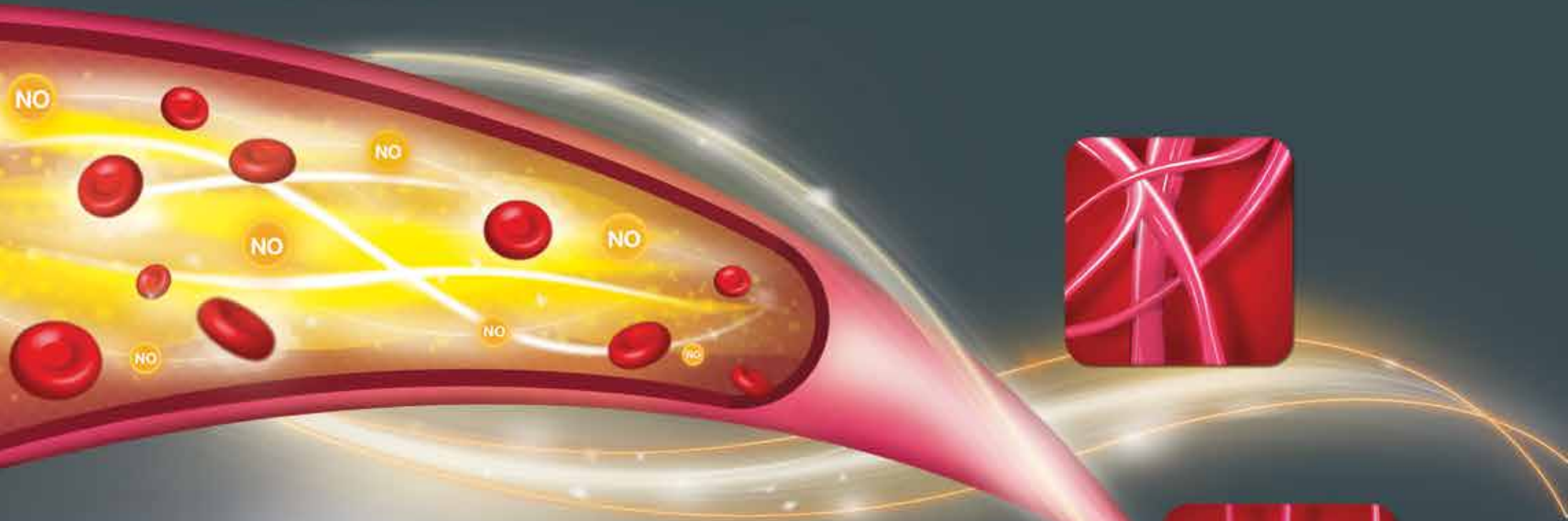


# TIVOR-L®

## 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
- Дисфункція лівого шлуночка в зв'язку з перенесеним некрозом міокарда і/або гібернацією.

Скорочені інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТИВОРЕЛЬ. Склад: 1 мл розчину для інфузії містить 40 мг азотної гідроксиду та 20 мг левокарнітину. Фармакологічна група: Амінокислоти. Фарм. властивості: Аргинін є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Збільшує активність в еритроцитах і тромбоцитах до ендотелію судин, збільшує синтез протина відростків, збільшує утворення і розсіювання атеросклеротичних бляшок, збільшує діаметр ендотелію. Левокарнітин бере участь у енергетичному метаболізмі, а також метаболізм кетонів тіл. Необхідні для транспортування довголаногомі жирних кислот у мітохондрії для їх подальшого бітла окислення та утворення енергії. Показання: ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда та стани після перенесення гострого інфаркту міокарда, стенокардія. Протипоказання: Підвищена чутливість до препаратів. Також порушення функції нервової, гіперкаліємічний синдром, шлункові розлади в анамнезі, застосування калієвобаритричних діуретиків, а також споринолактозу. Побічні ефекти: Головокруження, біль у шлунку, нудота, запам'ятовування, утруднене дихання, зміни в емоційній сфері, реакція гіперчутливості, екзодерматити, кропив'ячка, диспноевостанова набілок, запам'ятовування артеріальної тиску, зміни серцевого ритму, біль у ділянці серця, головний біль, запам'ятовування, судороги, тремор, частіше при перевищенні дози, виведення препаратів та ін. Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: ТОВ «Юрія-Фарм». Реєстраційне посвідчення МОЗ України №111/111/111/111 до 06.01.2021 р.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини: Фармації. Для розповсюдження в спеціалізованих відділеннях для медичних установ і лікарів / для розповсюдження на оздоровчих, конференційних та інших заходах. Повна інформація, в тому числі і можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

\* 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.



