

УДК 616.127-005.8-036.11+615.22

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.5.5363>

# Эффективность комбинированного препарата L-аргинина и L-карнитина в терапии пациентов с острым инфарктом миокарда

В.О. Шумаков, Н.М. Терещенко, О.В. Волошина,  
Л.П. Терешкевич, В.Е. Малиновская

ГУ «Национальный научный центр» Институт кардиологии имени акад. М.Д. Стражеско «НАМН Украины», Киев

**Цель работы** - оценить эффективность комбинированного препарата L-аргинина и L-карнитина (КПАК), как дополнение к стандартной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

**Материалы и методы.** В исследование привлечено 60 больных в возрасте в среднем  $48,9 \pm 19,2$  года с верифицированным диагнозом ОИМ, после перкутанного коронарного вмешательства. Срок наблюдения - 6 недель. Пациенты были рандомизированы на две группы. В 1-ю группу вошло 30 больных, которые, помимо стандартной терапии, получали КПАК (Тиворель, Юрия-Фарм, Украина) в виде внутривенной инфузии 100 мл 1 раз в сутки, начиная с 3-7-го дня ОИМ в течение 10 суток. Во 2-ю группу вошло 30 пациентов, у которых применяли только стандартную терапию (двойная антитромбоцитарная терапия, ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, статины). Всем пациентам проводили эхокардиографию с оценкой объемных показателей и фракции выброса по Simpson, велоэргометрию, лабораторные тесты.

**Результаты и обсуждение.** Дополнительное назначение КПАК к стандартной терапии обусловило снижение уровня глюкозы к референтным значениям ( $6,1 \pm 2,8$ ) ммоль / л по сравнению с ( $7,2 \pm 3,3$ ) ммоль / л ( $p < 0,05$ ) у пациентов 2-й группы, у которой уровень глюкозы так и не приблизился к референтному диапазону. Уровень креатинина у больных 1-й группы во время третьего исследования статистически значимо ( $p < 0,005$ ) снизился по сравнению с первым исследованием (с ( $124,0 \pm 20,1$ ) до ( $103,6 \pm 18,1$ ) ммоль / л). У пациентов 2-й группы этот показатель составил ( $121,2 \pm 18,1$ ) и ( $124,8 \pm 17,4$ ) ммоль / л при первом и третьем исследовании соответственно. Среднее значение пороговой мощности нагрузки у пациентов 1-й группы достигло ( $107,5 \pm 30,9$ ) Вт и было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше по сравнению с таковым у больных 2-й группы ( $99,4 \pm 2,4$  9) Вт). Отношение разницы двойного произведения выполненной работы ( $\Delta ПД / A$ ) в ответ на субмаксимальную физическую нагрузку в 1-й группе на 15-18-е сутки составило  $2,8 \pm 1,8$ , а в группе контроля -  $2,4 \pm 2,2$ . До 5-6-й недели в 1-й группе показатель  $\Delta ПД / A$  статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снизился до  $2,1 \pm 0,6$  по сравнению с  $2,3 \pm 1,4$  во 2-й группе. Таким образом, толерантность к физической нагрузке у пациентов 1-й группы через 5-6 недель стала выше, чем при первом исследовании, что можно расценить как благоприятный клинический признак. Показатели внутрисердечной гемодинамики в течение периода наблюдения между группами имели различные тенденции. Так, у пациентов 1-й группы во втором исследовании фракция выброса увеличилась до ( $51,9 \pm 5,0$ )% по сравнению с первым исследованием ( $48,9 \pm 5,9$ )%;  $p = 0,189$ ), а у пациентов 2-й группы ко второму исследованию этот показатель снизился до ( $45,6 \pm 6,2$ )% по сравнению с первым ( $48,1 \pm 9,2$ )%;  $p = 0,201$ ). У пациентов 1-й группы до 5-6-й недели зафиксировано снижение конечносистолического объема до ( $64,0 \pm 18,6$ ) мл по сравнению с предыдущим исследованием ( $69,9 \pm 21,3$ ) мл,  $p = 0,192$ ), тогда как у больных 2-й группы этот показатель фактически остался без изменений. К концу исследования разница этого показателя между группами была статистически значимой ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Учитывая то, что во время ОИМ истощается депо карнитина и аргинина, их дефицит предусматривает возможность применения КПАК в составе комбинированной терапии у пациентов с ОИМ. Применение КПАК в первые 3-15 суток ОИМ при наблюдении в течение 6 нед. продемонстрировало кардиопротекторное, нефропротективное и гепатопротективное свойства препарата. Положительная динамика уровня глюкозы крови и значимые различия между группами свидетельствуют о благотворном влиянии КПАК на углеводный обмен.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, постинфарктный период, кардиореабилитация, L-аргинин, L-карнитин.

Терещенко Наталия Михайловна, к. мед. н., мл. науч. сотр.  
отдела инфаркта миокарда и восстановительного лечения  
03680, г. Киев, ул. Народного Ополчения, 5  
E-mail: atan2017@ua

Статья поступила в редакцию 15 октября 2019 г.

Современные технологии лечения острого коронарного синдрома - фармакологические, фармакоинвазивные и хирургические - значительно улучшили течение инфаркта миокарда (ИМ), снизили смертность в большинстве регионов мира, уменьшили количество послеинфарктных осложнений, однако проблема ранней социализации этих пациентов остается актуальной. Снижение инвалидности, наиболее раннее возвращение к труду, возможность вести нормальный образ жизни - все это задачи, которые остаются для решения путем применения ранней кардио реабилитации. В связи с этим, актуальным остается вопрос о дополнительной протекции миокарда с целью улучшения прогноза у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и постинфарктный кардиосклероз. В статье представлены обоснования и результаты изучения эффектов комплексного препарата аргинина гидрохлорида 42 мг / мл и левокарнитина 20 мг / мл (КПАК), компоненты которого доказано улучшают насосную функцию миокарда, восстанавливают эндотелиальную функцию, устраняют нарушения ритма, улучшают переносимость физической нагрузки у пациентов с ИМ в ранней постинфарктный период [20].

L-карнитин имеет важное значение в транспортировке свободных жирных кислот в митохондрии, предотвращая их накоплению, что происходит во время ишемических событий и может привести к фатальным желудочковым аритмиям. Уровень синтеза АТФ напрямую зависит от этого процесса. Левокарнитин также является субстратом для фермента карнитинацетил-трансферазы, который участвует в биохимических процессах энергообразования в клетке [11]. Левокарнитин способствует нейтрализации короткоцепочечных жирных кислот, он снижает уровень ацил-КоА, превращая его в ацилкарнитин, что в свою очередь, уменьшает продукцию провоспалительных и прооксидативных липидных метаболитов, таких как керамид и диацилглицерол, которые являются токсичными для мембран кардиомиоцитов и инициируют эндотелиальную дисфункцию [14].

