

# Застосування препарату Тіворель® у складі комплексної терапії ішемічної хвороби серця: метаболічний шлях до підвищення толерантності до фізичних навантажень

**Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається провідною причиною смерті від серцево-судинних та всіх інших хвороб у країнах усіх рівнів достатку (Sakboonyarat B., Rangsin R., 2018). Підґрунтям ІХС є ішемія міокарда внаслідок диспропорції потреби міокарда в кисні та постачання кисню вінцевими судинами (Kaski J.C. et al., 2018). Крім того, важливі складові патогенезу ІХС – знижені рівні певних нутрієнтів та їхніх субстратів, а також недостатнє усунення метаболітів (Yehualashet A.S. et al., 2020).**

Відповідно до уніфікованого клінічного протоколу Міністерства охорони здоров'я України (2015) стандартна медикаментозна терапія ІХС включає препарати для короткотривалого контролю симптомів (нітрогліцерин), препарати для тривалого контролю симптомів і профілактики нападів стенокардії (I ряд – β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів; II ряд – нітрати пролонгованої дії, івабрадин) та препарати для профілактики ускладнень (ацетилсаліцилова кислота в дозі 75-150 мг/добу, статини). Пацієнтам зі стабільною ІХС і цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, хронічною серцевою недостатністю (СН) або безсимптомним порушенням функції лівого шлуночка призначаються інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту чи блокатори рецепторів ангіотензину.

Хоча базисне лікування ІХС передбачає покращення постачання крові та кисню до серцевого м'яза і зменшення потреби міокарда в кисні, значна частка пацієнтів залишається рефрактерною до такого лікування або не повністю відповідає на нього. Саме тому на провідні позиції у терапії ІХС виходить метаболічна модуляція, яка є багатобіальною стратегією лікування кардіо-васкулярних хвороб, оскільки дозволяє скоригувати енергопостачання клітин міокарда (Yehualashet A.S. et al., 2020). Ключовими молекулами кардіометаболічної терапії, безсумнівно, можна вважати L-карнітин та аргінін.

Аргінін – єдиний субстрат NO-синтази в біохімічному ланцюзі утворення оксиду азоту, тому аргінін чинить низку сприятливих ефектів в ендотелії, у т. ч. сприяє вазодилатації, зменшує запалення та покращує функціональні здатності серцево-судинної системи. Застосування аргініну в складі комплексної терапії при кардіореабілітації після гострого інфаркту міокарда та коронарної ревазуляризації уже через 3 тиж дозволяє достовірно покращити результат тесту із 6-хвилинною ходьбою порівняно із плацебо, а також знизити суб'єктивне сприйняття фізичного навантаження. У групі аргініну відстань, пройдена під час тесту, достовірно зросла із 450,2±46,2 до 505,2±52,4 м; натомість у групі плацебо результат тесту не змінився. Збільшення дистанції тесту на >10% спостерігалось лише в 1 хворого групи плацебо та у 82,7% учасників, які отримували аргінін. На думку авторів цього дослідження, аргінін потенціює відповідь на стандартну терапію незалежно від віку, статі, вихідних фізичних можливостей та коморбідних станів (Mone P. et al., 2022). Подвійне сліпе рандомізоване дослідження M. Salmani та співавт. (2021) виявило, що 10-тижневе застосування аргініну в пацієнтів із СН ішемічного генезу зумовило достовірне збільшення фракції викиду та зменшення вираженості діастолічної дисфункції порівняно із групою плацебо. Наприкінці дослідження сумарний показник якості життя в групі аргініну був достовірно вищим (10,0±6,7 проти 4,1±9,4 бала; p=0,011).

