

Н.Н. Сидорова, д. мед. н., Українська військово-медична академія, г. Київ

# Устранение гипоксии кардиомиоцита при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: в тренде мультивекторность терапии

Множество болезней являются результатом различных нарушений метаболизма. Тем не менее, возможно, наибольший интерес к метаболизму клетки проявлен в области сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поскольку при развитии острой или хронической гипоксии, обусловленной такой патологией, в клетке происходит ряд изменений, требующих вмешательства для восстановления гомеостаза. На сегодняшний день наиболее эффективным является восстановление поступления кислорода к ишемизированным тканям путем интервенционной реваскуляризации. Однако в ряде случаев такой процедуры может оказаться недостаточно, или же она бывает неэффективной, и приходится уповать на возможности коллатерального кровотока и способности клетки к самосохранению путем ауторегуляции, переходу в энергосберегающие режимы функционирования, включая изменение метаболизма.

Концепт метаболической медикаментозной терапии зародился задолго до массовой имплементации хирургической реваскуляризации сосудистых атеросклеротических поражений и сохраняет сторонников в современном мире. Метаболическими принято называть препараты, влияющие на обмен клетки, точнее на ее энергообразующую функцию, и не оказывающие прямое действие на параметры гемодинамики. Зачастую точка приложения такого лечения – проницаемость мембраны клетки к определенным компонентам, а также митохондрия.

Самые большие недостатки, значительно ограничивающие возможности в изучении реального эффекта метаболических препаратов, – сложность оценки их воздействия на организм, отсутствие объективных и простых, общедоступных инструментов диагностики гипоксии/ишемии. Особенно сложно увидеть преимущества такой терапии на фоне использования уже имеющихся стратегий, существенно улучшивших прогноз при ССЗ [1]. Это реваскуляризация, применение β-адреноблокаторов, ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), а также корректоров нарушений липидного (статины), углеводного (метформин) и белкового обменов – тоже, своего рода, метаболической терапии, несомненно, оказывающей влияние на состояние кардиомиоцита в частности, органов и тканей в целом.

В подходах метаболической коррекции можно выделить два направления:

- стимуляция метаболизма клетки в физиологических условиях, что представляет особый интерес для спортивной медицины, медицины экстремальных профессий (военные, пожарные, службы спасения и т.д.);
- коррекция метаболизма в условиях острой/хронической гипоксии при различных заболеваниях – хронических формах ишемической болезни сердца (ИБС), остром коронарном синдроме, миокардите, анемии тяжелой степени и т.д.

В первом случае основное место занимают препараты с анаболическим эффектом, а также медикаменты, представляющие собой аналоги эндогенных субстратов энергетического обмена клетки. Во втором случае простая стимуляция обмена клетки не только нежелательна с позиций патофизиологии, но и опасна, поскольку дополнительно повышает потребность миокарда в кислороде и может усугубить ситуацию. Для решения проблемы ведения пациентов с признаками острой/хронической гипоксии кардиомиоцита необходим комплексный подход, включающий несколько направлений вмешательств (табл. 1).

Таким образом, оптимальной стратегией при хронической ишемии, на примере ИБС, можно считать одновременное использование нескольких тактик, начиная с непосредственного восстановления кровотока и доступа кислорода к ишемизированной ткани, применения медикаментозных подходов, доказано улучшающих выживание пациентов (статины, антитромбоцитарная

терапия, β-адреноблокаторы, блокаторы РАС), усиленных препаратами, которые воздействуют на симптомы (нитраты), состояние эндотелия (аргинин) и клеточный метаболизм (метаболическая терапия) без потенциально отрицательного влияния в условиях гипоксии [1].

