

Можливості застосування фіксованої комбінації левокарнітину та L-аргініну при хронічній ішемічній хворобі серця



М.І. Швед

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують залишатися ключовою причиною смертності в усьому світі. В Україні станом на 2018 рік від ішемічної хвороби серця (ІХС) померло 68,8% осіб, від цереброваскулярних патологій разом з інсультом – 27,9% [1]. Це найвищий показник у Європі, він перевищує смертність від туберкульозу, СНІДу тощо.

У структурі захворювань серцево-судинної системи чільне місце посідає ІХС, яка визнана однією з головних причин високої смертності, втрати працездатності та зниження якості життя дорослого населення як у світі, так і в нашій країні [2]. В Україні поширеність та захворюваність на ІХС щороку зростає і складає серед дорослого населення 34,9 і 26,8% відповідно. Смертність, асоційована з ІХС, становить ≈650 на 100 тис. населення [3].

Сучасні стратегії медикаментозної терапії ССЗ

Вплинути на зменшення тягаря ССЗ в Україні можна, якщо пацієнти отримуватимуть якісну медичну допомогу. Лікування пацієнтів з ІХС проводиться відповідно до затверджених протоколів, розроблених на засадах доказової медицини. Препарати, які зазвичай призначаються для лікування ІХС, включають блокатори бета-адренорецепторів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, нітрати, статини та ін. Однак сьогодні все більша кількість даних свідчить про те, що ці препарати, крім своєї ефективності, асоціюються з низкою побічних ефектів, у т. ч. із гепатотоксичністю. Отже, наразі залишається актуальним питання пошуку додаткових варіантів лікування пацієнтів з ІХС.

Останніми роками парадигма лікування пацієнтів з ІХС зазнає змін, що пов'язано з еволюцією розуміння патогенезу цього захворювання. Сьогодні у фокусі уваги дослідників – не лише атеросклеротичні зміни у коронарних судинах, а й ступінь ендотеліальної дисфункції, нестача енергетичних субстратів у мітохондріях кардіоміоцитів, стан мікроциркуляторного русла, які зумовлюють ішемічні зміни, що відбуваються на клітинному рівні. Саме тому сучасні стратегії медикаментозної терапії пацієнтів з ІХС просуваються в напрямі інноваційних підходів, які забезпечують не лише повноцінний коронарний кровоток, а й ефективну мікроциркуляцію, корекцію ендотеліальної дисфункції, а також підтримання енергетичних процесів на рівні кардіоміоцитів [4]. Наразі все більший інтерес наукової спільноти прикутий до препаратів, які виконують функцію ендотеліо- та мембранопротекторів, а також інгібіторів катаболічних ферментів. Одними з таких перспективних препаратів є амінокислоти L-карнітин (левокарнітин) та L-аргінін.

Карнітин – природна речовина, що бере участь в енергетичному метаболізмі, а також метаболізмі кетонів тіл, при цьому лише L-ізомер карнітину є біологічно активним [5]. Фізіологічна роль L-карнітину пов'язана з регулюванням функціонального стану судин і забезпеченням відповідного рівня мікроциркуляції органів і тканин [6]. Особливу роль L-карнітин виконує в енергетичному обміні в міокарді, який відбувається при перенесенні вільних жирних кислот усередину мітохондрій,

забезпечуючи в такий спосіб окисний метаболізм кардіоміоцитів і сприяючи нормальному функціонуванню серця. Відомо, що за ішемії міокарда рівень L-карнітину різко знижується, тоді як його введення сприяє відновленню енергетичного балансу, що допомагає кардіоміоцитам виживати та функціонувати в умовах ішемії [7].

L-карнітин є компонентом препарату метаболічної дії Тіворель® (TIVOR-L®, фармацевтична компанія «Юрія-Фарм»), який показаний у складі комплексного лікування ІХС. Друга активна речовина препарату – L-аргінін, фізіологічне призначення якого полягає у регулюванні функціонального стану судин і забезпеченні мікроциркуляції. Ключовим є те, що амінокислота аргінін відповідає за вироблення релаксуючого фактора NO, який і бере участь у регуляторних механізмах серцево-судинної системи [8]. Крім того, L-аргінін чинить антигіпоксичну, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну, мембраностабілізуючу дію. Враховуючи зв'язок ІХС з підвищеним рівнем окисного стресу, запаленням і дисліпідемією, застосування L-карнітину та L-аргініну може бути доцільним у пацієнтів з ІХС з огляду на фізіологічні функції цих амінокислот [9].