Своєю чергою, левокарнітин широко застосовується в профілактиці та лікуванні кардіоваскулярних захворювань, у т. ч. реперфузійного ушкодження, інфаркту міокарда, гіперхолестеринемії, токсичних міокардитів (Alhasanah A.H., 2023). Дані досліджень підтверджують, що добавки левокарнітину зменшують ризик аритмій, шлуночкової дисфункції та стенокардитичних болів, знижуючи ймовірність інфаркту міокарда та смерті (DiNicolantonio J.J. et al., 2013). Ефективність карнітину при ІХС спочатку

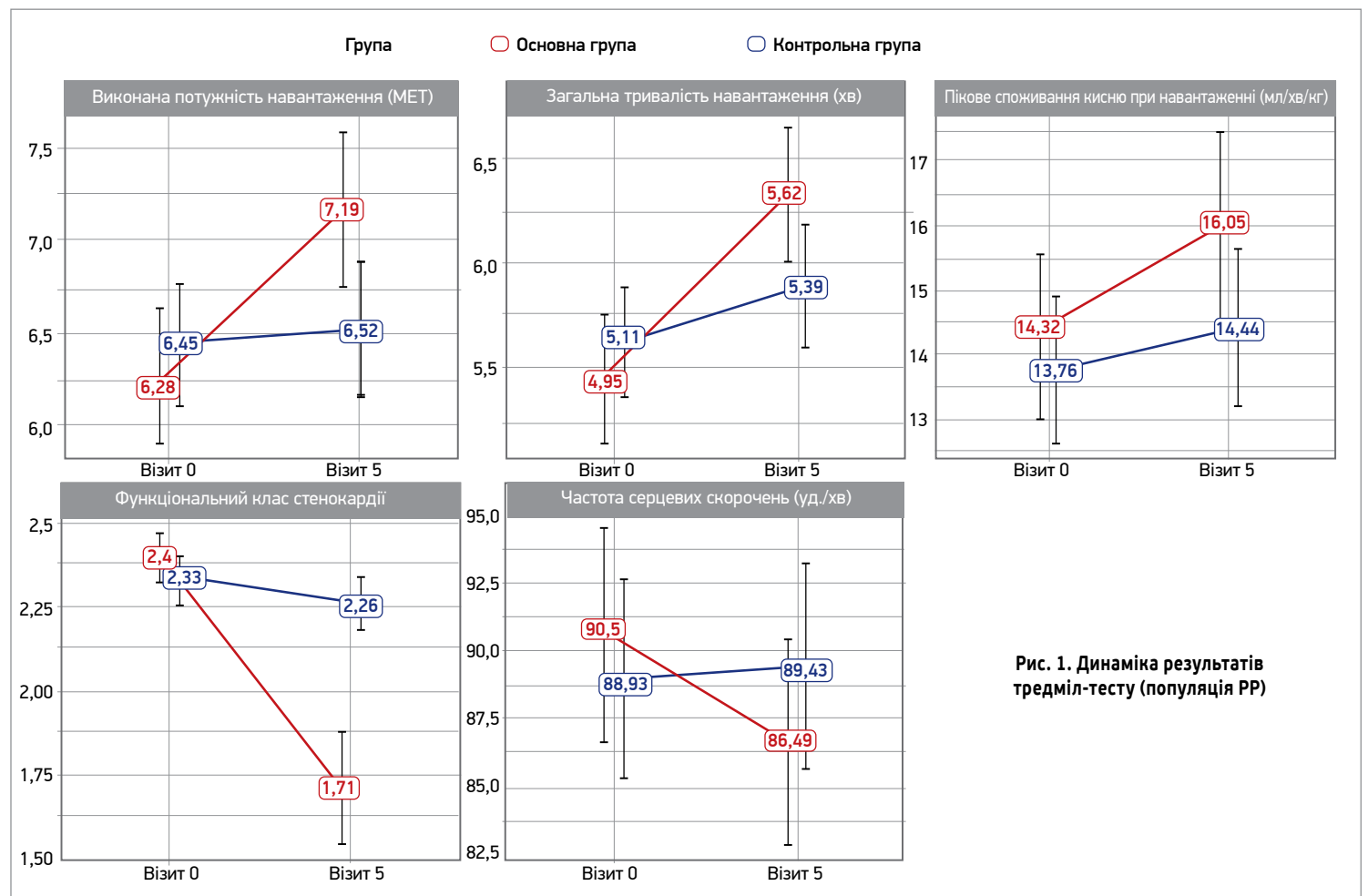


Рис. 1. Динаміка результатів тредміл-тесту (популяція PP)