Мультивекторный подход к решению проблемы дает возможность максимально полного и эффективного задействования современных медикаментозных стратегий для устранения ишемии, сохранения жизнеспособности и функционального состояния кардиомиоцита. Применения вышеперечисленных тактик по отдельности может оказаться недостаточно для разрешения такой серьезной задачи. В первую очередь несовершенными являются современные направления метаболической терапии при их использовании без должного понимания отличий метаболизма в условиях достаточного и недостаточного поступления кислорода к кардиомиоциту. При этом часто получается, что именно благодаря дополнительным, а не прямым эффектам метаболические средства более обоснованы для применения у больных с признаками ишемии миокарда.

Например, большой популярностью у нас в стране пользуются препараты L-аргинина [3]. Главный эффект лекарственного средства – участие в синтезе оксида азота (NO) в качестве основного субстрата. Кроме того, отмечено, что при ряде патологических состояний, включая ассоциированные с ишемией тканей, повышается активность



Н.Н. Сидорова

аргиназ эндотелия, снижается локальная концентрация L-аргинина, то есть развивается его дефицит, что теоретически обосновывает необходимость дополнительного введения данного субстрата [3].

В обзорной статье ученых из Греции Tousoulis et al., опубликованной в 2002 г. и посвященной роли L-аргинина в ведении лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС), отмечен установленный в ранних исследованиях ряд NO-независимых эффектов данной субстанции, в частности регуляция pH крови и внутри клетки, участие в деполяризации мембран эндотелиальных клеток, антиоксидантное действие, влияние на вязкость крови и состояние свертывающей/противосвертывающей систем, углеводный, белковый и липидный обмены [4].

Согласно результатам исследований, выполненных преимущественно до 2000 г., подтверждена способность применения L-аргинина улучшать эндотелиальную функцию у пациентов с артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, а также у курящих. Существуют данные об улучшении эндотелиальной функции и улучшении микроциркуляции у больных ИБС [4].

В 2013 г. опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого исследования о влиянии L-аргинина на концентрацию ингибитора активатора плазминогена 1-го типа у пациентов с ожирением [5].

В обзорном материале, посвященном L-аргину, Sudar-Milovanovic et al. (2016) к списку групп больных, у которых назначение этого препарата приведет к улучшению эндотелиальной функции, отнесли лиц с сахарным диабетом 2-го типа, облитерирующим поражением артерий нижних конечностей [6]. Авторы еще одного обзора Valeev et al. (2016) обсудили способность L-аргинина влиять на агрегацию тромбоцитов и его антипролиферативные свойства, а также отметили, что длительное применение препарата замедляет прогрессию атеросклеротического поражения сосудов [7].

А.Е. Березин (2019) описывает следующие направления действия L-аргинина:

- через аргиназу I (связывание аммиака, синтез мочевины);
- через аргиназу II (клеточный рост, пролиферация, дифференциация);
- через креатинфосфат (энергетический метаболизм);
- через NO-синтазу (вазодилатация, васкулярная репарация, апоптоз, иммунный ответ, микрососудистое воспаление, васкулярная интеграция) [3].

Любопытный факт был отмечен исследователями, задавшимися вопросом, почему результаты клинических испытаний о влиянии L-аргинина на течение ССЗ в 1990-х и ранних 2000-х гг. были столь противоречивы, что невозможно было дать окончательное заключение о целесообразности применения этой субстанции у больных кардиальной патологией (van Vliet et al., 2015). Разношерстность данных связали с источником L-аргинина, предназначенного для лечения, поскольку в настоящее время доступны субстанции растительного и животного происхождения [8]. При этом субстанция

