроциркуляцію, коригують ендотеліальну дисфункцію та підтримують енергетичні процеси на рівні кардіоміоцитів. Актуальною проблемою сьогодні також є те, що у пацієнтів із COVID-19, які хворіють на ІХС, виникає необхідність одночасного призначення лікування обох захворювань.

Саме тому наразі зростає інтерес до препаратів, які виконують функції ендотеліо- та мембранопротекторів, інгібіторів

катаболічних ферментів і, крім того, є донаторами оксиду азоту (NO), стосовно якого доведена протимікробна та протівірусна дія. Одні з таких перспективних препаратів — амінокислоти L-карнітин (левокарнітин) та L-аргінин [3, 4].

Основне фізіологічне призначення L-аргініну — регулювання функціонального стану судин і забезпечення відповідного рівня мікроциркуляції органів і тканин організму [5, 6]. Ключовим є те, що ця амінокислота відповідає за вироблення релаксуючого фактора NO, який власне бере участь у регуляторних механізмах серцево-судинної системи [7]. Окрім того, L-аргінин має широкий спектр біологічних властивостей, виявляє антигіпоксичну, антиоксидантну та детоксикаційну активність, є активним регулятором пластичного та енергетичного обмінів, імунних та метаболічних процесів [8–10].

Амінокислота L-карнітин виконує важливу роль у метаболічній діяльності організму, особливо в енергетичному обміні в міокарді, який відбувається при перенесенні вільних жирних кислот всередину мітохондрій, що забезпечує окисний метаболізм в кардіоміоциті і сприяє нормальному функціонуванню лівого шлуночка (ЛШ) серця. Саме тому дефіцит L-карнітину несприятливо впливає на кардіоміоцити, що призводить до кардіоміопатії, серцевої аритмії та серцевої недостатності. Власне екзогенний L-карнітин допомагає відновленню нормального окисного метаболізму та запасів енергії міокарда і тим самим чинить позитивний ефект при лікуванні пацієнтів із ССЗ, особливо ІХС [11–15].

Вищезазначене стало мотивацією дослідження клінічної ефективності лікування хворих на ІХС препаратами, до складу яких входять L-карнітин та L-аргінин.

Мета: аналіз джерел наукової літератури щодо застосування L-аргініну та L-карнітину при ІХС.

Об'єкт і методи дослідження

Проведено пошук літературних джерел в основних електронних базах даних доказової медицини: BMJ Clinical Evidence (clinicalevidence.bmj.com), Medscape from WebMD (www.medscape.com), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (www.cdc.gov), The Cochrane Collaboration The Cochrane Library (www.cochrane.org), The National Center for Biotechnology Information (NCBI) (www.ncbi.nlm.nih.gov), Health-ua.com зі стратегією пошуку: «L-карнітин», «карнітин», «L-аргінін», «Тіворель», «ішемічна хвороба серця». Електронний пошук доповнений ручним пошуком у списках посилань усіх отриманих оглядових статей та первинних досліджень для виявлення інших досліджень, яких не знайдено в електронному пошуку за ключовими словами.

Результати та їх обговорення

Отримані наукові джерела розділено на три групи: дослідження щодо ефективності тільки L-аргініну, тільки L-карнітину та водночас обох. Дані наведено у хронологічному порядку.

Ще у 1991 р. групою німецьких вчених з Університету Фрайбурга (Universität Freiburg) H. Drexler та співавторами встановлено, що L-аргінін має антиатерогенні властивості та пригнічує окиснення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Автори довели, що місцева інтракоронарна інфузія L-аргініну пацієнтам із атеросклерозом нормалізувала коронарну вазомоторну відповідь ацетилхоліну, а внутрішньовенне введення L-аргініну покращувало ендотеліальну вазодилатацію передпліччя (на 239% при найвищій дозі). Зокрема, L-аргінін відновлював індуковане ацетилхоліном збільшення кровотоку у пацієнтів із гіперхолестеринемією (198% проти вихідного рівня) [16].