В.К. Ташук, д. мед. н., професор, Буковинський державний медичний університет

# Ефективність L-аргініну й L-карнітину в лікуванні серцево-судинної та коморбідної патології

**Близько 80% передчасних інфарктів та інсультів можна попередити завдяки впливу на фактори ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема підвищений рівень артеріального тиску (АТ), холестерину та глікемії. При цьому вагомим фактором належить природним речовинам й амінокислотам, як-то карнітин та аргінін, що забезпечують і регулюють в організмі роботу цілої низки життєво важливих функцій.**

## Донатор оксиду азоту аргінін

Аргінін ( $\alpha$ -аміно- $\delta$ -гуанідиновалеріано-ва кислота) – амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних та є активним клітинним регулятором, що виявляє протекторні ефекти. Аргінін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Дана молекула збільшує вміст у крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, бере участь у синтезі проліну, поліаміну, агматину, включається у процеси фібринолізу, сперматогенезу (Журбіна та співавт., 2004).

Аргінін є одним з основних субстратів у циклі синтезу сечовини в печінці. Гіпоамоніємічний ефект препарату реалізується шляхом активації перетворення аміаку на сечовину. Аргінін чинить гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній і мембраностабілізуючій активності, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах.

Окрім того, аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту (NO) в ендотеліоцитах (Якушев та співавт., 2015; Bath et al., 2017). Він активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригнічує синтез протеїнів адгезії, запобігаючи утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок, а також ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором та стимулятором проліферації й міграції гладких м'язів судинної стінки (Clarkson et al., 1995). На додаток, аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендогенного стимулятора оксидантного стресу, а також стимулює діяльність вилочкової залози, що продукує Т-клітини та регулює вміст глюкози у крові під час фізичного навантаження (Шейбак, Павлюковенц, 2013).

Знижена біодоступність NO часто спостерігається в осіб похилого віку, при цукровому діабеті, ожирінні та хронічних захворюваннях нирок, які є чинниками ризику стійкої артеріальної гіпертензії. За результатами метааналізу, L-аргінін здатний значно знизити рівень тригліцеридів, а також АТ у пацієнтів із резистентною гіпертензією (Sepandi et al., 2019; Rajapakse et al., 2019). Біодоступність NO також зменшується під час інфаркту міокарда (ІМ). Своєю чергою введення L-аргініну може підтримувати продукцію NO і полегшувати перебіг ІМ (Bednarsz et al., 2005).

Аргінін має антиішемічний потенціал у терапії пацієнтів після аортокоронарного шунтування (Шумаков та співавт., 2019). Його застосування значно поліпшує післяішемічне відновлення механічної функції серця внаслідок його зупинки та ішемії, а також коронарну ендотеліальну відповідь на ацетилхолін (Lee, 1998). Тривале (протягом шести місяців) застосування аргініну по 3 г тричі на добу в пацієнтів із гемодинамічно значущими стенозами коронарних артерій покращує функцію ендотелію коронарних судин, зменшує концентрацію ендотеліну в плазмі крові та клінічні симптоми ішемічної хвороби серця, підвищує толерантність до фізичного навантаження в осіб зі стабільною стенокардією після перенесеного ІМ (Seremuzynski et al., 1997; Lerman et al., 1998).

На підставі даних 7-річного спостереження встановлено, що систематичне застосування перорального та внутрішньовенного L-аргініну є терапевтично вигідним та клінічно корисним

для осіб із мітохондріальною міопатією, енцефалопатією, лактоацидозом та інсультподібними епізодами (Ikawa, Povalko, 2020).

## L-карнітин: біологічна дія та протективні властивості

Карнітин є природною речовиною, що бере участь в енергетичному метаболізмі, а також метаболізмі кетонів тїл, при цьому лише L-ізомер карнітину біологічно активний (Rebouche et al., 2004; Kelek et al., 2019). L-карнітин здійснює протекцію при апоптозі, що зумовлена блокадою синтезу церамідів (промоторів клітинного апоптозу) та активності каспаз (медіаторів апоптозу) (Кузин, 2003). Завдяки антиоксидантним та антигіпоксичним властивостям, L-карнітин, окрім основної етіопатогенетичної терапії, додатково призначають кардіологі, нефрологі, неврологі, геронтологи (Sizova et al., 2019).

L-карнітин має важливе значення у транспортванні вільних жирних кислот у мітохондрії, стимулює видалення із мітохондрій продуктів окиснення жирів та інших недоокислених речовин, що відбувається під час ішемічних подій та може призвести до фатальних шлуночкових аритмій.