Вплив L-карнітину та L-аргініну на показники ліпідного профілю

Дисліпідемія, яка визначається як порушення функції та/або складу ліпідів і ліпопротеїдів крові, – один із ключових факторів ризику розвитку ССЗ. Отже, регулювання та підтримання оптимального ліпідного профілю є критичним для запобігання ССЗ. Дані літератури свідчать, що статини, які найчастіше призначаються як гіполіпідемічні препарати, асоціюються з розвитком серйозних побічних ефектів, як-от міопатії та гепатотоксичність [10, 11]. Ці дані визначають потребу в пошуку препаратів, які б сприяли покращенню показників ліпідного профілю та демонстрували гепатопротекторні ефекти, що важливо при застосуванні статинів.

L-карнітин відіграє важливу фізіологічну роль у метаболізмі ліпідів, яка полягає у перенесенні довголанцюгових жирних кислот через внутрішню мітохондріальну мембрану для β-окислення та продукції аденозинтрифосфату [12]. На сьогодні існує значна кількість наукових робіт, присвячених визначенню впливу L-карнітину на показники ліпідного профілю. Так, результати нещодавнього метааналізу О. Asbaghi та співавт. (2020) продемонстрували, що L-карнітин може сприятливо впливати на ліпідний профіль, особливо на показники холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів (ТГ) [13]. Результати іншого дослідження, в якому брали участь дорослі пацієнти з ІХС, продемонстрували, що L-карнітин має антиатерогенні властивості [14, 15].

L-аргінін – напівнезамінна амінокислота, що бере участь у декількох біохімічних процесах, у т. ч. у синтезі поліаміну, детоксикації аміаку, імунній модуляції та секреції таких гормонів, як глюкагон, гормон росту, інсулін. Ще в 1999 р. А. Blum і співавт. довели, що аргінін чинить суттєвий вплив на атерогенез та його еволюцію. Зокрема, результати доклінічних досліджень продемонстрували, що тривале введення мишам аргініну значно знижувало розростання атеросклеротичних бляшок, а це свідчить про те, що він здатен бути перспективним препаратом при захворюваннях, асоційованих з атеросклерозом, зокрема в разі ІХС. Результати нещодавнього систематичного огляду та метааналізу А. Hadi та співавт. (2019) довели, що L-аргінін може значно знизити рівень ТГ у крові [16]. У випробуванні В. Davood і співавт. (2019) визначено, що прийом L-аргініну в хворих із метаболічним синдромом значно знижував рівні глюкози в крові натще, ТГ, а також співвідношення ХС / ліпопротеїдів високої щільності [17]. Схожі дані були продемонстровані й в інших зарубіжних дослідженнях [18-20].

Дисфункція ендотелію – спільний предиктор ІХС та еректильної дисфункції (ЕД)

Відповідно до сучасних положень, ЕД корелює з розвитком макро- та мікроангіопатій і є незалежним фактором ризику ССЗ [21]. ЕД розглядається як клінічний прояв функціональних (дисфункція ендотелію) і структурних розладів кровопостачання статевого члена та як частина генералізованого судинного ураження, тобто на сучасному етапі ЕД вважається ранньою ознакою системного ураження судин, що може невдовзі спричинити клінічно маніфестовану ІХС [22].

Відповідно до сучасних поглядів, основну роль у розвитку ЕД має монооксид азоту, крім того, розвитку ЕД суттєво сприяє посилення вільнорадикального процесу та переокисного окислення в тканинах статевого члена. Дані літератури свідчать, що за ІХС у хворих знижена продукція NO, який є вазодилатором, що вивільняється з ендотелію судин кавернозних тіл при сексуальній стимуляції. Своєю чергою, NO спричиняє підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату, який обумовлює розслаблення непосмугованих м'язів кровоносних судин статевого члена, що зрештою зумовлює збільшення припливу крові, а також появу ерекції [23]. Зниження продукції NO – один з етапів розвитку ЕД. L-аргінін – субстрат для синтезу NO в організмі людини. В дослідженні І.І. Горпінченко (2013) визначено, що застосування L-аргініну має позитивний вплив на ерекцію в пацієнтів з ЕД, обумовленою ендотеліальною дисфункцією, що підтверджується суб'єктивною оцінкою хворих та об'єктивними

показниками, які характеризують покращення кровотоку в статевому члені [24]. Відомо, що L-карнітин може також зменшувати прояви оксидативного стресу та покращувати показники ліпідного профілю, що важливо, оскільки атеросклероз – одна з можливих причин ЕД.