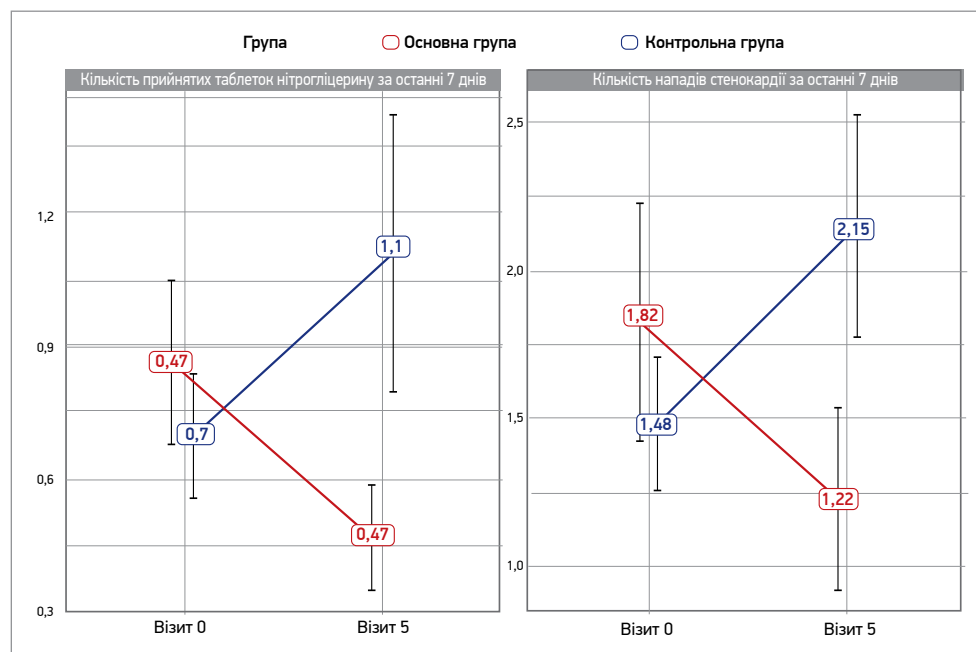


Рис. 2. Динаміка кількості нападів стенокардії та прийнятих доз нітрогліцерину за даними щоденників пацієнтів (популяція PP)

Параметр	Основна група	Контрольна група
Середня тривалість фізичного навантаження на тредмілі (вихідна), хв	4,95±2,05	5,11±1,82
Середня тривалість фізичного навантаження на тредмілі (після лікування), хв	5,82±2,15	5,39±2,02
Збільшення тривалості виконуваного навантаження на 1 хв після курсу лікування, % пацієнтів	37,78	17,39
Збільшення тривалості виконуваного навантаження на 2 хв після курсу лікування, % пацієнтів	13,33	6,52
Середнє значення пікового споживання кисню при проведенні тредміл-тесту (вихідне), мл/хв/кг	15,05±7,98	14,69±7,36
Середнє значення пікового споживання кисню при проведенні тредміл-тесту (після лікування), мл/хв/кг	17,22±9,54	15,18±7,48
Абсолютна середня різниця пікового споживання кисню після закінчення лікування порівняно з початковим рівнем, мл/хв/кг	2,16±4,40	0,49±3,38
Відносна середня різниця пікового споживання кисню після закінчення лікування порівняно з початковим рівнем, %	18,93±47,58	7,25±34,03

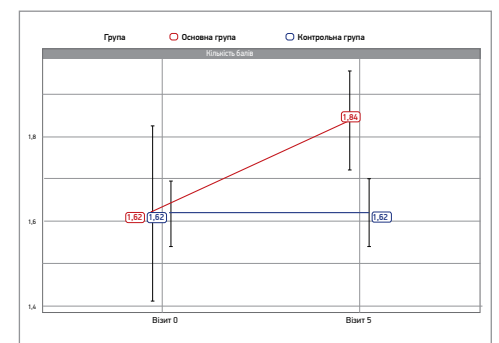


Рис. 3. Динаміка результатів оцінки якості життя за опитувальником HeartQoL (популяція ITT)

приписували стимуляції окиснення жирів у кардіоміоцитах, що сприяло посиленню енергозабезпечення цих клітин, однак новітні дослідження свідчать про те: левокарнітин чинить і протекторну дію, а саме захищає клітини серця від гіпоксії, ішемії та окисного стресу (Alhasanah A.H., 2023).

