

УДК 616.127-005.8-036.11+615.22

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.5.5363>

Ефективність комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину в терапії пацієнтів з гострим інфарктом міокарда

В.О. Шумаков, Н.М. Терещенко, О.В. Волошина,
Л.П. Терешкевич, І.Е. Малиновська

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – оцінити ефективність комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину (КПАК) як доповнення до стандартної терапії в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ).

Матеріали і методи. У дослідження залучено 60 хворих віком у середньому (48,9±19,2) року з верифікованим діагнозом ГІМ, після перкутанного коронарного втручання. Термін спостереження – 6 тиж. Пацієнти були рандомізовані на дві групи. До 1-ї групи увійшло 30 хворих, які, крім стандартної терапії, отримували КПАК (Тіворель, Юрія-Фарм, Україна) у вигляді внутрішньовенної інфузії 100 мл 1 раз на добу, починаючи з 3–7-ї доби ГІМ протягом 10 діб. До 2-ї групи увійшло 30 пацієнтів, у яких застосовували лише стандартну терапію (подвійна антитромбоцитарна терапія, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, β-адреноблокатори, статини). Усім пацієнтам проводили ехокардіографію з оцінюванням об'ємних показників та фракції викиду за Simpson, велоергометрію, лабораторні тести.

Результати та обговорення. Додаткове призначення КПАК до стандартної терапії зумовило зниження рівня глюкози до референтних значень (6,1±2,8) ммоль/л порівняно з (7,2±3,3) ммоль/л ($p<0,05$) у пацієнтів 2-ї групи, в якій рівень глюкози так і не наблизився до референтного діапазону. Рівень креатиніну у хворих 1-ї групи під час третього дослідження статистично значуще ($p<0,005$) знизився порівняно з першим дослідженням (з (124,0±20,1) до (103,6±18,1) ммоль/л). У пацієнтів 2-ї групи цей показник становив (121,2±18,1) та (124,8±17,4) ммоль/л при першому та третьому дослідженні відповідно. Середнє значення порогової потужності навантаження в пацієнтів 1-ї групи досягло (107,5±30,9) Вт та було статистично значуще ($p<0,05$) вищим порівняно з таким у хворих 2-ї групи ((99,4±24,9) Вт). Відношення різниці подвійного добутку до виконаної роботи (ΔПД/А) у відповідь на субмаксимальне фізичне навантаження у 1-й групі на 15–18-ту добу становило 2,8±1,8, а в групі контролю – 2,4±2,2. До 5–6-го тижня у 1-й групі показник ΔПД/А статистично значуще ($p<0,05$) знизився, до 2,1±0,6, порівняно з 2,3±1,4 у 2-й групі. Таким чином, толерантність до фізичного навантаження в пацієнтів 1-ї групи через 5–6 тиж стала вищою, ніж при першому дослідженні, що можна розцінити як сприятливу клінічну ознаку. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки протягом періоду спостереження між групами мали різні тенденції. Так, у пацієнтів 1-ї групи до другого дослідження фракція викиду збільшилася до (51,9±5,0) % порівняно з першим дослідженням ((48,9±5,9) %; $p=0,189$), а в пацієнтів 2-ї групи до другого дослідження цей показник знизився до (45,6±6,2) % порівняно з першим ((48,1±9,2) %; $p=0,201$). У пацієнтів 1-ї групи до 5-6-го тижня зафіксовано зниження кінцевосистолічного об'єму до (64,0±18,6) мл порівняно з попереднім дослідженням ((69,9±21,3) мл; $p=0,192$), тоді як у хворих 2-ї групи цей показник фактично залишився без змін. До кінця дослідження різниця цього показника між групами була статистично значущою ($p<0,05$).

Висновки. З огляду на те, що під час ГІМ виснажується депо карнітину та аргініну, їх дефіцит передбачає можливість застосування КПАК у складі комбінованої терапії в пацієнтів з ГІМ. Застосування КПАК у перші 3–15 діб ГІМ при спостереженні протягом 6 тиж продемонструвало кардіопротективні, нефропротективні та гепатопротективні властивості препарату. Позитивна динаміка рівня глюкози крові та значущі відмінності між групами свідчать про сприятливий вплив КПАК на вуглеводний обмін.