L-карнітин також є субстратом для ферменту карнітинацетилтрансферази, який бере участь в енергетичних процесах клітини (DiNicolantonio, 2013). Наразі підтверджено його позитивну дію при таких індукованих кардіальних розладах, як гостра та хронічна ішемія, декомпенсація серцевої діяльності, серцева недостатність унаслідок міокардиту, медикаментозна кардіотоксичність. Екзогенне введення карнітину є слушною захисною стратегією при шлуночкової дисфункції, ішемічно-реперфузійному пошкодженні та аритміях (Wang et al., 2018).

Результати системного аналізу відповідних рандомізованих клінічних випробувань у базах даних ISI Web of Science, Google Scholar, PubMed/Medline та SCOPUS свідчать про те, що L-карнітин достовірно знижує медіатори запалення, як-то C-реактивний білок, фактор некрозу пухлини  $\alpha$  та інтерлейкін-6.

Особливо отримані дані є переконливими у дослідженнях тривалістю понад 12 тижнів (Haghighatdoost et al., 2019).

L-карнітин позитивно впливає на ліпідний профіль. Метааналіз 55 рандомізованих контрольованих досліджень «доза/відповідь» показав, що L-карнітин значно знижує рівень загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та тригліцеридів, а також підвищує вміст ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ).

Загалом метарегресійний аналіз виявив лінійну залежність між дозою L-карнітину та абсолютною зміною рівня тригліцеридів ( $p=0,029$ ) і ЛПНЩ ( $p=0,013$ ) (Askarpour et al., 2019).

У численних дослідженнях показано, що застосування карнітину має істотне значення щодо толерантності до глюкози, втрати ваги, метаболізму жирних кислот (Molfini et al., 2010; Zhang et al., 2014), а також позитивно впливає на пацієнтів з інсулінорезистентністю (Xu et al., 2017). Окрім того, для вивчення впливу L-карнітину на контроль глікемії був проведений метааналіз рандомізованих контрольованих випробувань. Для їхнього пошуку використовували бази даних MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, PubMed та Google з 1990 по лютий 2019 рр. Продемонстровано, що L-карнітин значно знижує рівень глюкози у плазмі натще, інсуліну, індексу HOMA-IR (резистентності до інсуліну) та глікованого гемоглобіну (Fathizadeh et al., 2019).

Оскільки L-карнітин відіграє основну біологічну роль у метаболізмі ліпідів, він здатний позитивно впливати на АТ за рахунок

зменшення резистентності до інсуліну. Метааналіз 10 рандомізованих контрольованих випробувань підтвердив, що L-карнітин знижує діастолічний АТ (Askarpour, Hadi, 2019).

## В умовах дефіциту

Окрім безпосереднього надходження аргініну із продуктами рослинного та тваринного походження, в організмі дорослої людини здійснюється його біосинтез із  $\alpha$ -амінокислоти цитруліну. Отже, нестача аргініну може бути зумовлена аліментарним дефіцитом, порушенням механізмів біосинтезу, процесів мембранного транспорту, а також підвищеною потребою за низки патологічних станів, як-то цукровий діабет, стрес, зниження імунітету тощо (Ударцева, Даленов, 2013).

У людини фізіологічні потреби в карнітині поповнюються за рахунок споживання продуктів харчування (яловичини, свинини, курятини, риби та молока), а також шляхом ендогенного синтезу в печінці із триметиллізину. Особи, що дотримуються веганського способу харчування, або з певними генетичними порушеннями іноди не мають можливості виробляти або отримувати його достатню кількість, що робить L-карнітин умовно необхідною природною речовиною. Первинний системний дефіцит карнітину характеризується його низькою концентрацією у плазмі крові, еритроцитах та/або тканинах, а вторинний може бути наслідком вроджених порушень метаболізму карнітину чи ятрогенних втручань. За деяких умов, як-от стрес, гостра ішемія, міокардит, можливе зниження рівня L-карнітину в міокардіальній тканині. Загалом депо карнітину та аргініну виснажується при гострому ІМ (ГІМ) (Шумаков та співавт., 2019). Натомість своєчасне надходження компенсує дефіцит зазначених речовин та запобігає розвитку патологічних станів.

Комбінацією двох діючих речовин – L-карнітину та L-аргініну, що не має аналогів, є препарат **Тіворель**, який представлено на фармринку компанією **Юрія Фарм** (Україна). Лікарський засіб у формі розчину для інфузій (1 мл містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину) застосовують при ішемічній хворобі серця, ГІМ, станах після перенесеного ГІМ, стенокардії.