Ранние желудочковые тахикардии трансформируются в фибрилляцию желудочков - одна из наиболее частых причин внезапной смерти при ОИМ и в ранний постинфарктный период. Снижая концентрацию ацил-КоА, левокарнитин способствует стабилизации мембран кардиомиоцитов, предотвращает развитие фибрилляции желудочков и уменьшает риск внезапной сердечной смерти. В контролируемых клинических исследованиях и опытах на животных применение левокарнитина при ОИМ сопровождалось уменьшением зоны кардиального некроза, замедлением процессов патологического ремоделирования и дилатации желудочков сердца (предикторов развития сердечной недостаточности (СН) и смерти), уменьшением повреждения микроциркуляторного русла миокарда (феномена no-reflow) после тромболиза. Таким образом, есть все предпосылки того, что терапия левокарнитином может улучшить общий прогноз и выживаемость пациентов с ИМ [20]. Левокарнитин осуществляет протекцию при апоптозе, что обусловлено блокадой синтеза керамидов (промоторы клеточного апоптоза) и блокадой активности каспазы (медиаторы апоптоза) [1].

Аргинин - частично заместительная аминокислота, которая синтезируется из цитруллина, что делает цитруллин маркером продукции оксида азота (NO), поскольку аргинин является субстратом NO-синтазы, и имеет ключевое значение в синтезе NO - локального тканевого гормона с различными клиническими эффектами, такими как дилатация коронарных артерий и стимуляция ангиогенеза, имеет потенциал как антиишемическая терапия для пациентов после аортокоронарного шунтирования [1].

Существуют некоторые разногласия относительно системных сосудистых эффектов применения аргинина. S. Baudouin и соавторы [4], S. Bode-Boger и соавторы [5], R. Boger и соавторы [6] показали, что инфузии аргинина имеют минимальное влияние на артериальное давление и сердечный выброс. В ряде исследований продемонстрировано улучшение функции эндотелия у пациентов с атеросклерозом [9, 10, 13]. В исследованиях M. Amrani и соавторов [3], R. Lee и соавторов [16], T. Mizuno и соавторов [18] показано, что применение аргинина значительно улучшает постишемическое восстановление механической функции сердца после остановки сердца и ишемии, улучшает коронарный эндотелиальный ответ на ацетилхолин. Исследования L. Ceremuzynski и соавторов [8] и A. Lerman и соавторов [17] показали, что длительное (в течение 6 месяцев) применение аргинина (три раза в сутки по 3 г) у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий улучшало функцию эндотелия коронарных сосудов, снижало концентрацию эндотелина в плазме крови и уменьшало клинические симптомы ишемической болезни сердца, улучшало переносимость физической нагрузки у пациентов со стабильной стенокардией после перенесенного ИМ.

**Цель работы** - оценить эффективность комбинированного препарата L-аргинина и L-карнитина в дополнение к стандартной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были привлечены 60 пациентов в возрасте в среднем ( $48,9 \pm 19,2$ ) года с верифицированным диагнозом ОИМ, после перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ), ad hoc. Критериями непривлечения были противопоказания к проведению реабилитационных мероприятий: ранняя постинфарктная стенокардия; большая аневризма левого желудочка (ЛЖ); внутрисердечное тромбоеобразование; снижение фракции выброса (ФВ) до 35% и ниже; сложные нарушения сердечного ритма и проводимости; фибрилляция предсердий на время привлечения в исследование; блокада левой ножки пучка Гиса; нарушения опорно-двигательной системы, мешали проведению велоэргометрии (ВЭМ); острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе. Срок наблюдения - 6 недель.

Пациенты были рандомизированы на две группы. К 1-й группы вошло 30 пациентов (27 (90%) мужчины и 3 (10%) женщины), которые, помимо стандартной терапии, получили КПАК (Тиворель, Юрия-Фарм, Украина) в виде внутривенной инфузии 100 мл 1 раз в сутки, начиная с 3-7-го дня

ОИМ в течение 10 суток.

Во 2-ю группу вошло 30 пациентов (26 (86,7%) мужчин и 4 (13,3%) женщины), в которых применяли только стандартную терапию (двойная анти-тромбоцитарная терапия, ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, статины).

В ходе исследования всем пациентам были проведены эхокардиография с оценкой объемных показателей и ФВ ЛЖ по Simpson, ВЭМ, лабораторные тесты (общий анализ крови, глюкоза, креатинин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), креатинфосфокиназа (КФК)).

Такие же обследования проведены в динамике после завершения инфузий КПАК и через 5-6 недель от момента привлечения в исследование. На повторных визитах, кроме вышеупомянутых исследований, проводили ВЭМ. При вовлечении в обследование пациенты обеих групп не отличались по основным клиникофункциональным показателям (табл. 1).

В исследовании преобладали пациенты с ОИМ с элевацией сегмента ST: в 1-й группе - 93%, во 2-й группе - 90%. Локализацию ИМ по передней стенке отмечено у 63% пациентов 1-й группы и у 63% пациентов 2-й группы. Реваскуляризации миокарда в полном объеме выполнены у 90% больных 1-й группы и у 93% 2-й группы. Однососудистое поражение коронарных сосудов установлено у 27% пациентов 1-й группы и у 30% - 2-й группы. Стенозы двух сосудов были зафиксированы у 50% пациентов 1-й группы и у 47% - 2-й группы. Многососудистое поражение коронарного русла зарегистрировано у 23% пациентов в обеих группах. Гипертоническая болезнь была сопутствующей у 90% пациентов 1-й группы и у 93% - 2-й группы. ИМ возник на фоне сахарного диабета у 30% пациентов 1-й группы и у 27% - 2-й группы. Желудочковую экстрасистолию в 1-й группе наблюдали у 30% пациентов, во 2-й группе - у 27%. СН со сниженной ФВ развился у 33% пациентов 1-й группы и у 27% - 2-й группы (см. Табл. 1).

Значение нормального распределения были выражены, как среднее и квадратичное отклонение ( $M \pm \delta$ ), а значения с асимметричным распределением были выражены, как медиана и квартили (верхний квартиль, нижний квартиль). Сравнение показателей в группах пациентов проводили с помощью непараметрического точного критерия Фишера или критерия Манна - Уитни для сравнения двух групп и критерия Краскела - Уоллиса. Разницу считали статистически значимой при  $p < 0,05$ . Статистический анализ выполняли с помощью программного пакета SPSS Statistics 23.0 (SPSS Inc., США).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с острым инфарктом миокарда, вовлеченных в исследования

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)
ОИМ с элевацией сегмента ST	28 (93 %)	27 (90 %)
ОИМ без элевации сегмента ST	2 (7 %)	3 (10 %)
ОИМ передней локализации	19 (63 %)	19 (63 %)
ОИМ задней локализации	11 (27 %)	11 (27 %)
Полная реваскуляризация	27 (90 %)	28 (93 %)
Неполная реваскуляризация	3 (10 %)	2 (7 %)
Количество стенозированных сосудов		
Одна	8 (27 %)	9 (30 %)
Две	15 (50 %)	14 (47 %)
Больше двух	7 (23 %)	7 (23 %)
Сахарный диабет	9 (30 %)	8 (27 %)
Гипертоническая болезнь	27 (90 %)	28 (93 %)
Желудочковая экстрасистолия	9 (30 %)	8 (27 %)
СН со сниженной ФВ	10 (33 %)	8 (27 %)
СН с сохраненной ФВ	20 (67 %)	22 (73 %)

Разница показателей между группами статистически не значащая ( $p > 0,05$ ).

