

Н.И. Швед, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неотложной и экстренной медицинской помощи
Тернопольского национального медицинского университета им. И.Я. Горбачевского

Возможности применения фиксированной комбинации левокарнитина и L-аргинина при хронической ишемической болезни сердца

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться ключевой причиной смерти во всем мире. В Украине, по состоянию на 2018 год, от ишемической болезни сердца (ИБС) умерло 68,8% человек, от цереброваскулярных патологий вместе с инсультом – 27,9% [1]. Это самый высокий показатель в Европе, он превышает смертность от туберкулеза, СПИДа и т. д.

В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы ведущее место занимает ИБС, признанная одной из главных причин высокой смертности, потери трудоспособности и снижения качества жизни взрослого населения как в мире, так и в нашей стране [2]. В Украине распространенность и заболеваемость ИБС ежегодно растут и составляет среди взрослого населения 34,9 и 26,8% соответственно. Смертность, ассоциированная с ИБС, составляет ≈650 на 100 тыс. населения [3].

Современные стратегии медикаментозной терапии ССЗ

Повлиять на уменьшение тяжести ССЗ в Украине можно, если пациенты будут получать качественную медицинскую помощь. Лечение пациентов с ИБС проводится в соответствии с утвержденными протоколами, разработанными на основе доказательной медицины. Препараты, обычно назначаемые для лечения ИБС, включают блокаторы бета-адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, статины и т. д. Однако сегодня все большее количество данных свидетельствует о том, что эти препараты, кроме своей эффективности, ассоциируются с рядом побочных эффектов, в т. ч. с гепатотоксичностью. Следовательно, остается актуальным вопрос поиска дополнительных вариантов лечения пациентов с ИБС.

В последние годы парадигма лечения пациентов с ИБС претерпевает изменения, что связано с эволюцией понимания патогенеза этого заболевания. Сегодня в фокусе внимания исследователей – не только атеросклеротические изменения в коронарных сосудах, но и степень эндотелиальной дисфункции, недостаток энергетических субстратов в митохондриях кардиомиоцитов, состояние микроциркуляторного русла, которые обуславливают ишемические изменения, происходящие на клеточном уровне. Поэтому современные стратегии медикаментозной терапии пациентов с ИБС продвигаются в направлении инновационных подходов, обеспечивающих не только полноценный коронарный кровоток, но и эффективную микроциркуляцию, коррекцию эндотелиальной дисфункции, а также поддержание энергетических процессов на уровне кардиомиоцитов [4]. В настоящее время все больший интерес научного сообщества прикован к препаратам, выполняющим функцию эндотелио- и мембранопротекторов, а также ингибиторов катаболических ферментов. Одними из таких перспективных препаратов являются аминокислоты L-карнитин (левокарнитин) и L-аргинин.

Карнитин – природное вещество, участвующее в энергетическом метаболизме, а также метаболизме кетоновых тел, при этом только L-изомер карнитина является биологически активным [5]. Физиологическая роль L-карнитина связана с регулированием функционального состояния сосудов и обеспечением соответствующего уровня микроциркуляции органов и тканей [6]. Особую роль L-карнитин выполняет в энергетическом обмене в миокарде, который происходит при переносе свободных

жирных кислот внутрь митохондрий, обеспечивая таким образом окислительный метаболизм кардиомиоцитов и способствуя нормальному функционированию сердца. Известно, что при ишемии миокарда уровень L-карнитина резко снижается, тогда как его введение способствует восстановлению энергетического баланса, что помогает кардиомиоцитам выживать и функционировать в условиях ишемии [7].

L-карнитин является компонентом препарата метаболического действия Тиворель® (TIVOR-L®, фармацевтическая компания «Юрия-Фарм»), который показан в составе комплексного лечения ИБС. Второе активное вещество препарата – L-аргинин, физиологическое назначение которого состоит в регулировании функционального состояния сосудов и обеспечении микроциркуляции. Ключевым является то, что аминокислота аргинин отвечает за выработку релаксирующего фактора NO, который и участвует в регуляторных механизмах сердечно-сосудистой системы [8]. Кроме того, L-аргинин оказывает антигипоксическое, цитопротекторное, антиоксидантное, дезинтоксикационное, мембраностабилизирующее действие. Учитывая связь ИБС с повышенным уровнем окислительного стресса, воспалением и дислипидемией, применение L-карнитина и L-аргинина может быть целесообразным у пациентов с ИБС с учетом физиологических функций этих аминокислот [9].