| Табл. 1. Основные вмешательства, обеспечивающие устранение или уменьшающие гипоксию клетки                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Обоснование                                                                                                                                            | Интервенционные подходы                                                                                                                                                                                                                                                             | Терапевтические подходы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Комментарий                                                                                                                                                                                                                                       |
| Восстановление эффективного кровотока в зоне ишемии                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Доставка необходимого количества кислорода для обеспечения энергопотребности клетки                                                                    | 1. Реваскуляризация: баллонная ангиопластика, стентирование, шунтирование, протезирование (крупных) сосудов<br>2. Использование стволовых клеток (в процессе изучения)<br>3. Ресинхронизирующая терапия, кардиостимуляция при нарушениях проведения как причине сбоя кровоснабжения | 1. Периферические вазодилаторы: нитраты, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, блокаторы РАС. Преимущество при вазоспазме, эффективно при атеросклеротическом поражении<br>2. Лекарственные средства, улучшающие функцию поврежденного эндотелия, противодействующие прогрессированию атеросклеротического процесса (статины, аргинин)<br>3. Препараты, улучшающие реологические свойства крови на уровне микроциркуляции (статины, антитромбоцитарные средства, аргинин) | Имеют значение развитие и функционирование коллатерального кровотока в зоне ишемии, ангиогенез с восстановлением кровотока пораженной области. Последнее обосновывает лечебные стратегии, направленные на активацию ангиогенеза в пораженной зоне |
| Увеличение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Уменьшение дефицита кислорода за счет увеличения насыщения крови кислородом                                                                            | Искусственная вентиляция легких с повышенным давлением в конце вдоха                                                                                                                                                                                                                | Оксигенация вдыхаемого воздуха, «кислородные подушки»                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Следует учитывать такие факторы, как нахождение в высокогорных районах, курение, анемия, значительные кровопотери                                                                                                                                 |
| Уменьшение потребности ишемизированной ткани в кислороде                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Сохранение жизнеспособности клетки за счет угнетения ее функции, уменьшения активности энергетического обмена                                          | –                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1. Применение препаратов, способствующих уменьшению интенсивности энергетического обмена, угнетающих гиперактивацию симпатической нервной системы и, таким образом, контролирующих частоту сердечных сокращений – β-адреноблокаторов<br>2. Ограничение физической активности                                                                                                                                                                                                | Следует принимать во внимание данные некоторых авторов о компенсаторном, на фоне острой ишемии, снижении функции щитовидной железы с целью уменьшения основного обмена и, следовательно, потребности клеток в кислороде                           |
| Коррекция обмена клетки в условиях сохраняющейся гипоксии                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Оптимизация обмена с целью более эффективного использования кислорода для сохранения жизнеспособности клетки и, по возможности, обеспечения ее функции | –                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Метаболическая терапия:<br>1. Использование субстратов обмена, предшественников, временных депо АТФ (L-карнитин, инозин, фосфокреатин, коэнзим А и т.д.)<br>2. Блокада окисления жирных кислот (триметазидин, ранолазин)<br>3. Стимуляция окисления глюкозы (мельдоний)<br>4. Новые метаболические препараты на стадии изучения (омекамитив мекарбил, бендавия)                                                                                                             | Необходим взвешенный подход в отношении стратегий, которые могут способствовать накоплению недоокисленных продуктов, обладающих цитотоксичностью, и повышению потребности в кислороде вследствие интенсификации обмена                            |

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат.

Продовження на наст. стор.

## Початок на попередній стор.

растительного происхождения обеспечивает положительные эффекты на ССЗ, тогда как L-аргинин животного происхождения обладает не вполне благоприятными эффектами.

В данном контексте интересны результаты масштабного исследования иранских ученых Bahadoran et al., опубликованные в 2016 г. [9]. В рамках Tehran Lipid and Glucose Study было отобрано 2284 взрослых (средний возраст в начале —  $38,2 \pm 13,4$  лет, мужчины — 42,8%) исходно без признаков ССЗ, средний показатель наблюдения для которых составил 4,7 года. Авторы отметили достоверную связь между применением L-аргинина растительного происхождения и лучшими показателями систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). Использование L-аргинина животного происхождения ассоциировалось с повышением уровня ДАД ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению риска развития поражения коронарных сосудов при интенсивном применении L-аргинина растительного происхождения ( $p$  для тренда = 0,03). Исследователи предположили, что более интенсивное использование L-аргинина растительного происхождения, вероятно, обладает протекторным эффектом в отношении событий, связанных с поражением коронарных артерий, тогда как применение L-аргинина животного происхождения, наоборот, может выступать фактором риска артериальной гипертензии и указанных событий [9].