Значение нормального распределения были выражены как среднее и квадратичное отклонение ( $M \pm \delta$ ), а значения с асимметричным распределением были выражены, как медиана и квартили (верхний квартиль, нижний квартиль). Сравнение показателей в группах пациентов проводили с помощью непараметрического точного критерия Фишера или критерия Манна - Уитни для сравнения двух групп и критерия Краскела - Уоллиса. Разницу считали статистически значимой при  $p < 0,05$ . Статистический анализ выполняли с помощью программного пакета SPSS Statistics 23.0 (SPSS Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение наблюдения клиническое течение постинфарктного периода было стабильным у пациентов обеих групп: не отмечено развития рецидивов или повторных ИМ, клинических признаков тромбоза стентов, имеющегося прогрессирования явлений СН или восстановления / прогрессирования стенокардии. Необходимости в срочных мероприятиях у пациентов с неполной реваскуляризацией не возникало.

При анализе лабораторных данных установлено, что показатели клинического анализа крови (гемо-

Таблица 2

**Динамика показателей лабораторных исследований у пациентов с острым инфарктом миокарда1 (M ± δ)**

Показатель	1-я группа (n=30)			2-га группа (n=30)		
	1-е исследование	2-е исследование	3-е исследование	1-е исследование	2-е исследование	3-е исследование
Гемоглобин, г/л	147,0±13,0	143,6±10,8	145,7±21,5	146,8±16,6	144,5±16,1	145,8±13,2
СОЭ, мм/год	9,9±7,4	9,2±6,1	8,0±4,5	9,6±13,9	9,2±10,0	8,8±9,1
Лейкоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	10,1±2,9	9,1±2,1	7,9±1,6	10,6±3,3	9,9±2,3	7,3±1,9
Глюкоза, ммоль /л	8,9±4,0	6,1±2,8*	5,7±1,4*	8,7±3,6	7,2±3,3*	6,4±2,1* #
Креатинин, ммоль /л	124,0±20,1	123,5±26,5	103,6±18,1*	121,2±18,1	126,7±22,8*	124,8±17,4 #
АЛТ, од /л	89,9±22,8	34,7±12,7*	26,0±9,2*	87,5±20,1	37,3±21,2*	32,8±14,4* #
АСТ, од /л	95,8±27,7	37,6±21,7*	24,1±7,26*	88,6±13,8	45,3±49,9*	38,3±8,6* #
КФК, од /л	374,6±77,2	184,8±68,6*	85,1±35,2*	367,6±22,6	180,9±88,3*	83,9±27,2*

1-е исследование проведено на 3-е 7-е сутки ИМ, 2-е исследование - на 15-18-е сутки наблюдения, 3-е исследование - через 5-6 нед. после привлечения в исследование. \* - разница показателей статистически значима по сравнению с таковыми при 1-м исследовании в пределах одной группы (p < 0,05). # - разница показателей статистически значима по сравнению с таковыми у больных 1-й группы при 3-м исследовании (p < 0,05).

бин, СОЭ, лейкоциты) статистически значимо не отличались при сравнении в динамике и при сравнении между группами. Изменения были статистически значимы для следующих показателей: глюкоза крови, креатинин, АСТ, АЛТ, КФК на 15-18-е сутки исследования и через 5-6 недель наблюдения (табл.2).

Безусловно, представляют интерес результаты исследований, посвященные влиянию карнитина на метаболизм глюкозы. Показано, что его введение больным сахарным диабетом обеспечивает повышение чувствительности к инсулину, соответственно, снижая резистентность к нему [22].

В нашем исследовании при изучении динамики уровня глюкозы в сыворотке крови в начале наблюдения между группами не выявлено статистически значимых различий. У пациентов 1-й группы при первом исследовании этот показатель составлял (8,9 ± 4,0) ммоль / л, а у больных 2-й группы - (8,7 ± 3,6) ммоль / л (p > 0,5). Ко второму исследованию уровень глюкозы у пациентов 1-й группы снизился до референтных значений ((6,1 ± 2,8) ммоль/л; p < 0,05), тогда как у пациентов 2-й группы уровень глюкозы снизился до (7,2 ± 3,3) ммоль / л и так и не приблизился к референтному диапазону (p < 0,05; рис. 1).

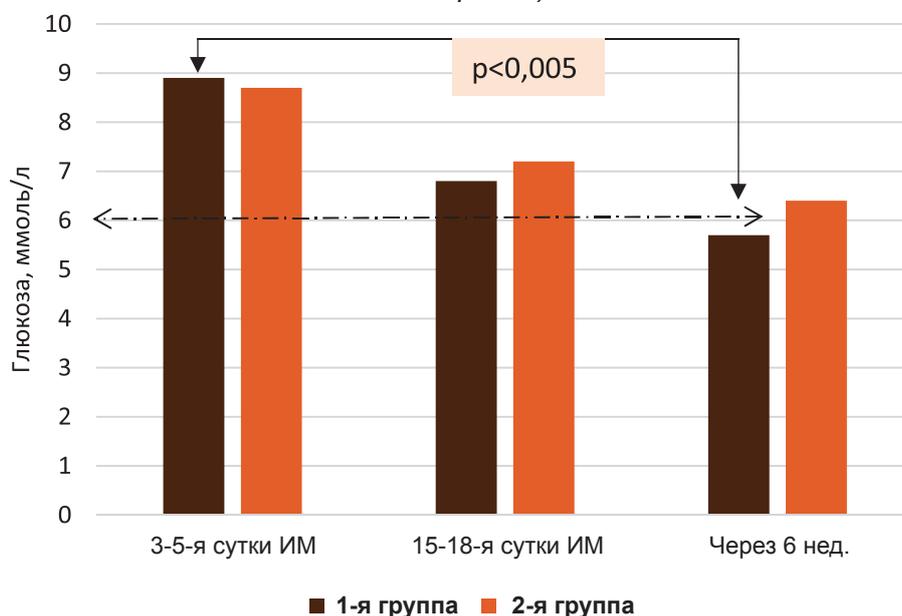


Рис. 1. Динамика концентрации глюкозы крови у обследованных пациентов с инфарктом миокарда