Ключові слова: інфаркт міокарда, післяінфарктний період, кардіореабілітація, L-аргінін, L-карнітин.

Терещенко Наталія Михайлівна, к. мед. н., мол. наук. співр.
відділу інфаркту міокарда та відновлювального лікування
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
E-mail: atan2017@i.ua

Стаття надійшла до редакції 15 жовтня 2019 р.

© В.О. Шумаков, Н.М. Терещенко, О.В. Волошина, Л.П. Терешкевич, І.Е. Малиновська, 2019

Сучасні технології лікування гострого коронарного синдрому – фармакологічні, фармакоінвазивні та хірургічні – значно поліпшили перебіг інфаркту міокарда (ІМ), знизили смертність у більшості регіонів світу, зменшили кількість післяінфарктних ускладнень, проте проблема ранньої соціалізації цих пацієнтів залишається актуальною. Зниження інвалідності, найбільш раннє повернення до праці, можливість вести нормальний спосіб життя – все це завдання, що залишаються для вирішення шляхом застосування ранньої кардіореабілітації. У зв'язку з цим, актуальним залишається питання щодо додаткової протекції міокарда з метою поліпшення прогнозу в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) та післяінфарктним кардіосклерозом. У статті представлені обґрунтування та результати вивчення ефектів комплексного препарату аргініну гідрохлориду 42 мг/мл та левокарнітину 20 мг/мл (КПАК), компоненти якого доведено поліпшують насосну функцію міокарда, відновлюють ендотеліальну функцію, усувають порушення ритму, поліпшують переносність фізичного навантаження в пацієнтів з ІМ у ранній післяінфарктний період [20].

L-карнітин має важливе значення в транспортуванні вільних жирних кислот у мітохондрії, запобігаючи їх накопиченню, що відбувається під час ішемічних подій та може призвести до фатальних шлуночкових аритмій. Рівень синтезу АТФ безпосередньо залежить від цього процесу. Левокарнітин також є субстратом для ферменту карнітинацетилтрансферази, який бере участь у біохімічних процесах енергоутворення в клітині [11]. Левокарнітин сприяє нейтралізації коротколанцюгових жирних кислот, він знижує рівень ацил-КоА, перетворюючи його в ацилкарнітин, що своєю чергою, зменшує продукцію прозапальних та прооксидативних ліпідних метаболітів, таких як керамід та діацилгліцерол, які є токсичними для мембран кардіоміоцитів та ініціюють ендотеліальну дисфункцію [14].

Ранні шлуночкові тахіаритмії трансформуються у фібриляцію шлуночків – одну з найбільш частих причин раптової смерті при ГІМ та в ранній післяінфарктний період. Знижуючи концентрацію ацил-КоА, левокарнітин сприяє стабілізації мембран кардіоміоцитів, запобігає розвитку фібриляції шлуночків та зменшує ризик раптової серцевої смерті. У контрольованих клінічних дослідженнях та дослідях на тваринах застосування левокарнітину при ГІМ супроводжувалося зменшенням зони кардіального некрозу, сповільненням процесів патологічного ремоделювання і дилатації шлуночків серця (предикторів розвитку серцевої недостатності (СН) та смерті), зменшенням пошко-

дження мікроциркуляторного русла міокарда (феномена *no-reflow*) після тромболізу. Таким чином, існують усі передумови того, що терапія левокарнітином може поліпшити загальний прогноз та виживання пацієнтів з ІМ [20]. Левокарнітин здійснює протекцію при апоптозі, що обумовлена блокадою синтезу керамідів (протомори клітинного апоптозу) та блокадою активності каспаз (медіатори апоптозу) [1].

Аргінін – частково замінна амінокислота, яка синтезується з цитруліну, що робить цитрулін маркером продукції оксиду азоту (NO), оскільки аргінін є субстратом NO-синтази, та має ключове значення в синтезі NO – локального тканинного гормону з різними клінічними ефектами, такими як дилатація коронарних артерій та стимуляція ангіогенезу, має потенціал як антиішемічна терапія для пацієнтів після аортокоронарного шунтування [1].