Информация о преимуществах именно растительной формы L-аргинина в лечении/профилактике ССЗ человека чрезвычайно важна для планирования последующих клинических испытаний и может существенно повлиять на будущее применение данного препарата.

Не менее любопытна циркуляция научного интереса вокруг инозина — много лет назад одного из наиболее популярных препаратов метаболической терапии в нашей стране. Данная субстанция рассматривается как предшественник АТФ, ей приписывается способность влиять на ферменты цикла Кребса, синтез нуклеотидов [10]. Довольно активно препарат, включающий молекулу инозина (известный как инозин пранобекс), применяли и как противовирусное средство, иммуномодулятор. В последнее время отношение к инозину более чем снисходительное, учитывая объем синтезируемого в сутки АТФ в миокарде (более 30 кг! [11]), трудно поверить, что несколько таблеток в день смогут в достаточной степени способствовать синтезу АТФ, причем именно в миокарде.

Однако не стоит сбрасывать со счетов дополнительные эффекты инозина. В зарубежной литературе периодически появляются интересные работы в отношении этой субстанции, однако, в силу ограничений регистрации ее как препарата в некоторых странах, испытания осуществляются с участием животных. Например, в 2012 г. опубликованы результаты двойного слепого исследования французских ученых Shafy et al., в котором изучали способность аденозина, инозина и их комбинации влиять на течение острого инфаркта миокарда (ИМ) на фоне реперфузии в экспериментальной модели на крысах [12]. Авторы оценивали функцию желудочков сердца, размер ИМ, ангиогенез и установили, что применение комбинации аденозина и инозина в соотношении 1:5 способствовало достоверному уменьшению размера ИМ, улучшению миокардиального ангиогенеза и функции желудочков сердца дополнительно к реперфузионной терапии.

Ученые также сделали смелое предположение о том, что при использовании такой комбинации может наблюдаться снижение заболеваемости и смертности вследствие ИМ, поскольку летальные случаи животных за все исследование (периоперационный и период наблюдения) в группе имитации вмешательства составили 7%, среди получавших аденозин — 8%, инозин — 3% и комбинацию аденозина и инозина — 3% [12]. Таким образом, авторы призывают

Табл. 2. Сравнение эффективности применения L-аргинина растительного и животного происхождения у лиц исходно без ССЗ

|                                                         | Любой L-аргинин     | L-аргинин животного происхождения | L-аргинин растительного происхождения |
|---------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| САД                                                     | -0,09 (-2,23; 2,05) | 1,48 (-0,05; 3,51)                | -1,89 (-4,17; -0,03)                  |
| ДАД                                                     | -0,55 (-2,31; 1,21) | 1,80 (0,14; 3,46)                 | -2,78 (-4,61; -0,92)                  |
| Триглицериды сыворотки крови                            | 0,42 (-3,66; 4,50)  | 2,11 (-0,71; 5,95)                | -2,11 (-6,32; 2,14)                   |
| Холестерол липопротеинов высокой плотности              | 1,62 (-0,08; 3,33)  | 1,75 (-0,15; 3,37)                | -0,38 (-2,16; 1,38)                   |
| Соотношение триглицериды/липопротеины высокой плотности | -0,03 (-4,16; 4,09) | 1,29 (-2,50; 5,18)                | -1,60 (-5,88; 2,68)                   |

Примечания: Представлена линейная ассоциация (коэффициент  $\beta$  и 95% доверительный интервал) с коррекцией по возрасту, полу, показателям энергетического обмена и поступления белков с пищей. Адаптировано по Bahadoran et al., 2016.

продолжать изучать применение аденозина и инозина в период острой ишемии.

В другом европейском экспериментальном исследовании было показано, что применение инозина у крыс, которым выполняли трансплантацию сердца, улучшало миокардиальную и эндотелиальную функцию в период ранней реперфузии после трансплантации сердца. Стоит отметить, что эти ученые связывают эффективность инозина в представленной клинической ситуации не с основным его предназначением (предшественник АТФ), а со способностью изменять метаболический путь пероксинитрит-поли(АДФ-рибоза) полимеразы [13].