Роль L-карнітину та L-аргініну в зниженні ризику виникнення / зменшенні вираженості порушень ритму серця

Відомо, що кардіоміоцити не можуть самостійно синтезувати L-карнітин *de novo* та мають отримувати його екзогенно. Дефіцит L-карнітину чи його транспортера має особливо несприятливий вплив на кардіоміоцити й асоціюється з розвитком кардіоміопатії, серцевої аритмії та серцевої недостатності. Саме екзогенний L-карнітин допомагає відновленню нормального окисного метаболізму та запасів енергії міокарда, а також у такий спосіб чинить позитивний ефект при лікуванні пацієнтів із ССЗ. Систематичний огляд і метааналіз 13 рандомізованих контрольованих досліджень, проведений J.J. DiNicola та співавт. (2013), продемонстрував, що застосування L-карнітину сприяє достовірному зниженню смертності від усіх причин і з високим ступенем достовірності – зменшенню частоти розвитку шлуночкової аритмії та стенокардії [25]. Дані літератури також свідчать, що L-карнітин має здатність видаляти токсичні метаболіти ацетил-КоА з мітохондрій [26]. Таким чином, застосування комбінації L-аргініну та L-карнітину при ІХС є патогенетично обґрунтованим лікуванням для зменшення порушень метаболізму міокарда. Комбінація цих засобів забезпечує достовірне зменшення кількості шлуночкових порушень ритму та знижує частоту виникнення атріовентрикулярних блокад.

Вищезазначені дані визначають актуальність і практичну значимість застосування комбінації L-карнітину та L-аргініну (TIVOR-L®, фармацевтична компанія «Юрія-Фарм») при лікуванні ССЗ. На сьогодні наявна значна кількість досліджень, які підтвердили ефективність та безпеку застосування комбінації L-карнітину та L-аргініну (TIVOR-L®, фармацевтична компанія «Юрія-Фарм») при лікуванні пацієнтів із ССЗ. І.П. Вакалюк у своєму дослідженні визначив, що застосування препарату Тіворель® в основній групі пацієнтів, окрім достовірно більш ранньої стабілізації симптоматики гострого коронарного синдрому, надавало змогу досягти достовірного зниження ранньої постінфарктної стенокардії та життєзагрозливої шлуночкової тахіаритмії (фібриляція шлуночків / шлуночкова тахікардія) [27]. У 2019 р. Л.В. Цуглевич оприлюднила результати власного дослідження, під час якого було продемонстровано, що додавання до комплексної програми лікування хворих на ГІМ L-аргініну та L-карнітину сприяло відновленню ендотеліальної

функції судин, антиоксидантного захисту організму, а також підвищувало енергозабезпеченість кардіоміоцитів, яка супроводжувалася покращенням скоротливої функції міокарда, зменшенням клініко-лабораторних проявів цитолітичного і холестатичного синдромів [28].

Досить поширеним препаратом, який лікарі часто призначають пацієнтам з ІХС, є мельдоній, механізм дії котрого пов'язаний з інгібуванням синтезу карнітину. Внаслідок антагоністичної взаємодії з карнітином одночасне призначення мельдонію та препаратів, які містять L-карнітин (наприклад, Тіворель®), є недоцільним. У такому випадку лікарю необхідно обрати, якому саме препарату варто віддати перевагу. Аргументів на користь Тіворелю виявляється значно більше: переключення міокарда на отримання АТФ шляхом бета-окислення жирних кислот, видалення недоокислених жирних кислот із мітохондрій, покращення за рахунок комплексного складу (L-аргінін) функції ендотелію та доставки кисню до кардіоміоцитів.

Отже, сучасні дані підтверджують доцільність застосування препарату Тіворель® (TIVOR-L®, фармацевтична компанія «Юрія-Фарм») при хронічній ІХС та ЕД судинного генезу.