У 1997 р. опубліковано два важливі дослідження впливу аргініну при ІХС [17, 18]. У одному з них — проспективному подвійному сліпому рандомізованому перехресному дослідженні, яке проведене австралійськими вченими під керівництвом M.R. Adams, доведено, що пероральне застосування аргініну (21 г/добу протягом 3 днів) суттєво покращувало судинорозширювальну реакцію плечової артерії при ІХС у чоловіків молодого віку: дилатація плечової артерії зросла до $4,7 \pm 1,1$ проти $1,8 \pm 0,7\%$; $p < 0,04$) [18]. Інше подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, проведене польськими дослідниками за участю 22 пацієнтів зі стабільною стенокардією, свідчило про покращення фізичних параметрів хворих, які протестовано на біговій доріжці «Marquette» згідно з модифікованим протоколом Брюса, лише за 3 дні перорального застосування аргініну [17].

Того ж року американські вчені на чолі з T.S. Rector отримали подібні результати у рандомізованому подвійному плацебо-контрольованому дослідженні за участю 15 пацієнтів із серцевою недостатністю, які отримували протягом 6 тиж перорально L-аргінін (5,6–12,6 г/добу). Пацієнти, які приймали L-аргінін, відзначали загальне поліпшення самопочуття, стали більш витривалими до фізичного навантаження, у них також збільшився кровотік у передпліччі за рахунок наповнюваності кров'ю артерій (в середньому з $5,1 \pm 2,8$ до $6,6 \pm 3,4$ мл·хв⁻¹·дл⁻¹; $p < 0,05$), знизилася артеріальний тиск та рівень циркулюючого ендотеліну (з $1,9 \pm 1,1$ до $1,5 \pm 1,0$ пмоль/л; $p < 0,05$) [19].

У 1999 р. A. Blum та співавторами доведено, що аргінін чинить суттєвий вплив на атерогенез та його еволюцію. Зокрема, доклінічні дослідження показали, що тривале введення мишам аргініну значно знижує розростання атеросклеротичних бляшок. Це показує, що аргінін може бути перспективним препаратом при захворюваннях, пов'язаних із атеросклерозом, в тому числі ІХС [20].

Ці перші позитивні результати, отримані у минулому столітті, спонукали до подальших досліджень щодо впливу аргініну на ІХС, одним з яких була робота шотландських дослідників W.H. Yin та співавторів (2005). Протягом 4 тиж 31 стабільному пацієнту з ІХС рандомно призначали щодня перорально L-аргінін (10 г) або аскорбінову кислоту (500 мг). Встановлено, що ліку-

вання аргініном покращило функцію ендотелію, знизило окиснення ЛПНЩ і суттєво збільшило потік залежну дилатацію плечової артерії (середня зміна діаметру від вихідного рівня 4,87%; $p < 0,0001$) [21].

На особливу увагу заслуговує мультицентрове змішане подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження L-аргініну, проведене у Варшаві B. Bednarsz та співавторами (2005), в якому взяли участь 792 пацієнти з гострим інфарктом міокарда (ГІМ). Результати терапії L-аргініном (3 г/добу перорально) протягом 30 днів показали його ефективність порівняно з групою контролю стосовно негативних наслідків захворювання, таких як смерть, реінфаркт, шок/набряк легень або повторна ішемія міокарда (відношення ризиків (odds ratio) 0,63; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,39–1,02; $p = 0,06$) і безпеку щодо розвитку побічних ефектів [22].

У дослідженні американських вчених, проведеному у 2005 р., пацієнти приймали перорально L-аргінін у дозі $> 7,5$ г/добу. Виявлено залежність застосування препарату зі зниженням рівнем С-реактивного білка ($< 3,0$ мг/л), а також меншою частотою випадків підвищеного рівня С-реактивного білка і холестерину ЛПНЩ. Так, у пацієнтів із найвищим рівнем (90-й процентиль) застосування аргініну був на 30% нижчий ризик мати рівень С-реактивного білка $> 3,0$ мг/л, ніж в осіб з середнім рівнем застосування аргініну (відношення ризиків 0,70; 95% ДІ 0,56–0,88) [23].