Интересны результаты экспериментального испытания Cortez et al. (2009), которые свидетельствуют о том, что взаимосвязь инозина и аденозина через активацию рецепторов аденозина А3 в печени является главным сигналом для высвобождения глюкозы из гликогена, депонированного в печени, а также для развития гипергликемии в условиях экспериментального повреждения при ишемии-реперфузии нижних конечностей [14]. Значение именно этих рецепторных систем было рассмотрено в обзоре, посвященном сигнальным путям, которые направлены на уменьшение размеров постишемического повреждения миокарда, а также роли оксида азота в обусловленной рецепторами аденозина А3 кардиопротекции [15].

Роли инозина и его концентрации в крови в условиях ишемии уделяется много внимания. В частности, Farthing et al. в течение ряда лет разрабатывали и совершенствовали оригинальную методику диагностики острой ишемии миокарда на основании показателя концентрации инозина/гипоксантина в плазме крови [16]. Авторы провели исследования с участием животных, клинические испытания и считают, что применение

инозина и гипоксантина для диагностики острой ишемии миокарда является быстрым и чувствительным методом, причем изменения данных показателей можно выявить уже в течение 15 мин после развития ишемии и за несколько часов до высвобождения маркеров некроза миокарда (кардиальных тропонинов) [16]. То есть мы снова возвращаемся к идее, что «заместители» эндогенных субстанций оказываются гораздо более сложно работающими модуляторами физиологических процессов, чем это кажется на первый взгляд.

Еще одним препаратом многогранного влияния на метаболизм клетки, в том числе в условиях ишемии, является L-карнитин, участвующий в окислении жирных кислот и выполняющий функцию кофактора в ацил-карнитиновом челноке [2]. Фактически, L-карнитин действует противоположно мельдонию, уменьшающему синтез эндогенного L-карнитина с целью активации гликолиза вместо окисления жирных кислот [11]. Более того, некоторые авторы отмечают, что применение мельдония может способствовать повышению количества жирных кислот в клетке, реализации их липотоксичности в различных органах и тканях, стимулировать гипертрофию миокарда [11]. L-карнитин, в свою очередь, повышает транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрию, способствуя их окислительному фосфорилированию. Обоснованием для применения L-карнитина у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью (СН) являются данные о том, что в условиях ишемии и некроза миокарда запасы карнитина быстро истощаются [2]. При СН это связано с недостаточным поступлением с пищей, нарушениями всасывания, уменьшением объема скелетной мускулатуры и патологией транспортера карнитина [17].

Однако, помимо основного действия, для карнитина описаны и другие эффекты. Ускорение выведения из митохондрий ацетил-КоА приводит к увеличению активности пируватдегидрогеназы и, соответственно, усиливает окисление пирувата [11]. Применение карнитина способствует супрессии фиброза через метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшению воспаления и оксидантного стресса [17, 18]. Карнитин участвует в регуляции входящего тока кальция, обеспечивает сохранность эндотелия, влияет на внутриклеточное высвобождение ферментов и состав фосфолипидных мембран с целью поддержания клеточного гомеостаза. На клиническом уровне использование препаратов, содержащих карнитин, связывают со снижением выраженности артериальной гипертензии, гиперлипидемии, диабетического кетоацидоза, гипергликемии, сахарного диабета, инсулинорезистентности, ожирения [18].