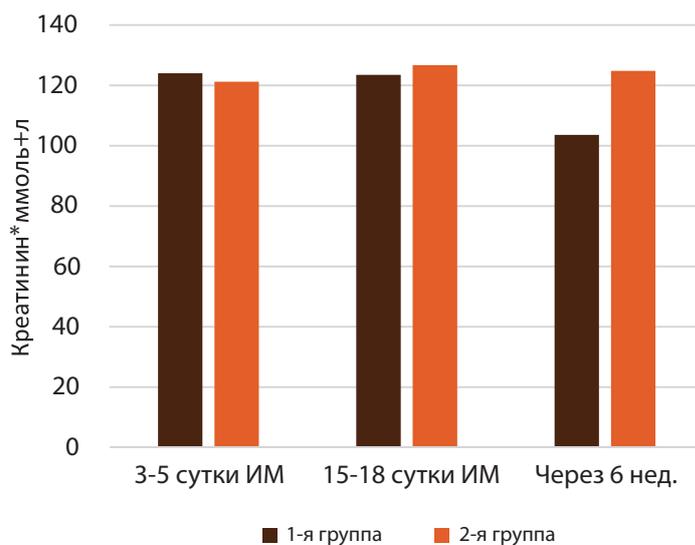


Рис. 2. Динамика показателей концентрации креатинина у обследованных пациентов с инфарктом миокарда

Таким образом, можно сделать вывод, что КПАК оказывает положительное влияние на углеводный обмен и способствует снижению уровня глюкозы натощак.

Через 6 нед. у больных 1-й группы уровень глюкозы сохранялся в пределах референтного диапазона ( $5,7 \pm 1,4$ ) ммоль / л), а у больных 2-й группы этот показатель так и не восстановился ( $6,4 \pm 2,1$ ) ммоль / л;  $p < 0,005$ ).

При изучении нами динамики показателя креатинина обнаружены более выраженные изменения на 5-6-й недели наблюдения у пациентов 1-й группы. По сравнению с первым исследованием, к третьему исследованию уровень креатинина статистически значимо снизился (с  $124,0 \pm 20,1$  до  $103,6 \pm 18,1$ ) ммоль / л;  $p < 0,005$ ). Уровень креатинина у пациентов 2-й группы составил  $121,2 \pm 18,1$  и  $124,8 \pm 17,4$  ммоль / л при первом и третьем исследовании соответственно ( $p = 0,245$ ) (рис. 2).

До 5-6-й недели исследования разница по уровню креатинина между группами стала статистически значимой ( $p < 0,005$ ). Пациенты обеих групп перенесли ПКВ (ad hoc) и рентгеноконтрастные нагрузки в связи с этим. Положительная тенденция в снижении концентрации креатинина у больных 1-й группы заставляет задуматься о возможном дополнительном нефропротекторном эффекте препарата в комплексной терапии контраст-индуцированной нефропатии. Этот вопрос требует более глубокого изучения, поскольку оценки клубочковой функции почек у пациентов, перенесших ПКВ, требует расчета скорости клубочковой фильтрации и не может базироваться только на основе концентрации креатинина.

Накопление свободных жирных кислот в гепатоцитах может приводить к набуханию митохондрий, повышенной склонности к их разрушению и усилению мембранной проницаемости, что, в свою очередь, может стать причи-

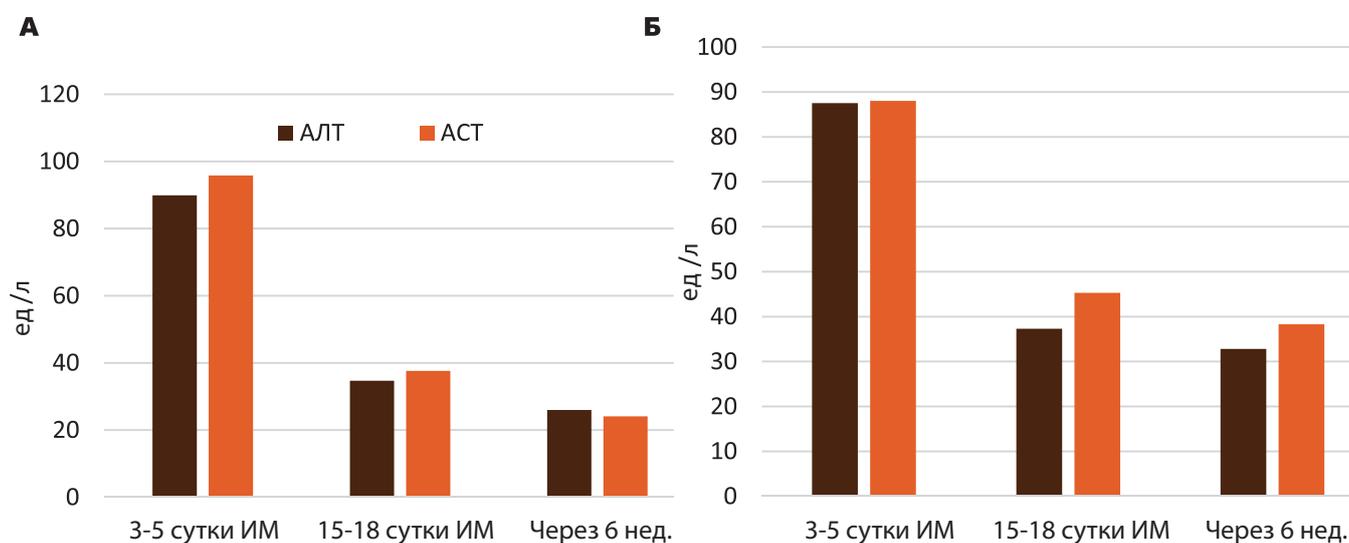


Рис. 3. Динамика показателей трансаминаз в обследованных пациентах с инфарктом миокарда 1-й (А) и 2-й (Б) группы

Таблица 3

**Динамика показателей сократительной функции левого желудочка и физической толерантности по данным эхокардиографии и велоэргометрии в обследованных пациентов с инфарктом миокарда (M ± σ)**

Показатели	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=30)	
	2-е исследование	3-е исследование	2-е исследование	3-е исследование
ППН, Вт	77,5±18,9	107,5±30,9*	77,1±18,9	99,4±24,9* #
ΔПД/А	2,8±1,8	2,1±0,6*	2,4±2,2	2,3±1,4
ФВ, %	48,9±5,9	51,9±5,0*	48,1±9,2	45,6±6,2* #
КДО, мл	137,2±30,9	131,8±29,8*	135,4±28,1	131,7±27,6*
КСО, мл	69,9±21,3	64,0±18,6	70,6±22,6	69,5±22,6* #

\* - разница показателей статистически значима по сравнению с таковыми при 2-м обследовании в пределах одной группы ( $p < 0,05$ ). # - разница показателей статистически значима по сравнению с таковыми у больных 1-й группы при 3-м исследовании ( $p < 0,05$ ). ППН - пороговая мощность нагрузки; ΔПД/А - отношение разницы двойного произведения выполненной работы в ответ на субмаксимальную физическую нагрузку; КДО - конечно-диастолический объем; КСО - конечно-систолический объем.