Внутрішньовенне введення L-аргініну чоловікам, за узагальненими результатами 20 досліджень фармакологічних ефектів німецьким вченим S.M. Bode-Boger (2006), зумовило поліпшення ендотеліальної функції при стенокардії, серцево-судинній недостатності та гіперхолестеринемії. Зокрема, L-аргінін суттєво покращив потік залежну дилатацію плечової артерії (до $5,7 \pm 1,2\%$; $p < 0,0001$). У плазмі крові значно підвищилися рівні L-аргініну ($114,9 \pm 11,6$ проти $57,4 \pm 5,0$ мкмоль/л) [24].

У численних рандомізованих клінічних дослідженнях періоду 2011–2014 рр., які підтверджені систематичними оглядами та метааналізами, введення L-аргініну також показало позитивні результати у пацієнтів із ССЗ [25–30]. Серед таких робіт варто згадати опублікований у 2011 р. групою китайських та японських дослідників метааналіз 11 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, який довів, що пероральне додавання L-аргініну в діапазоні доз 4–24 г/добу значно знижує як систолічний на $5,39$ мм рт. ст. (95% ДІ $-8,54$... $-2,25$; $p = 0,001$), так і діастолічний артеріальний тиск на $2,66$ мм рт. ст. (95% ДІ $-3,77$... $-1,54$; $p < 0,001$) [27].

У 2016 р. опубліковано результати масштабного 5-річного проспективного дослідження Tehran Lipid and Glucose Study, яке проведено для вивчення та запобігання неінфекційним захворюванням серед дорослих осіб ($n = 2284$) у районі Тегерану, Іран. Доведено, що ризик ІХС мав тенденцію до зниження при збільшенні споживання L-аргініну рослинного походження ($> 7,5$ г/добу) (відносний ризик (relative risk — RR) 1,56; 95% ДІ 1,00–2,42). У досліджуваних відмічали значне зниження рівнів систолічного (RR 1,87; 95% ДІ 1,06–3,29) та діастолічного артеріального тиску (RR 1,58; 95% ДІ 0,84–2,96). Це дозволило зробити висновки про те, що рослинні джерела L-аргініну спричиняють захисну дію проти розвитку ССЗ, а також потенційний позитивний ефект на регуляцію артеріального тиску та профілактику ІХС [31].

Останньою виявленою у результаті пошуку зарубіжною роботою, пов'язаною із застосуванням L-аргініну, була опублікована у 2020 р. спільна праця американських та італійських вчених: систематичний огляд, який охоплював як клінічні, так і доклінічні дослідження щодо функціональної ролі аргініну в регуляції функції ендотелію та судинного тонуусу. Це дослідження остаточно підтвердило позитивний ефект від вживання добавок аргініну при серцево-судинних розладах, ІХС, особливо для запобігання прогресуванню артеріальної гіпертензії та атеросклерозу. Зазначено, що аргінін в дозі ~ 3 г/добу ефективно сприяє синтезу NO без розвитку токсичних ефектів [32].

Серед вітчизняних досліджень з цієї проблематики з наведених джерел доказової медицини отримано лише дві роботи, але вони є співзвучними з результатами зарубіжних дослідників. У першій з них, що опублікована у 2000 р. колективом авторів на чолі з А.В. Созікіним, доведено позитивну дію L-аргініну у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги на функцію ендотелію (з $5,0 \pm 2,9$ до $7,8 \pm 4,1\%$), агрегацію тромбоцитів (з $46,8 \pm 2,5\%$ до $18,7 \pm 3,4\%$) та толерантність до фізичного навантаження [33].