Интересна дискуссия, которая началась в 2013 г. о связи поступления карнитина с пищей и синтезе при участии некоторых микроорганизмов микробиоты триметиламин-N-оксида, вещества, ассоциированного с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза, в частности, с прогрессированием атеросклероза через изменение липидного обмена и усугублением течения СН [17]. Однако для реализации этого необходимо наличие в микробиоте бактерий, способных обеспечивать указанное превращение. Авторы, длительное время занимающиеся проблемой, названной ими «парадоксом карнитина», советуют воздерживаться при начальных стадиях СН от назначения карнитина, источником которого является красное мясо. В тоже время отказ от красного мяса при СН на более поздних стадиях, по их мнению, может привести к прогрессированию недостаточности карнитина и ухудшению прогноза пациентов, что обосновывает его применение как пищевой добавки при кахектической стадии СН [17]. Таким образом, и в случае с карнитином, как и аргинином, встает вопрос источника экзогенной субстанции и ее эффекта, поскольку существуют данные, что в пищевом рационе человека триметиламин-N-оксид в основном содержится в рыбе, ракообразных и некоторых видах моллюсков [19, 20]. При этом источником триметиламин-N-оксида также могут выступать лецитин и фосфатидилхолин, подвергшиеся действию микробиоты в кишечнике [21].

Безусловным подтверждением значения дефицита карнитина для ССЗ является карнитин-дефицитная кардиомиопатия [22-26]. Известно, что первичный дефицит карнитина представляет собой аутосомно-рецессивную патологию, связанную с мембранным натрий-зависимым высокоафинным транспортером карнитина [26]. Данное состояние — потенциально летальное, поскольку фактически блокируется окисление жирных кислот в митохондриях.

Основным источником для энергетических процессов в митохондриях становится гликолиз, что ведет к повышенному расходованию глюкозы и, следовательно, развитию гипогликемии, а накапливающиеся жиры, не имея возможности быть использованными в процессе энергообмена, депонируются в печени, сердце, скелетных мышцах. Это обуславливает классическую клиническую картину такой кардиомиопатии: гепатопатию, кардиомиопатию, миопатию [26]. Заболевание проявляется слабостью, гипотонией, печеночной энцефалопатией, гипокетотической гипогликемией, кардиомиопатией с выраженной СН, комой [26]. В данном случае пожизненное применение карнитина спасает жизнь пациента, наглядно демонстрируя, насколько опасной может быть блокада окисления жирных кислот в митохондриях (рис. 1, 2) [26].

Эффективность L-карнитина в отношении течения ССЗ оценивали в ряде

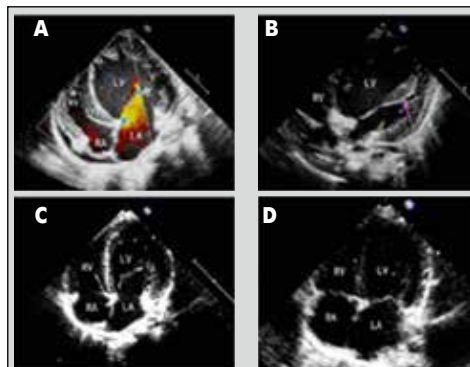


Рис. 1. Сердце пациента с первичной карнитин-дефицитной кардиомиопатией при трансторакальной эхокардиографии до и после терапии карнитином

Примечания: LV — левый желудочек сердца; RV — правый желудочек сердца; LA — левое предсердие; RA — правое предсердие; IVS — межжелудочковая перегородка. Адаптировано по Wang et al., 2014.

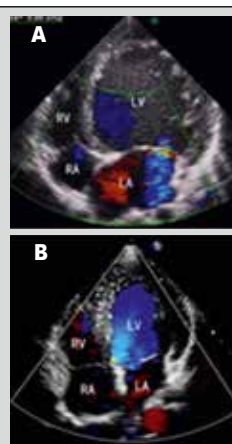


Рис. 2. Сердце пациента с карнитин-дефицитной кардиомиопатией при трансторакальной эхокардиографии до и после терапии карнитином

Примечания: LV — левый желудочек сердца; RV — правый желудочек сердца; LA — левое предсердие; RA — правое предсердие. Адаптировано по Wang et al., 2014.