У дослідженні G. Zhao та співавт. (2020) взяли участь пацієнти з ІХС і СН, яких було рандомізовано в групи стандартної терапії, а також стандартної терапії та левокарнітину. Через 14 днів лікування левокарнітином у пацієнтів спостерігалось зниження С-реактивного білка, мозкового натрійуретичного пептиду та тропоніну, а також зростання фракції викиду лівого шлуночка. Схожі результати отримали і S. da Silva Guimaraes та співавт. (2017), які призначали левокарнітин пацієнтам після аортокоронарного шунтування. Після лікування в групі левокарнітину фракція викиду лівого шлуночка зросла на 37,1%.

В Україні зареєстровано пероральний препарат Тіворель® (фармацевтична компанія «Юрія-Фарм», Україна), до складу якого входять обидві зазначені молекули. Тіворель® чинить антигіпоксичну, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну та мембраностабілізуючу дію. Як донатор оксиду азоту L-аргінін у складі Тіворелю бере участь в енергозабезпеченні організму та регуляції тону судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів, тромбоцитів до ендотелії, запобігаючи утворенню, а також прогресуванню атеросклеротичних бляшок. Очікувано, що застосування Тіворелю чинитиме сприятливий вплив на толерантність до фізичних навантажень та якість життя при ІХС, тому метою цього дослідження стало вивчення впливу препарату Тіворель® на ці показники в пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги ≥II функціонального класу.

## Матеріали та методи

Було проведено рандомізоване відкрите порівняльне паралельне (в двох групах) дослідження ефективності та переносимості препарату Тіворель® (розчин орального, фармацевтична компанія «Юрія-Фарм», Україна) в комплексному лікуванні пацієнтів з ІХС віком 45-75 років порівняно із групою хворих, котрі отримували лише базисну терапію. Клінічне дослідження проводилося відповідно до принципів Належної клінічної практики (ICH GCP) та Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації.

До випробування залучили 110 стаціонарних та амбулаторних пацієнтів із діагнозом ІХС, верифікованим за допомогою коронарентрокулографії, навантажувальних проб або за наявністю постінфарктного кардіосклерозу (популяція intention-to-treat, ITT). 91 хворий прийняв усі дози досліджуваного препарату відповідно до протоколу (популяція per protocol, PP).

Пацієнтів було рандомізовано до груп стандартної терапії та її поєднання з Тіворелем. Групи не відрізнялися за віком, масою тіла, расовим і статевим складом. Тіворель® застосовувався перорально на тлі стандартної терапії у дозі 20 мл (2 небули по 10 мл) 2 р/добу перед вживанням їжі протягом 21 дня. Головним критерієм ефективності вважали зміну тривалості виконуваного фізичного навантаження при проведенні навантажувальної проби (третім-тесту) за протоколом R. Bruce після 21-денного курсу лікування порівняно з початковим показником. Окрім того, оцінювалася низка вторинних критеріїв ефективності (збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження на третім-тесту на 1 і на 2 хв, динаміка пікового споживання кисню за результатами третім-тесту після 21-денного курсу лікування порівняно з початковим станом, зміна потужності порогового навантаження під час проведення третім-тесту, кількість нападів стенокардії та кількість прийнятих таблеток нітрогліцерину за тиждень, зміна рівня потік-залежної вазодилатації після 21-денного курсу лікування порівняно з початковим станом, оцінка якості життя за опитувальником HeartQoL тощо). Серед параметрів безпеки оцінювали загальну частоту побічних явищ (ПЯ), частота серйозних ПЯ, частота ПЯ, пов'язаних із використанням досліджуваного препарату, частота ПЯ, які зумовили вибування пацієнта з випробування, а також частота ПЯ, що раніше не були описані в інструкції для застосування досліджуваного препарату.

Для оцінки міжгрупових відмінностей використовували t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна-Вітні залежно від результатів перевірки нормальності розподілу даних. Окрім того, для статистичного аналізу було застосовано метод Пірсона ( $\chi^2$ ) та точний критерій Фішера.