Література

- Шумаков В.О. Атеросклероз як клінічний прояв ендотеліальної дисфункції. Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія», 2020, № 1 (68).
- 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, 165p. (In Ukr.)
- Кошеля І.І., Скрип В.В. (2019) Епідеміологія ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда в Закарпатській області. УКРАЇНА. ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ, № 3 (56), 51-54.
- Шумаков В.О. (2021) 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. УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 3 (143) – V/VI.
- Kelek S.E., Afşar E., Akçay G. et al. (2019) Effect of chronic L-carnitine supplementation on carnitine levels, oxidative stress and apoptotic markers in peripheral organs of adult Wistar rats. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134:110851. doi: 10.1016/j.fct.2019.110851.
- 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.
- Flanagan J.L., Simmons P.A., Vehige J. et al. (2010) Role of carnitine in disease. Nutr Metab (Lond). Apr 16;7:30. doi: 10.1186/1743-7075-7-30.
- Litvinova L., Atochin D.N., Fattakhov N. et al. (2015) Nitric oxide and mitochondria in metabolic syndrome. Front. Physiol., 6: 20.
- Stocker R., Keaney J.F.Jr. (2004) Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol Rev. Oct;84(4):1381-478. doi: 10.1152/physrev.00047.2003.
- Padala S., Thompson P.D. (2012) Statins as a possible cause of inflammatory and necrotizing myopathies. Atherosclerosis. May;222(1):15-21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.005
- Chalasanani N. (2005) Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. Hepatology. Apr;41(4):690-5.
- Kendler B.S. (1986) Carnitine: an overview of its role in preventive medicine. Prev Med.;15:373-90.
- Asbaghi, O., Kashkooli, S., Amini, M. R. et al. (2020) The effects of L-carnitine supplementation on lipid concentrations in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Journal of cardiovascular and thoracic research, 12(4), 246-255. https://doi.org/10.34172/jcvtr.2020.43.
- Lee B.J., Lin J.S., Lin Y.C. et al. (2016). Effects of L-carnitine supplementation on lipid profiles in patients with coronary artery disease. Lipids Health Dis.;15:107. doi:10.1186/s12944-016-0277-5
- Askarpour M., Hadi A., Miraghajani M. et al. (2020) Beneficial effects of L-carnitine supplementation for weight management in overweight and obese adults: An updated systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res. Jan;151:104554.
- Hadi, A., Arab, A., Moradi, S. et al. (2019) The effect of L-arginine supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. British Journal of Nutrition, 122(9), 1021-1032.
- Davood B., Hassan M-K., Javad Z-R. (2019) The Effect of Oral L-arginine Supplementation on Lipid Profile, Glycemic Status, and Insulin Resistance in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Jan.: 79 – 90.
- Dashtabi A., Mazloom Z., Fararouei M. et al. (2015) Oral L-Arginine Administration Improves Anthropometric and Biochemical Indices Associated With Cardiovascular Diseases in Obese Patients: A Randomized, Single Blind Placebo Controlled Clinical Trial. Res Cardiovasc Med. Dec 29;5(1):e29419.
- Pahlavani, N., Jafari, M., Sadeghi, O. et al. (2014). L-arginine supplementation and risk factors of cardiovascular diseases in healthy men: a double-blind randomized clinical trial. F1000Research, 3, 306. https://doi.org/10.12688/f1000research.5877.2
- Billups K.L. (2005) Erectile dysfunction as a marker for vascular disease. Curr Urol Rep. Nov;6(6):439-44. doi: 10.1007/s11934-005-0039-9.
- Скибчин В.А. (2012) Еректильна дисфункція у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: сподівання на сартани. «АРТЕРИАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗИЯ» 1(21). http://www.mif-ua.com/archive/article/26370#prettyPhoto
- Abdel Aziz M.T., Mostafa T., Atta H. et al. (2009) Putative role of carbon monoxide signaling pathway in penile erectile function. J Sex Med. Jan;6(1):49-60. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01050.x.
- Горпинченко И.И. (2013) Применение L-аргинина в лечении эректильной дисфункции. «Здоровье мужчины» №1
- Asadi S., Mozaffari khosravi H., Rahimi MM. et al. (2014) The Effect of L-Arginin Supplementation on lipid profiles in patients with diabetes type 2. JABS, 4(1): 99-110.
- 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 Proc., 88 (6): 5444-51.
- Асоціація аритмологів України (2018) Резолюція Ради експертів - спільного засідання Робочої групи з порушень ритму серця ГО «Всеукраїнська асоціація кардіологів України» та правління ГО «Всеукраїнська асоціація аритмологів України» «Містечтво прийняття обґрунтованих рішень» у 2018 році. Аритмологія, N 4, С.47-57.
- Вакалюк І.П. (2016) Результати дослідження ефективності і переносимості препарату Тіворель® в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией / И.П. Вакалюк // «Медицинская газета «Здоровье Украины». Вересень, № 4. С. 50-52.
- Цуглевич Л.В. (2019) Ендотеліальна дисфункція та її корекція у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Вісник наукових досліджень, (1), 39-44. https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.1.9873.

**ТІВОРЕЛЬ®
TIVOR-L®**

УНІКАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ L-КАРНІТИНУ ТА
ДОНАТОРУ NO ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ ІШЕМІЇ
МІОКАРДА ТА ПІДВИЩЕННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ
ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ

- Покращує енергозабезпечення міокарда
- Забезпечує антиаритмічний ефект
- Зменшує спазм судин, запобігає тромбозу
- Підвищує толерантність до фізичних навантажень

ЮРІЯ-ФАРМ
www.uf.ua

REGISTERED COMPANY
ISO 9001: 2009

GOOD MANUFACTURING PRACTICE
GMP