исследований, а также систематических анализов и метаанализов. В двух рандомизированных контролируемых испытаниях показана способность L-карнитина положительно влиять на течение постинфарктного периода. Так, было проведено плацебо-контролируемое исследование CEDIM Piceto et al. (1995) при участии 472 пациентов, целью которого было оценить динамику параметров левого желудочка (ЛЖ) сердца на фоне терапии L-карнитином при длительном наблюдении за пациентами после ИМ с локализацией по передней стенке ЛЖ. У больных, получавших L-карнитин, по сравнению с плацебо отмечали достоверное уменьшение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ в течение первого года терапии (рис. 3).

Как видно на представленном рисунке, отмечено достоверное уменьшение объема ЛЖ, начиная с 3-го месяца исследования по 12-й месяц включительно. Тем не менее, не наблюдалось достоверных различий в динамике фракции выброса ЛЖ, а также частоте развития клинических конечных точек, однако с недостоверной тенденцией к меньшему количеству случаев комбинированного исхода, включавшего смерть и застойную СН после выписки из стационара: 6% в группе L-карнитина и 9,6% — плацебо. Частота ишемических событий в этом исследовании была сходной в обеих группах.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании CEDIM-2 Tarantini et al. (2006) при участии 2330 пациентов, которое стало логическим продолжением предыдущего, оценивали влияние терапии L-карнитином на показатели смертности и частоты развития СН у больных ИМ в области передней стенки ЛЖ. В течение шести месяцев наблюдения частота достижения основной конечной точки (смерть или развитие СН) достоверно не различалась между группами (9,2 и 10,5% при приеме L-карнитина и плацебо соответственно;  $p=0,27$ ). Однако в течение первых пяти суток после ИМ среди пациентов, получавших L-карнитин, отмечено достоверное снижение смертности: относительный риск (ОР) 0,61; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,98;  $p=0,041$  [28].

В 2013 г. опубликован метаанализ данных 13 контролируемых исследований с общим количеством участников 3629 пациентов, перенесших ИМ [29]. По сравнению с плацебо и контролем применение L-карнитина сопровождалось снижением смертности от всех причин на 27%: отношение шансов [ОШ] 0,73; 95% ДИ 0,54–0,99;  $p=0,05$ ; ОР 0,78; 95% ДИ 0,60–1,00;  $p=0,05$  — на пределе статистической значимости, количество пациентов, которых необходимо пролечить для достижения положительного эффекта (NNT), составило 38. Также было отмечено достоверное снижение частоты выявления желудочковых аритмий (на 65%; ОР 0,35;

95% ДИ 0,21–0,58;  $p<0,0001$ ; NNT — 4) и риска развития стенокардии на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,50–0,72;  $p<0,00001$ , NNT — 3) [29]. Эти данные, впрочем, не удалось подтвердить в метаанализе, опубликованном годом позже другим коллективом авторов [30].

Таким образом, исследования последних лет сконцентрировались не на основной функции метаболических средств, популярных на уровне практической медицины десятилетия назад, но так и не получивших достаточной доказательной базы эффективности для представления в современных кардиологических руководствах. Они были сфокусированы на более тонком и многогранном влиянии препаратов, что могло объяснить симпатии к этой терапии среди врачей и пациентов, отмечавших улучшение со стороны симптомов в реальной клинической практике. В работах последних лет акцентируется внимание на необходимости определять и изучать цели эффектов

эндогенных кардиотропных субстанций, которые синтезируются в организме под воздействием кардиальной перегрузки вследствие гипоксии, обусловленной экзогенными факторами (физические нагрузки, стресс), либо ишемией на фоне ССЗ.