Цікавими є результати досліджень, проведених вченими ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова» НАМН України у 2014 р. У клінічному дослідженні взяли участь 45 хворих віком 60–74 роки з діагнозом ІХС, які перебували на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні та, крім стандартної терапії, рекомендованої Українською асоціацією кардіологів щодо лікування ІХС, отримували перорально препарат L-аргініну Тівортін аспартат під час їди по 5 мл 3–4 рази на добу протягом 3 міс. Встановлено, що 3-місячна терапія L-аргініном сприяла зменшенню проявів внутрішньосудинного пристінкового запалення, а також запальних змін всередині атеросклеротичної бляшки, що призвело до дестабілізації атеросклеротичних бляшок у хворих на ІХС (достовірне зниження титру аутоантитіл до ANCA з 9,5 до 6,5 у.о. і PAPPA з 12,5 до 5,0 у.о.), а також збільшенню об'ємної швидкості кровотоку (від $8,95 \pm 1,55$; $p < 0,05$ до $14,10 \pm 1,67$; $p < 0,05$) [34].

Важливий антиатеросклеротичний ефект L-аргініну, показаний у зазначеному дослідженні, є співзвучним з даними М. Margaritis та співавторів (2014), отриманими при вивченні порівняльної ефективності комбінації L-аргініну з симвастатином у хворих старшого віку із ІХС [35]. Згідно з отриманими даними додавання L-аргініну привело до зниження рівня агрегаційної активності тромбоцитів і покращення балансу коагуляції крові. Проте після 2-місячної перерви прийому препарату відмічали зменшення обсягів периферичного кровообігу. Це дозволило рекомендувати дотримання такої схеми курсового лікування L-аргініном (Тівортін) хворим із ІХС похилого віку: прийом в дозі 4 г/добу протягом 1 міс, далі 2 міс перерви і потім повторний курс.

У результаті пошуку джерел доказової медицини щодо застосування L-карнітину при ІХС виявлено лише роботи зарубіжних авторів, проведені у поточному тисячолітті.

Першими з таких робіт були праці китайських та італійських вчених, які отримали подібні результати досліджень щодо гострої та хронічної серцевої патології. Встановлено, що при ГІМ швидке введення L-карнітину (5 г внутрішньовенно болюсно з подальшою інфузією 10 г/добу протягом 3 днів) та подальша пероральна підтримувальна терапія послаблюють прогресуючу дилатацію ЛШ і знижують пошкодження міокарда за рахунок покращення метаболізму вуглеводів і сповільнення процесів окиснення вільних жирних кислот. Багатофакторний регресійний аналіз показав, що терапія L-карнітином була незалежним предиктором зниження рівня креатинінази ($r = 0,596$; $p < 0,001$) та тропоніну ($r = 0,633$; $p < 0,001$). При хронічних хворобах серця доведено зниження дилатації ЛШ та попередження реконструкції шлуночків, що тим самим знижує ризик хронічної серцевої недостатності та смерті при застосуванні L-карнітину протягом 12 міс [36, 37].

Результати метааналізу 13 контрольованих досліджень, проведеного J.J. DiNicolantonio та співавторами (2013), підтвердили вищенаведені дані. Зокрема вживання L-карнітину пацієнтами із ГІМ знижувало ризик смертності від усіх причин на 27%, шлуночкових аритмій — на 65% та стенокардії — на 40% [38].

Заслужують на увагу результати метааналізу 17 рандомізованих контрольованих досліджень, проведеного групою китайських вчених у 2017 р. для оцінки ефектів L-карнітину у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. Отримані позитивні висновки: лікування L-карнітином зумовило значне підвищення загальної ефективності, фракції викиду ЛШ, а також ударного об'єму (8,21 мл), серцевого викиду (0,88 л/хв.), зменшення розмірів ЛШ та зниження рівнів BNP ($-124,60$ пг/мл) та NT-proBNP

($-510,36$ пг/мл) у сироватці крові. Зазначено, що лікування L-карнітином є безпечним та ефективним у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю [39].

Таким чином, вищенаведені дані свідчать про тривалий позитивний ефект від окремого застосування L-аргініну та L-карнітину в терапії пацієнтів із ІХС. Наступним етапом цього дослідження був пошук наукових публікацій щодо застосування препарату, до складу якого входять обидві амінокислоти (Тіворель, «Юрія-Фарм», Україна) в базах джерел доказової медицини. У результаті пошуку виокремлено 4 рандомізованих дослідження, які проведено протягом останніх 10 років в Україні.