ной повышения активности аминотрансфераз. Анализ динамики трансаминаз показал, что в 1-й группе скорость снижения АЛТ, АСТ оказалась выше (рис. 3). Учитывая, что в период наблюдения в обеих группах пациенты продолжали принимать высокоинтенсивные дозы статинов, различия в уровнях ферментов и КФК можно отнести за счет дополнительного назначения КПАК.

Уровни АЛТ и АСТ при втором и третьем исследовании у пациентов как 1-й, так и 2-й группы статистически значимо отличались от таковых при первом исследовании ( $p < 0,005$ ; см. Табл. 2). При втором и третьем исследовании критерий значимости разницы уровней АСТ между группами составила  $p = 0,0085$  и  $p = 0,0097$ , АЛТ -  $p = 0,0058$  и  $p = 0,0094$  соответственно. Такая положительная динамика печеночных трансаминаз у пациентов 1-й группы может свидетельствовать о гепатопротективном эффекте КПАК.

Результаты нескольких исследований предполагают, что любое повышение уровня КФК связано с ухудшенным удаленным прогнозом выживания и наблюдается прямая зависимость между величиной некроза миокарда и смертностью.

В клиническом исследовании Y. Хие и соавторы (2007) изучали дополнительные преимущества при применении левокарнитина у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST после ПКВ. 96 пациентов были рандомизированы на две группы: основная - пациентам дополнительно назначали левокарнитин (внутривенные инфузии по 5 г в 1-е сутки, затем по 10 г 3 дня), вторая - контрольная. Уровни МВ-фракции КФК через 12 и 24 ч после ПКВ были статисти-

чески значимо ниже в основной группе по сравнению с контрольной. Также в основной группе отмечали низкий уровень тропонина через 8 ч. после ПКВ. Терапия левокарнитином независимо ассоциировалась с низким уровнем МВ-фракции КФК ( $r = 0,596$ ;  $p < 0,001$ ) и тропонина ( $r = 0,633$ ;  $p < 0,001$ ).

Эти корреляции указывают на то, что терапия левокарнитином ограничивает зону реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с ИМ, перенесших ПКВ [19].

Изучение динамики показателя КФК в нашем исследовании выявило прогностически благоприятное и статистически значимое ( $p < 0,005$ ) снижение ее уровня на 15-18-е сутки ИМ у пациентов 1-й и 2-й групп с последующим статистически значимым ( $p < 0,005$ ) снижением в обеих группах (в соответствии с  $(85,1 \pm 35,2)$  ед / л в 1-й группе и до  $(83,9 \pm 27,2)$  ед / л до 5-6-й недели исследования (см. табл. 2). Статистически значимой разницы по уровню КФК между группами не выявлено.

Данные о состоянии коронарного резерва, сократительную функцию ЛЖ и внутрисердечной гемодинамики у пациентов обеих групп, полученные неинвазивными методами (ВЭМ и эхокардиография) и выполнены через 2 нед. после развития ИМ, в 1-й и 2-й группах статистически значимо не отличались (табл. 3). ВЭМ-пробу проводили на 15-18-е сутки исследования, когда для ее интерпретации мы использовали общепринятые критерии прекращения (Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2000). Причины прекращения ВЭМ-пробы в обеих группах статистически значимо не отличались.

Среднее значение ППН у пациентов 1-й группы было статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем у больных 2-й группы (см. табл. 3). Выявлено, что прирост ППН за 6 нед. наблюдения у пациентов 1-й группы составил 39% ( $p < 0,05$ ), у пациентов 2-й группы - 29%.

До 5-6-й недели у пациентов 1-й группы показатель  $\Delta$ ПД / А в ответ на субмаксимальную физическую нагрузку (номограмма Шепарда) статистически значимо снизился ( $p < 0,05$ ), тогда как у пациентов 2-й группы снижение было статистически незначимым ( $p = 0,145$ ). Между группами к третьему исследованию показатель  $\Delta$ ПД / А статистически значимо не отличался.

Таким образом, толерантность к физической нагрузке у 1-й группы через 5-6 недель стала выше, чем при первом исследовании, что можно расценить, как благоприятный клинический признак.

Несмотря на уменьшение за последние 10 лет количества желудочковых аритмий, развивающихся в течение первых двух суток ОИМ, что объясняется внедрением в клиническую практику ранней реваскуляризации миокарда, некоторые исследования указывают на наличие желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков у 5% больных в острой фазе. При этом установлено увеличение риска их развития в случаях, когда перед ОИМ уже присутствовала систолическая дисфункция и / или очаговый фиброз миокарда ЛЖ [7].

Важно отметить, что наши прежние представления о роли антиаритмических препаратов в лечении желудочковых аритмий при ОИМ в настоящее время подлежат пересмотру. Это связано с наиболее ярким представлением сложной этапности патогенеза и того, что эффективность и безопасность антиаритмических препаратов во многом зависят от выраженности электрофизиологической гетерогенности различных участков миокарда, является следствием его ишемии и некроза. В 2006г. G. Eby и соавторы предположили, что аргинин может иметь антиаритмические свойства, обусловленные его характерными признаками предшественника NO и способностью восстанавливать синусовый ритм [15]. Эндогенная продукция аргинина и таурина может снижаться при старении, нарушая сердечный ритм, поэтому эти «условно незаменимые» питательные вещества становятся «незаменимыми» и могут применяться для профилактики заболеваемости и смертности. G. Eby сделал вывод, что аргинин предупреждает аритмии путем стабилизации NO синусового узла и таким образом, аритмии, не имеющие органической причины у здоровых людей, являются признаками дефицита таурина и аргинина [15].

В нашем исследовании нам удалось проследить динамику желудочковых аритмий в обеих группах. На начало исследования с помощью ежедневного электрокардиографического исследования в 1-й группе было зафиксировано 9 (30%) пациентов с же-

лудочковой аритмией, во 2-й группе - 8 (27%). К концу исследования мы зарегистрировали статистически значимые различия между группами. В 1-й группе у 1 (3%) пациента продолжали регистрировать желудочковые аритмии, а во 2-й группе таких пациентов было 6 (20%). Вероятно, устранение дефицита аргинина с помощью КПАК влияет на электрофизиологический баланс, тем самым предотвращая развитие желудочковых аритмий.