## Результати й обговорення

Відповідно до результатів проведеного аналізу, абсолютна зміна тривалості виконуваного фізичного навантаження на третім-тесту за протоколом R. Bruce після 21-денного курсу лікування порівняно з початковим станом в основній групі складала  $0,87 \pm 1,21$  хв (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,51; 1,23), у контрольній групі –  $0,28 \pm 1,30$  хв (95% ДІ -0,10; 0,67) (популяція PP;  $p < 0,001$ ). Середня відмінність між групами становила 0,589 хв (95% ДІ 0,067; 1,111). Відносне збільшення часу фізичного навантаження в основній групі складало  $23,89 \pm 39,27\%$  (95% ДІ 12,10; 35,69), а в контрольній –  $8,29 \pm 25,49\%$  (95% ДІ 0,72; 15,85). Аналогічні результати з досягненням статистично значущої різниці між групами на користь комбінованої терапії було отримано і в популяції ITT.

Динаміку результатів третім-тесту представлено на рисунку 1 та в таблиці.

Цей результат дозволяє зробити такий висновок: терапія оральним розчином Тіворель® на тлі стандартної терапії за ефективністю щодо тривалості виконуваного фізичного навантаження перевищує застосування винятково стандартної терапії.

Серед вторинних критеріїв ефективності достовірною перевагою лікування Тіворелем у поєднанні зі стандартною терапією була зафіксована стосовно збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження на третім-тесту на 1 хв, динаміки пікового споживання кисню після лікування порівняно з початковим станом, зміни потужності порогового навантаження під час проведення третім-тесту, кількості нападів стенокардії за тиждень (в основній групі ця кількість зменшилася, а в контрольній – зростає), зміни рівня потік-залежної вазодилатації після лікування, оцінки якості життя.

Після курсу лікування збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження складало 1 хв у  $38,89\%$  осіб групи комбінованої терапії та в  $14,55\%$  пацієнтів групи стандартного лікування (популяція ITT). У популяції PP також спостерігалася аналогічна відмінність ( $37,78$  та  $17,39\%$  відповідно).

Водночас було виявлено статистично значущу відмінність щодо збільшення пікового споживання кисню після курсу лікування порівняно з початковим рівнем: у популяції PP ця зміна складала в основній групі  $1,72 \pm 4,48$  мл/хв/кг (95% ДІ 0,38; 3,07), в контрольній –

$0,69 \pm 3,63$  мл/хв/кг (95% ДІ -0,39; 1,77); у популяції ITT в основній групі –  $2,16 \pm 4,40$  мл/хв/кг (95% ДІ 0,96; 3,36), у контрольній –  $0,49 \pm 3,38$  мл/хв/кг (95% ДІ -0,42; 1,41). Відносне зростання пікового споживання кисню в основній групі складало  $18,19 \pm 51,66\%$  (95% ДІ 2,67; 33,72), в контрольній –  $9,16 \pm 36,87\%$  (95% ДІ -1,79; 20,11) (популяція PP). Для популяції ITT аналогічні показники становили  $18,93 \pm 47,58\%$  (95% ДІ 5,95; 31,92) та  $7,25 \pm 34,03\%$  (95% ДІ -1,95; 16,45) відповідно.

Середнє значення потужності порогового навантаження при проведенні третім-тесту після лікування в основній групі складало  $7,52 \pm 2,71$  MET (відмінності порівняно з початковим рівнем виявилися статистично значущими;  $p < 0,001$ ), а в контрольній –  $6,57 \pm 2,24$  MET (статистично значущі відмінності порівняно з початковим рівнем відсутні;  $p = 0,440$ ). Абсолютна середня різниця потужності порогового навантаження в основній групі складала  $1,15 \pm 1,85$  MET (95% ДІ 0,64; 1,65), а в контрольній –  $0,06 \pm 1,20$  MET (95% ДІ -0,26; 0,38) ( $p < 0,001$ ); відносна –  $20,53 \pm 32,80\%$  (95% ДІ 11,58; 29,48) та  $2,02 \pm 14,76\%$  (95% ДІ -1,97; 6,01) відповідно ( $p < 0,001$ ).