Івано-Франківським вченим І.П. Вакалюком проведено відкрите рандомізоване дослідження, в якому взяли участь 100 пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) без підйому сегмента ST, половина з яких, крім базисної терапії (за наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.03.2016 р. № 164), отримували препарат Тіворель по 100 мл внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 10 днів. Встановлено, що застосування цього препарату покращило електрофізіологічні властивості міокарда, на 3-тю добу після розвитку ГІМ у пацієнтів у 3 рази рідше реєстрували атріовентрикулярну блокаду (4,2 проти 12,6% в контрольній групі). Тобто додавання препарату Тіворель до стандартної терапії ГІМ достовірно й ефективно впливає на ремоделювання ЛШ при ГКС без підйому сегмента ST — фракція викиду ЛШ на 10-ту добу ГІМ збільшилася на 9,3% [40].

Група вчених із Запоріжжя проводила дослідження за участю 63 пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги (II–III функціональні класи), які отримували, крім базисної терапії, комбінацію L-карнітину (20 мг) й аргініну гідрохлориду (42 мг) по 100 мл внутрішньовенно краплинно перші 10 днів лікування. За даними дослідників, застосування такої комбінованої терапії показало підвищення толерантності до фізичного навантаження (у середньому на 14%), часу до виникнення депресії ST при проведенні навантажувальних проб (на 15–25%), покращило функцію ендотелію у тяжких хворих і тим самим зумовило зниження функціонального класу стенокардії. Також доведено зменшення середньої кількості ангінозних нападів, добової потреби у нітрогліцерині та ймовірності розвитку вазоконстрикції, що, відповідно, привело до зниження частоти нових епізодів ішемії (зменшення кількості епізодів ішемії за добу у кінці дослідження на 52,3%; $p < 0,05$) [41].

Рандомізоване дослідження за участю 45 хворих на ГКС з елевачією сегмента ST, проведене науковцями з Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, також показало значно кращі результати лікування пацієнтів, які, крім стандартного протокольного лікування ГКС (інфаркт міокарда), отримували комбінацію L-аргініну та L-карнітину (Тіворель) внутрішньовенно по 100 мл 1 раз на добу протягом 5 днів, порівняно з пацієнтами, які отримували тільки стандартне лікування ГІМ. У цих хворих вже на 2-гу добу спостереження відмічено суттєве зниження частоти порушень ритму і провідності, на 10-ту добу — зниження рівнів ендотеліну-1 на 33,3% ($p < 0,05$), через 28 діб — повне відновлення активності ендотеліну-1 у плазмі крові до рівня здорових осіб ($0,52 \pm 0,05$ нг/мл; $p > 0,05$). Також у хворих відмічали достовірне покращення скоротливості міокарда та зменшення вираженості діастолічної дисфункції за рахунок зменшення проявів постінфарктного ремоделювання ЛШ [15].

Вчені з Буковинського державного медичного університету отримали позитивні результати дослідження, в яке залучено 124 пацієнти з ГІМ та стабільною стенокардією, що проходили лікування в обласному клінічному кардіологічному центрі м. Чернівці в період 2017–2018 рр. Проведене стандартне лікування з додатковим застосуванням препаратів Тівортін®, Тіворель та Корвітін® дозволило зробити висновки, що своєчасне призначення комбінованої терапії з включенням препаратів із метаболічною спрямованістю дозволяє досягти швидкого клінічного ефекту, попередити прогресування захворювання та розвиток ускладнень ІХС [42].