## Застосування препарату Тіворель у пацієнтів із ГІМ

Ефективність комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину як доповнення до стандартної терапії було оцінено у 60 пацієнтів (середній вік – 48,9 $\pm$ 19,2 року) з верифікованим діагнозом ГІМ після перкутанного коронарного втручання протягом шести тижнів. Хворих рандомізували на дві групи:

- до першої групи увійшло 30 осіб, які, крім стандартної терапії, отримували Тіворель у вигляді внутрішньовенної інфузії (100 мл/добу) з 3-7-ї доби ГІМ протягом 10 днів;
- друга група включала 30 пацієнтів, що застосовували лише стандартне лікування, як-то подвійна антитромбоцитарна терапія, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту,  $\beta$ -адреноблокатори, статини.

Всім учасникам проводили ехокардіографію з оцінюванням об'ємних показників та фракції викиду за методом Сімпсона, велоергометрію, лабораторні тести.

Додаткове призначення препарату Тіворель до стандартної терапії зумовило зниження рівня глюкози до референтних значень 6,1 $\pm$ 2,8 ммоль/л порівняно з 7,2 $\pm$ 3,3 ммоль/л ( $p<0,05$ ) у хворих другої групи, в якій її вміст так і не наблизився до референтного діапазону. Концентрація креатиніну в пацієнтів першої групи під час третього дослідження статистично значуще ( $p<0,005$ ) зменшилася порівняно з першим (із 124,0 $\pm$ 20,1 до 103,6 $\pm$ 18,1 ммоль/л).



В.К. Ташук

В учасників другої групи цей показник становив 121,2 $\pm$ 18,1 і 124,8 $\pm$ 17,4 ммоль/л при першому та третьому обстеженнях відповідно. Середнє значення порогової потужності навантаження в пацієнтів першої групи досягло 107,5 $\pm$ 30,9 Вт та було статистично значуще ( $p<0,05$ ) вищим порівняно з таким у хворих другої групи – 99,4 $\pm$ 24,9 Вт.

Відношення різниці подвійного добутку до виконаної роботи ( $\Delta$ ПД/А) у відповідь на субмаксимальне фізичне навантаження у першій групі на 15-18-ту добу становило 2,8 $\pm$ 1,8, у другій – 2,4 $\pm$ 2,2. До 5-6-го тижня у першій групі показник  $\Delta$ ПД/А статистично значуще ( $p<0,05$ ) знизився до 2,1 $\pm$ 0,6 порівняно з 2,3 $\pm$ 1,4 у другій групі. Таким чином, толерантність до фізичного навантаження в пацієнтів першої групи через 5-6 тижнів стала вищою, ніж під час першого дослідження, що було розцінено як сприятлива клінічна ознака.

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки протягом періоду спостереження між групами мали різні тенденції. Так, у пацієнтів першої групи при другому обстеженні фракція викиду збільшилася до 51,9 $\pm$ 5,0% порівняно з першим (48,9 $\pm$ 5,9%;  $p=0,189$ ), у групі контролю цей показник знизився до 45,6 $\pm$ 6,2% порівняно з першим (48,1 $\pm$ 9,2%;  $p=0,201$ ). Також у хворих першої групи до 5-6-го тижня зафіксоване зменшення кінцевосистолічного об'єму до 64,0 $\pm$ 18,6 мл порівняно з попереднім дослідженням (69,9 $\pm$ 21,3 мл;  $p=0,192$ ), тоді як у учасників другої групи цей параметр фактично залишився без змін. До кінця спостереження різниці показника між групами була статистично значущою ( $p<0,05$ ).

Таким чином, застосування препарату Тіворель у перші 3-15 днів після перенесеного ГІМ при спостереженні протягом шести тижнів показало кардіо-, нефро- та гепатопротективні властивості препарату (Шумаков, 2019).

## Висновки

1. Аргінін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну дію; ефективно впливає на ендотеліальну дисфункцію та перебіг ІМ, а також сприяє зниженню рівня АТ і тригліцеридів.

2. L-карнітин дієво впливає на медіатори запалення та ліпідний профіль пацієнта, значно знижує рівень загального холестерину, ЛПНЩ та тригліцеридів, підвищує ЛПВЩ, нормалізує глікемічний профіль – зменшує вміст глюкози й інсуліну в плазмі натще, інсулінорезистентність та глікований гемоглобін, а також зумовлює позитивні ефекти при кардіальних розладах і знижує діастолічний АТ.

3. Тіворель – комбінація L-карнітину та L-аргініну, представлена на ринку компанією «Юрія Фарм». Застосування препарату Тіворель у перші 3-15 днів у пацієнтів із ГІМ під час спостереження впродовж шести тижнів показало його кардіо-, нефро- та гепатопротективні ефекти, а також сприятливий вплив на вуглеводний обмін.