Існують деякі суперечності щодо системних судинних ефектів застосування аргініну. S. Vaudouin та співавтори [4], S. Vode-Vogel та співавтори [5], R. Vogel та співавтори [6] показали, що інфузії аргініну мають мінімальний вплив на артеріальний тиск та серцевий викид. У низці досліджень продемонстровано поліпшення функції ендотелію в пацієнтів з атеросклерозом [9, 10, 13]. У дослідженнях M. Amrani та співавторів [3], R. Lee та співавторів [16], T. Mizuno та співавторів [18] показано, що застосування аргініну значно поліпшує післяішемічне відновлення механічної функції серця після зупинки серця та ішемії, поліпшує коронарну ендотеліальну відповідь на ацетилхолін. Дослідження L. Ceremuzynski та співавторів [8] і A. Lerman та співавторів [17] продемонстрували, що тривале (протягом 6 місяців) застосування аргініну (тричі на добу по 3 г) у пацієнтів з гемодинамічно значущими стенозами коронарних артерій поліпшувало функцію ендотелію коронарних судин, знижувало концентрацію ендотеліну в плазмі крові та зменшувало клінічні симптоми ішемічної хвороби серця, покращувало переносність фізичного навантаження в пацієнтів зі стабільною стенокардією після перенесеного ІМ.

Мета роботи – оцінити ефективність комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину як доповнення до стандартної терапії в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучені 60 пацієнтів віком у середньому ($48,9 \pm 19,2$) року з верифікованим діагнозом ГІМ, після перкутанного коронарного втручання (ПКВ), *ad hoc*. Критеріями незалучення

були протипоказання до проведення реабілітаційних заходів: рання післяінфарктна стенокардія; велика аневризма лівого шлуночка (ЛШ); внутрішньопорожнинне тромбоутворення; зниження фракції викиду (ФВ) до 35 % і нижче; складні порушення серцевого ритму та провідності; фібриляція передсердь на час залучення в дослідження; блокада лівої ніжки пучка Гіса; порушення опорно-рухової системи, що заважали проведенню велоергометрії (ВЕМ); гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі. Термін спостереження – 6 тижнів.

Пацієнти були рандомізовані на дві групи. До 1-ї групи увійшло 30 пацієнтів (27 (90 %) чоловіків та 3 (10 %) жінки), які, крім стандартної терапії, отримували КПАК (Тіворель, Юрія-Фарм, Україна) у вигляді внутрішньовенної інфузії 100 мл 1 раз на добу, починаючи з 3–7-ї доби ГІМ протягом 10 діб. До 2-ї групи увійшло 30 пацієнтів (26 (86,7 %) чоловіків та 4 (13,3 %) жінки), у яких застосовували лише стандартну терапію (подвійна антитромбоцитарна терапія, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, β -адреноблокатори, статини).

У ході дослідження всім пацієнтам проведені ехокардіографія з оцінюванням об'ємних показників та ФВ ЛШ за Simpson, ВЕМ, лабораторні тести (загальний аналіз крові, глюкоза, креатинін, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатаміно-трансфераза (АСТ), креатинфосфокіназа (КФК)). Такі ж обстеження проведено в динаміці після завершення інфузій КПАК та через 5–6 тиж від моменту залучення в дослідження. На повторних візитах, крім вищезазначених досліджень, проводили ВЕМ. При залученні в обстеження пацієнти обох груп не відрізнялися за основними клініко-функціональними показниками (табл. 1).