Минулого року саме властивість аргініну та карнітину як донаторів NO привернула увагу дослідників та клініцистів у зв'язку з можливим позитивним впливом на перебіг COVID-19. NO — сполука, яка виробляється природним шляхом в організмі, що регулює, зокрема, напругу в судинах і кровотік між органами та всередині них. При гострій легеневої недостатності NO можна вводити у формі інгаляцій в низьких концентраціях для підвищення рівня насичення крові киснем. Під час епідемії тяжкого гострого респіраторного синдрому 2003 р. ця терапія була успішно випробувана. Однією з ключових причин успішних результатів було те, що запалення в легенях пацієнтів зменшилося. Наразі дослідників цікавить саме ця властивість NO — захист, який він забезпечує від інфекцій, завдяки водночас антибактеріальній та противірусній дії.

Наразі в Італії тривають рандомізовані клінічні дослідження щодо вивчення впливу перорального L-аргініну на перебіг COVID-19 — Short and Long-term Effects of Adding Oral L-arginine to Standard Therapy in Patients With COVID-19 (SARS-CoV-2) та подібне дослідження щодо L-карнітину — Efficacy and Safety of Acetyl L-Carnitine in COVID-19 Patients With Mild-to-Moderate Disease [43, 44].

Висновки

Результати проведеного аналізу даних літератури дозволяють призначати лікарські засоби, до складу яких входять амінокислоти L-аргінін та L-карнітин, як кардіо- та ендотеліопротекторні препарати, і рекомендувати застосовувати їх комбінації для лікування пацієнтів із ІХС на фоні стандартної протокольної терапії з 1-го дня.

Перспективними є подальші дослідження ефектів цих амінокислот і розробка клінічних рекомендацій щодо їх раціонального застосування в кардіології.



Список використаної літератури/References:

- Kovalenko V.M., Kornatsky V.M. (2018) Current health problems and their minimization in the context of armed conflict in Ukraine: a guide. NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology», Kyiv, 215 p. (In Ukr.).
- Kovalenko V.M., Kornatsky V.M. (2011) Regional features of the level of health of the people of Ukraine. NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology», Kyiv, 165 p. (In Ukr.).
- Task Force Members; Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 34(38): 2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
- Tashchuk V.K. (2016) Pathogenetic approach to the therapy of cardiac ischemia. *News Med. Pharmac.*, 14 (594): 8–10. (In Rus.).
- Selyuk M.M., Kozachok M.M., Lovkin I.M., Selyuk O.V. (2017) Vibir of the optimal combination of metabolic drugs for the treatment of patients from cardiovascular pathology. *Fam. Med.*, 2(70): 60–64. (In Ukr.).
- George J., Shmuel S.B., Roth A. et al. (2004) L-arginine attenuates lymphocyte activation and oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty. *Atherosclerosis*, 174: 323–327.
- Litvinova L., Atochin D.N., Fattakhov N. et al. (2015) Nitric oxide and mitochondria in metabolic syndrome. *Front. Physiol.*, 6: 20.
- Almakaeva L.G., Litvinova E.V. (2011) Arginine and its application in medicine and pharmacy. *Drugs of Ukraine*, 1(5): <https://www.researchgate.net/publication/333022625> (In Rus.).
- Cooke J.P. (2004) Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation*, 109(15): 1813–1818. doi:10.1161/01.CIR.0000126823.07732.D5.
- Ganz T., Wainstein J., Gilad S. et al. (2016) Serum ADMA and arginine levels predict micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, doi:10.1002/dmrr.2836.
- Flanagan J.L., Simmons P.A., Vehige J. et al. (2010) Review: Role of carnitine in disease.
- Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G. et al. (2004) Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1033: 79–91.
- Astashkin E.I., Glezer M.G. (2012) Role of L-carnitine in energy metabolism cardiomyocytes and treatment of diseases of cardiovascular system. *Cardiol. Cardiovasc. Surg.*, 6(2): 58–65.
- DiNicolantonio J., Lavie C., Fares H. et al. (2013) L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Mayo Foundation for Medical Education and Research Mayo Clin. Proc.*, p. 1–8.
- Shved M.I., Tsuglevich L.V., Heryak S.M. et al. (2019) Ways for improvement of central and peripheral hemodynamics in patients with acute coronary syndrome (myocardial infarction), who underwent balloon angioplasty and stenting of the coronary artery. *Achiev. Clin. Experiment. Med.*, 1: 173–181. DOI 10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10071. (In Ukr.).
- Drexler H., Zeiher A.M., Meinzer K., Just H. (1991) Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet*, 338: 1546–1550.
- Ceremuzynski L., Chmiec T., Herbaczynska-Cedro K. (1997) Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 80: 331–333.
- Adams M.R., McCredie R., Jessup W. et al. (1997) Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 129: 261–269.
- Rector T.S., Bank A.J., Mullen K.A., Tschumperlin L.K. (1997) Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation*, 18: 1674–1679.
- Blum A., Miller H., Blum A., Miller H. (1999) The effects of L-arginine on atherosclerosis and heart disease. *Int. J. Cardiovasc. Intervent.*, 2: 97–100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12623595/>.
- Yin W.H., Chen J.W., Tsai C. et al. (2005) L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease. *Clin. Nutr.*, 24: 988–997.
- Bednars B., Jaxa-Chamiec T., Maciejewski P. (2005) Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. *Kardiol. Pol.*, 62: 421–428.
- Wells B.J., Mainous 3rd A.G., Everett C.J. (2005) Association between dietary arginine and C-reactive protein. *Nutrition*, 21: 125–130.
- Bode-Boger S.M. (2006) Effect of L-arginine supplementation on NO production in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 62 (Suppl. 13): 91–99.
- Bendall J.K., Douglas G., McNeill E. et al. (2014) Tetrahydrobiopterin in cardiovascular health and disease. *Antioxid. Redox. Signal.*, 20(18): 3040–3077. doi:10.1089/ars.2013.5566.
- Bai Y., Sun L., Yang T. et al. (2009) Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, 89(1): 77–84. doi:10.3945/ajcn.2008.26544.
- Dong J.Y., Qin L.Q., Zhang Z. et al. (2011) Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am. Heart J.*, 162(6): 959–965. doi:10.1016/j.ahj.2011.09.012.
- Drover J.W., Dhaliwal R., Weitzel L. et al. (2011) Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J. Am. Coll. Surg.*, 212(3): 385–399. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.10.016.
- Monti L.D., Casiraghi M.C., Setola E. et al. (2013) L-Arginine enriched biscuits improve endothelial function and glucose metabolism: a pilot study in healthy subjects and a cross-over study in subjects with impaired glucose tolerance and metabolic syndrome. *Metab. Clin. Exp.*, 62(2): 255–264. doi:10.1016/j.metabol.2012.08.004.
- Monti L.D., Setola E., Lucotti P.C. et al. (2012) Effect of a long-term oral L-arginine supplementation on glucose metabolism: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.*, 14(10): 893–900. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01615.x.
- Bahadoran Z., Mirmiran P., Tahmasebnejad Z. et al. (2016) Dietary L-arginine intake and the incidence of coronary heart disease: Tehran lipid and glucose study. *Nutr. Metabol.*, 13: 23. DOI 10.1186/s12986-016-0084-z.
- Gambardella J., Khondkar W., Morelli M.B. et al. (2020) Arginine and Endothelial Function. *Biomedicines*, 8: 277. doi:10.3390/biomedicines8080277.
- Sozykin A.V., Noeva E.A., Balakhonova T.V. et al. (2000) Effect of L-arginine on platelet aggregation, endothelial function, and exercise tolerance in patients with stable exertional angina. *Ther. Arch.*, 8: 24–27. (In Rus.).
- Zharinova V.Y., Butynets Zh.S., Pavlenko L.A. (2014) The efficacy of L-arginine in the treatment of chronic heart failure in elderly patients with ischemic heart pain. *Fam. Med.*, 5(55): 34–38.
- Margaritis M., Channon K.M., Antoniadou Ch. (2014) Statins as Regulators of Redox State in the Vascular Endothelium: Beyond Lipid Lowering. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(8): 1198–1214.
- Colonna P., Iliceto S. (2000) Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial. *Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico. Am. Heart J.*, 139: S124–S130.
- Xue Y.Z., Wang L.X., Liu H.Z. et al. (2007) L-carnitine as an adjunct therapy to percutaneous coronary intervention for non-ST elevation myocardial infarction. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 21: 445–448.
- DiNicolantonio J.J., Lavie C.J., Fares H. et al. (2013) L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 88(6): 544–551.
- Song X., Qu H., Yang Z. et al. (2017) Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BioMed. Research. Int.* <https://doi.org/10.1155/2017/6274854>.