Влияние L-карнитина и L-аргинина на показатели липидного профиля

Дислипидемия, которая определяется как нарушение функции и/или состава липидов и липопротеинов крови, – один из ключевых факторов риска развития ССЗ. Следовательно, регулирование и поддержание оптимального липидного профиля является критическим для предотвращения ССЗ. Данные литературы свидетельствуют, что статины, которые чаще всего назначаются как гиполипидемические препараты, ассоциируются с развитием серьезных побочных эффектов, таких как миопатии и гепатотоксичность [10, 11]. Эти данные определяют потребность в поиске препаратов, которые бы способствовали улучшению показателей липидного профиля и демонстрировали гепатопротекторные эффекты, что важно при применении статинов.

L-карнитин играет важную физиологическую роль в метаболизме липидов, которая заключается в переносе длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю митохондриальную мембрану для β-окисления и продукции аденозинтрифосфата [12]. На сегодняшний день существует значительное количество научных работ, посвященных определению влияния L-карнитина на показатели липидного профиля. Результаты недавнего метаанализа О. Asbaghi и соавт. (2020) продемонстрировали, что L-карнитин может оказывать благоприятное влияние на липидный профиль, особенно на показатели холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности, триглицеридов (ТГ) [13]. Результаты

другого исследования, в котором участвовали взрослые пациенты с ИБС, продемонстрировали, что L-карнитин обладает антиатерогенными свойствами [14, 15].

L-аргинин – полунезаменимая аминокислота, участвующая в нескольких биохимических процессах, в т. ч. в синтезе полиаминов, детоксикации аммиака, иммунной модуляции и секреции таких гормонов, как глюкагон, гормон роста, инсулин. Еще в 1999 г. А. Blum и соавт. доказали, что аргинин оказывает существенное влияние на атерогенез и его эволюцию. В частности, результаты доклинических исследований продемонстрировали, что длительное введение мышам аргинина значительно снижало разрастание атеросклеротических бляшек; это свидетельствует о том, что он способен быть перспективным препаратом при заболеваниях, ассоциированных с атеросклерозом, в частности в случае ИБС. Результаты недавнего систематического обзора и метаанализа А. Hadi и соавт. (2019) показали, что L-аргинин может значительно снизить уровень ТГ в крови [16]. В исследовании В. Davood и соавт. (2019) определено, что прием L-аргинина у больных с метаболическим синдромом значительно снижал уровни глюкозы в крови натощак, ТГ, а также соотношение ХС / липопротеинов высокой плотности [17]. Похожие данные были продемонстрированы и в других зарубежных исследованиях [18–20].

Дисфункция эндотелия – общий предиктор ИБС и эректильной дисфункции (ЭД)

Согласно современным положениям, ЭД коррелирует с развитием макро- и микроангиопатий и является независимым фактором риска ССЗ [21]. ЭД рассматривается как клиническое проявление функциональных (дисфункция эндотелия) и структурных расстройств кровоснабжения полового члена и как часть генерализованного сосудистого поражения, то есть на современном этапе ЭД считается ранним признаком системного поражения сосудов, которое может вскоре вызвать клинически манифестированную ИБС [22].

Согласно современным взглядам, основную роль в развитии ЭД играет монооксид азота, кроме того, развитию ЭД существенно способствует усиление свободнорадикального процесса и перекисного окисления в тканях полового члена. Данные литературы свидетельствуют, что при ИБС у больных снижена продукция NO, который является вазодилататором, высвобождающимся из эндотелия сосудов кавернозных тел при сексуальной стимуляции. В свою очередь, NO влечет за собой повышение уровня циклического гуанозинмонофосфата, который обуславливает расслабление гладких мышц кровеносных сосудов полового члена, что в конечном итоге приводит к увеличению притока крови, а также к появлению эрекции [23]. Снижение продукции NO – один из этапов развития ЭД. L-аргинин – субстрат для синтеза NO в организме человека. В исследовании И.И. Горпинченко (2013) определено, что применение L-аргинина



Н.И. Швед

имеет положительное влияние на эрекцию у пациентов с ЭД, обусловленной эндотелиальной дисфункцией, что подтверждается субъективной оценкой больных и объективными показателями, характеризующими улучшение кровотока в половом члене [24]. Известно, что L-карнитин может также уменьшать проявления оксидативного стресса и улучшать показатели липидного профиля, что важно, поскольку атеросклероз – одна из возможных причин ЭД.