Середня кількість нападів стенокардії на початку дослідження становила  $1,49 \pm 2,54$  і  $1,24 \pm 1,54$  в основній та контрольній групі відповідно (достовірна

різниця відсутня), але після курсу лікування в основній групі цей показник зменшився на  $0,50 \pm 2,37$  (95% ДІ -1,15; 0,15), а в контрольній – зріс на  $0,56 \pm 2,03$  (95% ДІ 0,02-1,11) (міжгрупова різниця виявилася статистично значущою;  $p = 0,003$ ) (рис. 2). Водночас спостерігалася тенденція до вираженішого зменшення кількості прийнятих таблеток нітрогліцерину в основній групі, хоча ця тенденція не досягла рівня істотності.

Важливе значення має те, що після лікування в основній групі вираженіше зросла потік-залежна вазодилатація (з  $19,03 \pm 25,85$  до  $20,73 \pm 25,73\%$ , а в контрольній – лише із  $17,88 \pm 23,99$  до  $18,50 \pm 24,07\%$ ).

В основній групі спостерігалася вираженіше покращення якості життя за опитувальником HeartQoL порівняно з початковим рівнем: середня оцінка в основній групі зросла на  $0,22 \pm 1,72$  бала (95% ДІ -0,26; 0,69), а в контрольній – на  $0,01 \pm 0,22$  бала (95% ДІ -0,05; 0,07);  $p = 0,002$  (рис. 3).

Аналіз безпеки показав, що застосування Тіворелю в складі комбінованої терапії має прийнятний профіль безпеки та переносимості порівняно із застосуванням лише стандартної терапії. ПЯ були зареєстровані лише в 3 пацієнтів основної групи,

причому не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами лікування щодо кількості пацієнтів із зареєстрованими ПЯ та щодо кількості хворих з ПЯ, пов'язаними із прийомом досліджуваного препарату. І на початковому рівні, і після завершення лікування міжгрупових відмінностей у показниках біохімічного аналізу крові не спостерігалася.

## Висновки

В пацієнтів з ІХС комбінована терапія препаратом Тіворель® на тлі стандартної терапії за ефективністю має перевагу над винятково стандартною терапією і водночас характеризується прийнятним профілем безпеки, зіставним із застосуванням лише стандартної терапії.

Включення до комплексної терапії Тіворелю дозволяє достовірно збільшити тривалість виконуваного фізичного навантаження (на  $\approx 23,89 \pm 39,27\%$  порівняно з початковим рівнем), підвищити пікове споживання кисню та потужність порогового навантаження під час проведення третім-тесту, зменшити кількість нападів стенокардії, посилити потік-залежну вазодилатацію, покращити якість життя.

Підготувала Лариса Стрільчук



# ТІВОРЕЛЬ АСПАРТАТ

## МОДУЛЯТОР ЕНЕРГЕТИЧНОЇ ГНУЧКОСТІ МІОКАРДА

**знижує кількість нападів стенокардії**

**покращує результати оцінки якості життя**

**відновлює кровообіг та покращує роботу судин та серця**

**підвищує толерантність до фізичних навантажень, в тому числі в спорті**

**ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ТІВОРЕЛЬ АСПАРТАТ (TIVOREL ASPARTATE)**

Склад: діючі речовини: аргініну аспартат, левокарнітин; 1 мл розчину містить 264 мг аргініну аспартату (у перерахунку на аргінін 149,7 мг) та 100 мг левокарнітину. Показання. У складі комплексного лікування: хронічної ішемічної хвороби серця; атеросклерозу коронарних, церебральних та периферичних судин; гострих та хронічних порушень мозкового кровообігу. Підвищення толерантності до фізичних навантажень, в тому числі в спорті. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин. Спосіб застосування та дози. Застосовувати внутрішньо, перед прийомом їжі. Разова доза становить 10–20 мл. Максимальна добова доза – 40 мл. Добова доза препарату може бути розділена на 2–4 прийоми. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник, ТОВ «Юрія-Фарм». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01. РП UA/20222/01/01 від 18.10.2023. Даний матеріал призначений для медичних спеціалістів й для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «Юрія-Фарм» не рекомендує використовувати препарат в цілях, які відрізняються від тих, що прописані в інструкції. Перед призначенням препарату, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника.

**ЮРІЯ-ФАРМ**  
www.uf.ua