40. Vakalyuk I.P. (2016) Results of a study of the efficacy and tolerability of Tivorel® in the complex treatment of patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation and unstable angina pectoris. *Health of Ukraine*, 4: 50–52. (In Rus.).
41. Fushchey I.M., Podsevakhina S.L., Chabanna O.S., Tkachenko O.V. (2019) Evaluation of the efficacy and tolerability of the combination of L-carnitine and arginine hydrochloride in patients with stable stress angina. *Fam. Med.*, 3(83): 81–85. (In Ukr.).
42. Tashchuk V.K., Polianska O.S., Ivanchuk P.R. et al. (2020) Evaluation of the cardioprotection efficiency in the treatment of patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris by means of digital processing of ECG (digitalization) with subsequent expert assessment. *Bukovinian Medical Herald*, 24(1)(93): 142–151. (In Ukr.).
43. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04637906>
44. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04623619>

Efficacy of treatment of patients with coronary heart disease using a fixed combination of L-arginine and L-carnitine in terms of evidence-based medicine. Review of international scientific sources

V.O. Shumakov

State Institution National Scientific Center «Institute of Cardiology named after acad. M.D. Strazheska» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Відомості про автора:

Шумаков Володимир Олександрович — професор, заслужений лікар України, науковий керівник відділення інфаркту міокарда та відновлювального лікування Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Шумаков Володимир Олександрович
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
E-mail: stragh.cardio@gmail.com

Abstract. Objective: to analyse the sources of scientific literature on the use of amino acids L-arginine and L-carnitine in coronary heart disease. **Object and methods of research.** Literary sources were searched in the main electronic databases of evidence-based medicine: BMJ Clinical Evidence, Medscape from WebMD, Centers for Disease Control and Prevention, The Cochrane Collaboration The Cochrane Library, The National Center for Biotechnology Information, Health-ua.com with a search strategy: «L-carnitine», «carnitine», «L-arginine», «Tivor-L®», «coronary heart disease». Electronic search is supplemented by manual search. **Results.** The obtained scientific sources are divided into three groups: studies on the effectiveness of only L-arginine, only L-carnitine and both. Numerous foreign and domestic studies indicate a long-term positive effect of the separate use of L-arginine and L-carnitine in the treatment of patients with coronary heart disease. The next stage of the study was the search for scientific publications on the use of the drug, which includes both amino acids (Tivor-L®, «Yuria-Pharm», Ukraine) in the databases of evidence-based medicine. Data from four randomized trials of L-arginine and L-carnitine conducted over the past 10 years in Ukraine are presented. **Conclusions.** The results of the analysis of the literature allow us to prescribe drugs that contain the amino acids L-arginine and L-carnitine as cardio- and endothelial protective drugs, and recommend the use their combinations for the treatment of patients with coronary heart disease. Further studies of the effects of these amino acids and the development of clinical recommendations for their rational use in cardiology are promising.

Key words: coronary heart disease, cardiovascular diseases, L-arginine, L-carnitine, Tivor-L®.

Information about the author:

Shumakov Volodymyr O. — Professor, Honored Doctor of Ukraine, Scientific Supervisor of the Department of Myocardial Infarction and Rehabilitation Treatment of the State Institution National Scientific Center «Institute of Cardiology named after acad. M.D. Strazheska» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Volodymyr Shumakov
03151, Kyiv, People's Militia st., 5
E-mail: stragh.cardio@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 28.04.2021

Прийнято до друку/Accepted: 17.05.2021