Показатели внутрисердечной гемодинамики в течение периода наблюдения между группами имели различные тенденции. Так, у пациентов 1-й группы во втором исследовании ФВ ЛЖ статистически незначительно увеличилась до  $(51,9 \pm 5,0)\%$  по сравнению с показателем при первом исследовании  $(48,9 \pm 5,9)\%$ , а у пациентов 2-й группы ФВ во втором исследовании снизилась до  $(45,6 \pm 6,2)\%$  по сравнению с показателем при первом исследовании  $(48,1 \pm 9,2)\%$ .

Известно, что увеличение КСО является важным предиктором выживаемости после ОИМ [20]. У пациентов 1-й группы до 5-6-й недели зафиксировано снижение КСО в  $(64,0 \pm 18,6)$  мл по сравнению с предыдущим исследованием  $(69,9 \pm 21,3)$  мл ( $p = 0,192$ ), в то время как у больных 2-й группы этот показатель фактически остался без изменений. К концу исследования разница этого показателя между группами была статистически значимой ( $p < 0,05$ ).

На фоне ишемии при ОИМ происходит быстрое истощение депо карнитина. Благоприятное действие левокарнитина обусловлено ограничением зоны ИМ, быстрым восстановлением функции миокарда в постлеишемический период и уменьшением степени выраженности ремоделирования ЛЖ после ОИМ [20]. Необходимо отметить, что в исследовании CEDIM 2 прием левокарнитина продолжался в течение полугодия и было убедительно продемонстрировано, что благоприятный эффект левокарнитина наблюдали в наиболее ранние сроки лечения ОИМ. Таким образом, можно предположить, что назначение левокарнитина особенно эффективно в первую неделю после развития переднего ОИМ. Эти результаты и данные вышеприведенных результатов исследований, проведенных в мире, дают основания говорить о кардиопротекторном эффекте КПАК.

Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости КПАК в течение 6 недель после ИМ и отсутствие побочного действия. За время наблюдения ни у одного пациента не возникло ухудшения состояния в виде коронарного события или клинических или гемодинамических проявлений. Закономерно не обнаружено влияния КПАК на показатели общего анализа крови. Что касается уровня глюкозы, креатинина, АСТ, АЛТ, то у пациентов опытной

группы выявлено положительную динамику, что, вероятно, обусловлено восстановлением чувствительности к инсулину, нефропротекции за счет дополнительной жидкости после рентгенконтрастной нагрузки и определенным протективным эффектом при применении высоких доз статинов.

Эти результаты лежат в основе улучшения толерантности к физической нагрузке и в осстановления сократительной функции миокарда в динамике.

Восстановление коронарного кровообращения, предотвращение тромбообразования, сдерживание прогрессирования атеросклероза, влияние на процессы постинфарктного ремоделирования и предотвращения развития СН - это базис терапии, который применяется в лечении пациентов, перенесших ОИМ.

Впрочем, хорошо известно, что основой ишемии миокарда вследствие тромбоза коронарной артерии является каскад сложных биохимических реакций, что приводит к нарушению энергообеспечения кардиомиоцита с последующими необратимо последствиями. Поэтому наличие субстрата для восстановления энергообеспечения крайне важна.

На фоне ишемии при ОИМ происходит быстрое истощение депо карнитина. Многие исследователи считают, что кардиопротекция является неотъемлемой составляющей адекватной терапии пациента с ОИМ, что продемонстрировано в рандомизированных исследованиях.

В частности, в 2011 г. стали известны результаты многоцентрового, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического рандомизированного исследования CEDIM 2 (2330 участников с острым передним ИМ). Основной комбинированной конечной точкой была частота развития СН или летального исхода в течение 6 мес. Дополнительной конечной точкой была смертность в течение 5 дней. В течение 6 мес. наблюдения частота основной конечной точки в группах левокарнитина и плацебо статистически значимо не отличалась (9,2 против 10,5% соответственно;  $p = 0,27$ ).

У пациентов, принимавших левокарнитин, наблюдалось снижение ранней смертности (отношение рисков (ОР) 0,61; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37-0,98;  $p = 0,041$ ). G. Tarantini и соавторы доказали, что терапия левокарнитином у пациентов с перед-

ним ИМ имеет протективное действие в отношении ремоделирования ЛЖ [20].

J. James и соавторы в 2013 в метаанализе показали, что применение левокарнитина в составе терапии пациентов, перенесших ИМ по сравнению с плацебо ассоциировалось со снижением на 27% смертности от всех причин (BP 0,73; 95% ДИ 0,54-0,99; BP 0,78; 95% ДИ 0,60-1,00;  $p > 0,05$ ), статистически значимым снижением количества желудочковых аритмий на 65% (BP 0,35; 95% ДИ 0,21-0,58;  $p < 0,0001$ ) и на 40% снижением количества приступов стенокардии (BP 0,60; 95% ДИ 0,50-0,72  $p < 0,00001$ ). Разница между группами левокарнитина и контроля за частотой случаев развития СН не достигла уровня статистической значимости (BP 0,85; 95% ДИ 0,67-1,09;  $p = 0,21$ ), как и разница по частоте повторных ИМ (BP 0,78; 95% ДИ 0,41-1,48;  $p = 0,45$ ) [11].

Благоприятное действие левокарнитина обусловлено ограничением зоны ИМ, быстрым восстановлением функции миокарда в постишемический период и уменьшением степени выраженности ремоделирования ЛЖ после ОИМ [18]. Необходимо отметить, что в исследовании CEDIM 2, в котором изучали применение левокарнитина в течение 6 мес., было убедительно продемонстрировано благоприятный эффект левокарнитина в наиболее ранние сроки лечения ОИМ. Кратковременный курс назначения комбинированного препарата в этом исследовании подтверждает данные об эффективности левокарнитина, особенно в первую неделю после развития переднего ОИМ.

Полученные нами данные и вышеприведенные результаты зарубежных исследований дают основания для вывода о кардиопротекторном эффекте КПАК [20].

## ВЫВОДЫ

1. Учитывая то, что во время острого инфаркта миокарда происходит истощение депо карнитина и аргинина, их дефицит предусматривает возможность применения комбинированного препарата L-аргинина и L-карнитина в составе комбинированной терапии пациентов с острым инфарктом миокарда.

2. Применение комбинированного препарата L-аргинина и L-карнитина в первые 3-15 суток острого инфаркта миокарда при наблюдении в течение 6 недель показало его кардиопротекторный, нефропротективный и гепатопротективное свойства.

3. Положительная динамика уровня глюкозы крови и значимые различия между группами свидетельствуют о благотворном влиянии комбинированного препарата L-аргинина и L-карнитина на углеводный обмен.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и проект исследования - И.М., В.Ш., Н.Т., сбор материала - Н.Т., О.В., Л.Т., обзор литературы, написание статьи, статистические обработки данных - И.М., Н.Т., О.В., Л.Т., редактирование статьи - И.М., В.Ш.