Скорее всего, современная медицина еще очень далека от истинно метаболического лечения, делая только первые шаги в точечных управлениях метаболизмом клетки на уровне препаратов биологической терапии. Фармакологические инструменты пока неуклюжи, громоздки, не отличаются особой тропностью конкретно к кардиомиоцитам, а потому их эффект в значительной степени расстрачивается по пути к целевому органу. Нельзя также утверждать, что на сегодняшний день известны и учитываются в клинической работе все до единого свойства применяемых с целью метаболической коррекции субстанций как идентичных эндогенным, так и экзогенных по своей сути. Не исключено, что,

подобно статинам, силденафилу или ацетилсалициловой кислоте, нас ждут открытия новых, изначально не ожидаемых, эффектов метаболических средств, возможно, даже более важных для практики, чем основное действие, лежавшее в основе разработки препарата первоначально.

Метаболическая поддержка кардиомиоцита в условиях неподдающейся хирургической коррекции гипоксии остается территорией познанных отчасти, где наши знания придется еще долго разрабатывать и углублять, а терапия, возможно, будет включать сразу несколько разнонаправленных по действию средств одновременно для достижения наилучшего эффекта. Важно, чтобы работа по изучению и поиску стратегий, улучшающих качество жизни и прогноз ССЗ, не прекращалась.

Список литературы находится в редакции.

UA-NP-CARD-PUB-062019-003



# Танікор®

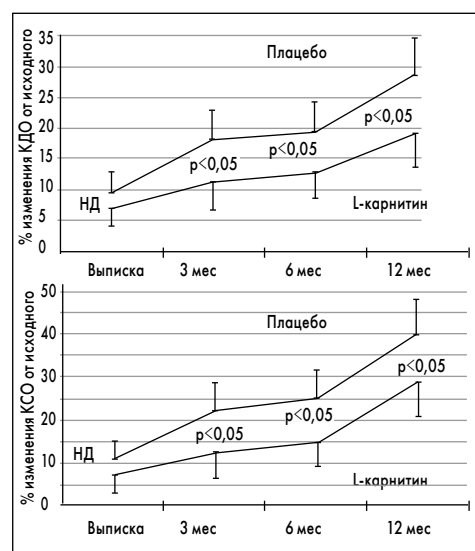
Інозин/Л-аргінін/Л-карнітин



Сприяє покращенню  
**ФУНКЦІЇ  
ЕНДОТЕЛІЮ**

Сприяє нормалізації  
**ЛІПІДНОГО  
ОБМІНУ**

Сприяє поліпшенню  
**ЕНЕРГО-  
ПОСТАЧАННЯ  
МІОКАРДА**



**Рис. 3. Показатели конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ в динамике лечения L-карнитином по сравнению с плацебо в течение первого года после ИМ**

Примечания: Представлены средние значения  $\pm$  95% доверительный интервал для изменения в %. КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; НД — недостоверно. Адаптировано по Piceto et al., 1995.

UA-TNN-IMI-052018-002

**Склад:**  
активні речовини: L-аргініну, L-карнітину тартрату, інозину; 1 капсула містить: L-аргініну 250 мг; L-карнітину 70 мг; інозину 50 мг. Допоміжні речовини: наповнювачі: кальцію карбонат, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, магнію стеарат; оболонка капсули: желатин, барвник: титану діоксид. **Рекомендації до споживання:** Танікор® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки

до раціону харчування, як додаткове джерело інозину, L-аргініну та L-карнітину. Збалансована комбінація діючих речовин сприяє підтримці нормального енергетичного обміну речовин у осіб, що мають ускладнення роботи серцево-судинної та ендокринної систем. Танікор® допомагає підтримувати нормальний рівень холестерину крові. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дієтичну добавку рекомендовано приймати дорослим внутрішньо,

до їди, не розжовувати та запивати достатньою кількістю води. Добова доза становить для дорослих по 2 капсули 2–3 рази на добу, або за рекомендацією лікаря. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. 1. Kawano H. et al. (2002). Atherosclerosis, 161(2): 375–380. 2. Czarnecki W. et al. Cardiovascular Research. — 1983. — Vol. 17, Issue 12. — P. 735–739. 3. Maxwell A.J. et al. (2000). Cardiovasc. Drugs Ther., 14(3): 309–316. 4. Boger R.H. (2007). J. Nutr., 137: 1650S–1655S.

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