Роль L-карнитина и L-аргинина в снижении риска возникновения / уменьшении выраженности нарушений ритма сердца

Известно, что кардиомиоциты не могут самостоятельно синтезировать L-карнитин *de novo* и должны получать его экзогенно. Дефицит L-карнитина или его транспортера оказывает особенно неблагоприятное влияние на кардиомиоциты и ассоциируется с развитием кардиомиопатии, сердечной аритмии и сердечной недостаточности. Именно экзогенный L-карнитин помогает восстановлению нормального окислительного метаболизма и запасов энергии миокарда и таким образом оказывает положительный эффект при лечении пациентов с ССЗ. Систематический обзор и метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований, проведенный J.J. DiNicolantonio и соавт. (2013), продемонстрировал, что применение L-карнитина способствует достоверному снижению смертности от всех причин и с высокой степенью достоверности – уменьшению частоты развития желудочковой аритмии и стенокардии [25]. Данные литературы также свидетельствуют, что L-карнитин обладает способностью удалять токсические метаболиты ацетил-КоА из митохондрий [26]. Таким образом, применение комбинации L-аргинина и L-карнитина при ИБС является патогенетически обоснованным лечением для уменьшения нарушений метаболизма миокарда. Комбинация этих средств обеспечивает достоверное уменьшение количества желудочковых нарушений ритма и снижает частоту возникновения атриовентрикулярных блокад.

Вышеуказанные данные определяют актуальность и практическую значимость применения комбинации L-карнитина и L-аргинина (TIVOR-L®, фармацевтическая компания «Юрия-Фарм») при лечении ССЗ. На сегодняшний день имеется значительное количество исследований, подтвердивших эффективность и безопасность применения комбинации L-карнитина и L-аргинина (TIVOR-L®, фармацевтическая компания «Юрия-Фарм») при лечении пациентов с ССЗ. И.П. Вакалюк в своем исследовании определил, что применение препарата Тиворель® в основной группе пациентов, кроме достоверно более ранней стабилизации симптоматики остро коронарного синдрома, позволяло достичь достоверного снижения ранней постинфарктной стенокардии и жизнеугрожающей желудочковой тахикардии (фибрилляция желудочков / желудочковая тахикардия) [27]. В 2019 г. Л.В. Цуглевич

обнаружила результаты собственного исследования, в ходе которого было продемонстрировано, что добавление в комплексную программу лечения пациентов с острым инфарктом миокарда L-аргинина и L-карнитина способствовало восстановлению эндотелиальной функции сосудов, антиоксидантной защиты организма, а также повышало энергообеспеченность кардиомиоцитов, которая сопровождалась улучшением сократительной функции миокарда, уменьшением клинико-лабораторных проявлений цитолитического и холестатического синдромов [28].

Достаточно распространенным препаратом, который врачи часто назначают пациентам с ИБС, является мельдоний; механизм его действия связан с ингибированием синтеза карнитина. Вследствие антагонистического взаимодействия с карнитином одновременное назначение мельдония и препаратов, содержащих L-карнитин (например, Тиворель®), является нецелесообразным. В таком случае врачу необходимо выбрать, какому именно препарату следует отдать предпочтение. Аргументов в пользу Тивореля оказывается значительно больше: переключение миокарда на получение АТФ путем бета-окисления жирных кислот, удаление недоокисленных жирных кислот из митохондрий, улучшение за счет комплексного состава (L-аргинин) функции эндотелия и доставки кислорода к кардиомиоцитам.

Таким образом, современные данные подтверждают целесообразность применения препарата Тиворель® (TIVOR-L®, фармацевтическая компания «Юрия-Фарм») при хронической ИБС и ЭД сосудистого генеза.

Литература

1. Шумаков В.О. Атеросклероз як клінічний прояв ендотеліальної дисфункції. Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія», 2020, № 1 (68).
2. 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).
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Litvinova L., Atochin D.N., Fattakhov N. et al. (2015). Nitric oxide and mitochondria in metabolic syndrome. Front. Physiol., 6: 20.
9. Stocker R., Kearney J.F. Jr. (2004). Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol Rev. Oct; 84 (4): 1381-478. doi: 10.1152/physrev.00047.2003.
10. 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.
11. Chalasani N. (2005). Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. Hepatology. Apr; 41 (4): 690-5.
12. Kandler B.S. (1986). Carnitine: an overview of its role in preventive medicine. Prev Med.; 15: 373-90.
13. 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.2020.45.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Скибчик 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.
22. 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.
23. Горпинченко И.И. (2013). Применение L-аргинина в лечении эректильной дисфункции. «Здоровье мужчины», № 1.
24. Asadi S., Mozaffari khosravi H., Rahimi M.M. et al. (2014). The Effect of L-Arginin Supplementation on lipid profiles in patients with diabetes type 2. JABS, 4 (1): 99-110.
25. 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.
26. 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» «Мистецтво прийняття обґрунтованих рішень» у 2018 році. Аритмологія, № 4, с. 47-57.
27. Вакалюк І.П. (2016). Результати дослідження ефективності та переносимості препарату Тиворель® в комплексному ліченні пацієнтів з острым коронарним синдромом без підйема сегмента ST і нестабільної стенокардією / І.П. Вакалюк // «Медицинская газета «Здоровье Украины». Вересень, № 4. С. 50-52.
28. 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

GMP