## Литература

1. Кузин В.М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике) // Рос. мед. журн. – 2003.– № 10.– С. 609–611.
2. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing) // JACC.– 1997.– Vol. 30.– P. 260–315. doi 10.1161/01.cir.96.1.345.
3. Amrani M., Gray C.C., Smolenski R.T. et al. The effect of L-arginine on myocardial recovery after cardioplegic arrest and ischemia under moderate and deep hypothermia // Circulation.– 1997.– Vol. 96 (Suppl. 9).– P. 274–279.
4. Baudouin S.V., Bath P., Martin J.F. et al. L-arginine infusion has no effect on systemic haemodynamics in normal volunteers, or systemic and pulmonary haemodynamics in patients with elevated pulmonary vascular resistance // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1993. – Vol. 36. – P. 45 – 49. doi: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb05890.x.
5. Bode-Boger S.M, Boger R.H., Creutzig A. et al. L-arginine infusion decreases peripheral arterial resistance and inhibits platelet aggregation in healthy subjects // Clin. Sci.– 1994.– Vol. 87.– P. 303–310. doi: 10.1042/cs0870303.
6. Boger R.H., Mugge A., Bode-Boger S.M. et al. Differential systemic and pulmonary hemodynamic effects of L-arginine in patients with coronary artery disease or primary pulmonary hypertension // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.– 1996.– Vol. 34.– P. 323–328.
7. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA and EAPCI task force // Europace. – 2014. – Vol. 16. – P. 1655 – 1673. doi: 10.1093/europace/euu208.
8. Ceremuzynski L., Chamiec T., Herbaczynska-Cedro K. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 80. – P. 331 – 333. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00354-8.
9. Clarkson P., Adams M.R., Powe A.J. et al. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 97. – P. 1989–1994. doi: 10.1175/jci118632.
10. Creager M.A., Gallagher S.J., Girerd X.J. et al. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans // J. Clin. Invest. – 1992. – Vol. 90.– P. 1248–1253. doi: 10.1172/jci115987.
11. DiNicolantonio J.J., Lavie C.J., Fares H. et al. Carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis // Mayo Clin Proc. – 2013. – Vol. 88 (6). – P. 544 – 551. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.02.007.
12. Drexler H., Fischell T.A., Pinto F.J. et al. Effect of L-arginine on coronary endothelial function in cardiac transplant recipients: Relation to vessel wall morphology // Circulation.– 1993.– Vol. 89.– P. 1615–1623.
13. Drexler H., Zeiher A.M, Meinzer K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine // Lancet. – 1991. – Vol. 338. – P. 1546 – 1550. doi: 10.1161/01.cir.89.4.1615.
14. Drosatos K., Schulze P.C. Cardiac lipotoxicity: molecular pathways and therapeutic implications // Curr. Heart Fail. Rep. – 2013. – Vol. 10 (2).– P. 109–121. doi: 10.1007/s11897-013-0133-0.
15. Eby G., Halcomb W.W. Elimination of cardiac arrhythmias using oral taurine with L-arginine with case histories: Hypothesis for nitric oxide stabilization of the sinus node // Med. Hypotheses. – 2006. – Vol. 67 (5). – P. 1200 – 1204. doi: 10.1016/j.mehy.2006.04.055.
16. Lee R., Nitta T., Schmid R.A. et al. Retrograde infusion of lidocaine or L-arginine before reperfusion reduces myocardial infarct size // Ann. Thorac. Surg. – 1998. – Vol. 65. – P. 1353– 1359. doi: 10.1016/s0003-4975(98)000186-6.
17. Lerman A., Burnett J.C., Higano S.T. et al. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 2123–2128. doi: 10.1161/01.cir.97.21.2123.
18. Mizuno T., Watanabe M., Sakamoto T., Sunamori M. L-arginine, a nitric oxide precursor, attenuates ischemiareperfusion injury by inhibiting inositol-1,4,5-triphosphate // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1998. – Vol. 115. – P. 931–936. doi: 10.1016/s0022-5223(98)70376-9.
19. Stone G.W., Mehran R., Dangas G. et al. Differential Impact on Survival of Electrocardiographic Q-Wave Versus Enzymatic Myocardial Infarction After Percutaneous Intervention: a device-specific analysis of 7147 patients // Circulation. – 2011. – Vol. 104 (6). – P. 642–647. doi: 10.1161/hc3101.093902.
20. Tarantini G., Scrutinio D., Bruzzi P. et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction // Cardiology. – 2011.– Vol. 106 (4).– P. 77–84. doi: 10.1159/000093131.
21. Wallace A.W., Ratcliffe M.B., Galindez D., Kong J.S. L-Arginine Infusion Dilates Coronary Vasculature in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery // Anesthesiology. – 1999. – Vol. 90, N 6. – P. 1577–1586. doi: 10.1097/0000542-199906000-00013.
22. Xu Y., Jiang W., Chen G. et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis // Adv. Clin. Exp. Med. – 2017. – Vol. 26 (2). – P. 333–338. doi: 10.17219/acem/61609.

## Эффективность комбинированного препарата L-аргинина и L-карнитина в терапии пациентов с острым инфарктом миокарда

В.А. Шумаков, Н.М. Терещенко, О.В. Волошина, Л.П. Терешкевич И.Э. Малиновская

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

Цель работы – оценить эффективность комбинированного препарата L-аргинина и L-карнитина (КПАК) как дополнения к стандартной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материалы и методы. В исследование включили 60 больных со средним возрастом (48,9±19,2) года с верифицированным диагнозом ОИМ, после перкутанного коронарного вмешательства. Срок наблюдения – 6 нед. Пациенты были рандомизированы на две группы. В 1-ю группу вошло 30 больных, которые, помимо стандартной терапии, получали КПАК (Тиворель Юрия-Фарм, Украина) в виде внутривенной инфузии 100 мл 1 раз в сутки, начиная с 3–7-х суток ОИМ в течение 10 суток. Во 2-ю группу вошли 30 пациентов, у которых применяли только стандартную терапию (двойная антиагрегативная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, статины). Всем пациентам проводили эхокардиографию с оценкой объемных показателей и фракции выброса по Simpson, велоэргометрию, лабораторные тесты.

Результаты и обсуждение. Дополнительно назначение КПАК к стандартной терапии обусловило снижение уровня глюкозы до референтных значений (6,1±2,8) ммоль/л по сравнению с (7,2±3,3) ммоль/л (p<0,05) у пациентов 2-й группы, в которой уровень глюкозы так и не приблизился к референтному диапазону. Уровень креатинина у больных 1-й группы во время третьего исследования статистически значимо (p<0,005) снизился по сравнению с первым исследованием (с (124,0±20,1) до (103,6±18,1) ммоль/л). У пациентов 2-й группы этот показатель составил (121,2±18,1) и (124,8±17,4) ммоль/л при первом и третьем исследовании соответственно. Среднее значение пороговой мощности нагрузки у пациентов 1-й группы достигло (107,5±30,9) Вт и было статистически значимо (p<0,05) выше по сравнению с таковым у больных 2-й группы ((99,4±2,4) Вт). Отношение разницы двойного произведения выполненной работы (ДДП/А) в ответ на субмаксимальную физическую нагрузку в 1-й группе на 15–18-е сутки составило 2,8±1,8, а в группе контроля – 2,4±2,2. К 5-6-й неделе в 1-й группе показатель ДДП/А статистически значимо (p<0,05) снизился до 2,1±0,6 по сравнению с 2,3±1,4 во 2-й группе. Таким образом, толерантность к физической нагрузке у пациентов 1-й группы через 5–6 нед. стала выше, чем при первом исследовании, что можно расценить как благоприятный клинический признак. Показатели внутрисердечной гемодинамики в группах в течение периода наблюдения имели различные тенденции. Так, у пациентов 1-й группы во втором исследовании фракция выброса увеличилась до (51,9±5,0) % по сравнению с первым исследованием ((48,9±5,9) %; p=0,189), а у пациентов 2-й группы ко второму исследованию этот показатель снизился до (45,6±6,2) % по сравнению с первым ((48,1±9,2) %; p=0,201). У пациентов 1-й группы к 5–6-й неделе зафиксировано снижение конечно-систолического объема до (64,0±18,6) мл по сравнению с предыдущим исследованием ((69,9±21,3) мл; p=0,192), тогда как у больных 2-й группы этот показатель остался фактически без изменений. К концу исследования различия этого показателя между группами были статистически значимы (p<0,05).

Выводы. Учитывая то, что во время ОИМ истощается депо карнитина и аргинина, их дефицит предусматривает возможность применения КПАК в составе комбинированной терапии у пациентов с ОИМ. Применение КПАК в первые 3–15 суток ОИМ при наблюдении в течение 6 нед. продемонстрировало кардиопротекторный, нефропротекторный и гепатопротекторный эффекты препарата. Положительная динамика уровня глюкозы крови и значимые различия между группами свидетельствуют о позитивном влиянии КПАК на углеводный обмен.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, постинфарктный период, кардиореабилитация, L-аргинин, L-карнитин

## Treatment with L-carnitine and L-arginine complex therapy patients with acute myocardial infarction

V.O. Shumakov, N.M. Tereshchenko, O.V. Voloshina, L.P. Tereshkevych, I.E. Malinovska

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the effectiveness L-carnitine and L-arginine complex in addition to standard therapy for patients with acute myocardial infarction (AMI).

Materials and methods. The study included 60 patients whose average age was 48.9±19.2 years, with a verified diagnosis of AMI followed percutaneous coronary intervention. The observation period lasted 6 weeks. Patients were randomized into 2 groups. The first group included 30 patients, who received Tivorel (Yuria-Pharm, Ukraine) intravenous infusion of 100 ml once a day in addition to standard therapy, starting from 3–7 days of AMI, for 10 days. The second group – 30 patients received only standard therapy (dual antiplatelet therapy, ACE inhibitors, β-blockers, statins). During the study, all patients underwent echocardiography with an assessment of volumetric parameters and ejection fraction (EF, Simpson),

end diastolic volume, end systolic volume (ESV), bicycle ergometry, laboratory tests.

**Results and discussion.** An additional appointment l-carnitine & l-arginine complex leads to a decrease in glucose levels to reference levels  $6.1 \pm 2.8$  mmol/l, in comparison with patients in the control group  $7.2 \pm 3$  mmol/l ( $p < 0.05$ ), where the glucose level did not approach the reference range. Creatinine in patients of 1st group compared with the first study was  $124.0 \pm 20.1$  mmol/l, the creatinine level had a significant decrease  $103.6 \pm 18.1$  mmol/l ( $p < 0.005$ ). The creatinine level in patients of 2nd group was  $121.2 \pm 18.1$  and  $124.8 \pm 17.4$  mmol/l in the first and third studies, respectively ( $p = 0.245$ ). The average value of the threshold load power in patients of 1st group reached the mark  $107.5 \pm 30.9$  Wt ( $p < 0.05$ ) compared with 2nd group  $99.4 \pm 24.9$  Wt. The ratio of the difference of the double product to the work performed ( $\Delta DP/A$ ) in response to submaximal physical activity in 1st group on the 15-18th day amounted to  $2.8 \pm 1.8$ , and in 2nd group –  $2.4 \pm 2.2$ . Up to 5–6 weeks in 1st group, the  $\Delta DP/A$  indicator decreased  $2.1 \pm 0.6$  ( $p < 0.05$ ) compared with the  $\Delta DP/A$  indicator of patients of 2nd group  $2.3 \pm 1.4$  ( $p = 0.145$ ). Thus, exercise tolerance in 1st group after 5–6 weeks became higher than during the first study, that can be regarded as a favorable clinical sign. Indices of intracardiac hemodynamics during the observation period between groups had different trends. So in patients from the 1st group the EF increased to  $51.9 \pm 5.0$  % compared with the first study  $48.9 \pm 5.9$  % ( $p = 0.189$ ) before the second examination, and in patients of the 2nd group, EF to the second study decreased by  $45.6 \pm 6.2$  % compared with the first  $48.1 \pm 9.2$  % ( $p = 0.21$ ). In patients of 1st group, up to 5–6 weeks, a decrease in ESV in  $64.0 \pm 18.6$  ml was recorded compared with the previous study  $69.9 \pm 21.3$  ml ( $p = 0.192$ ), while in the 2nd group this indicator actually remained unchanged. By the end of the study, the difference in this indicator between groups was statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Considering that depletion of carnitine and arginine depot during AMI, their deficiency implies the possibility using of l-carnitine and l-arginine complex as a part of combination therapy for patients with AMI. The use of l-carnitine and l-arginine complex on the first 3–15 days of AMI with observation during 6 weeks demonstrated its cardioprotective, nephroprotective and hepatoprotective properties. The positive dynamics of glucose levels and the significant differences between the groups indicate a favorable effect of l-carnitine and l-arginine complex for carbohydrate metabolism.

**Key words:** myocardial infarction, post-infarction period, cardiorehabilitation, L-arginine, L-carnitine.



# ТИВОРЕЛЬ®

## TIVOR-L®

Тиворель, назначенный в первые часы пребывания в стационаре пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) без устойчивого подъема сегмента ST, позволяет получить положительные результаты терапии: \*

- Улучшить электрофизиологические свойства миокарда
- Уменьшить проявления эндотелиальной дисфункции
- Снизить скорость ремоделирования левого желудочка
- Предотвратить проявления временных нарушений ЭКГ

Данный материал предназначен только для медицинских специалистов и для распространения на специализированных медицинских мероприятиях. ООО «Юрия-Фарм» не рекомендует использовать Тиворель® (TIVOR-L) в целях, отличных от тех, что описаны в инструкции.