У дослідженні переважали пацієнти з ГІМ з елевацією сегмента ST: у 1-й групі – 93 %, у 2-й групі – 90 %. Локалізацію ІМ по передній стінці відзначено у 63 % пацієнтів 1-ї групи і у 63 % пацієнтів 2-ї групи. Реваскуляризацію міокарда в повному обсязі виконано у 90 % хворих 1-ї групи та у 93 % – 2-ї групи. Односудинне ураження коронарних судин встановлено у 27 % пацієнтів 1-ї групи та у 30 % – 2-ї групи. Стенози двох судин були зафіксовані у 50 % пацієнтів 1-ї групи та у 47 % – 2-ї групи. Багатосудинне ураження коронарного русла зареєстровано у 23 % пацієнтів в обох групах. Гіпертонічна хвороба була супутньою у 90 % пацієнтів 1-ї групи та у 93 % – 2-ї групи. ІМ виник на тлі цукрового діабету в 30 % пацієнтів 1-ї групи та у 27 % – 2-ї групи. Шлуночкову екстрасистолію в 1-й групі спостерігали у 30 % пацієнтів, у 2-й групі – у 27 %. СН зі зниженою ФВ розвинулася у 33 % пацієнтів 1-ї групи та у 27 % – 2-ї групи (див. табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, залучених у дослідження

Показник	1-ша група (n=30)	2-га група (n=30)
ГІМ з елевацією сегмента ST	28 (93 %)	27 (90 %)
ГІМ без елевації сегмента ST	2 (7 %)	3 (10 %)
ГІМ передньої локалізації	19 (63 %)	19 (63 %)
ГІМ задньої локалізації	11 (27 %)	11 (27 %)
Повна реваскуляризація	27 (90 %)	28 (93 %)
Неповна реваскуляризація	3 (10 %)	2 (7 %)
Кількість стенозованих судин		
Одна	8 (27 %)	9 (30 %)
Дві	15 (50 %)	14 (47 %)
Більше двох	7 (23 %)	7 (23 %)
Цукровий діабет	9 (30 %)	8 (27 %)
Гіпертонічна хвороба	27 (90 %)	28 (93 %)
Шлуночкова екстрасистолія	9 (30 %)	8 (27 %)
СН зі зниженою ФВ	10 (33 %)	8 (27 %)
СН зі збереженою ФВ	20 (67 %)	22 (73 %)

Різниця показників між групами статистично не значуща ($p > 0,05$).

Значення нормального розподілу були виражені як середнє та квадратичне відхилення ($M \pm \delta$), а значення з асиметричним розподілом були виражені як медіана і квартилі (верхній квартиль, нижній квартиль). Порівняння показників у групах пацієнтів проводили за допомогою непараметричного точного критерію Фішера або критерію Манна – Уїтні для порівняння двох груп та критерію Краскела – Уолліса. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Статистичний аналіз виконували за допомогою програмного пакета SPSS Statistics 23.0 (SPSS Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Протягом спостереження клінічний перебіг післяінфарктного періоду був стабільний у пацієнтів обох груп: не відзначено розвитку рецидивів або повторних ІМ, клінічних ознак тромбозу стентів, наявного прогресування явищ СН або відновлення/прогресування стенокардії. Необхідності в термінових заходах у пацієнтів з неповною реваскуляризацією не виникало.

При аналізі лабораторних даних встановлено, що показники клінічного аналізу крові (гемоглобін,

Таблиця 2

Динаміка показників лабораторних досліджень у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда¹ (M±δ)

Показник	1-ша група (n=30)			2-га група (n=30)		
	1-ше дослідження	2-ге дослідження	3-тє дослідження	1-ше дослідження	2-ге дослідження	3-тє дослідження
Гемоглобін, г/л	147,0±13,0	143,6±10,8	145,7±21,5	146,8±16,6	144,5±16,1	145,8±13,2
ШОЕ, мм/год	9,9±7,4	9,2±6,1	8,0±4,5	9,6±13,9	9,2±10,0	8,8±9,1
Лейкоцити, ·10 ⁹ /л	10,1±2,9	9,1±2,1	7,9±1,6	10,6±3,3	9,9±2,3	7,3±1,9
Глюкоза, ммоль/л	8,9±4,0	6,1±2,8*	5,7±1,4*	8,7±3,6	7,2±3,3*	6,4±2,1**
Креатинін, ммоль/л	124,0±20,1	123,5±26,5	103,6±18,1*	121,2±18,1	126,7±22,8*	124,8±17,4#
АЛТ, од/л	89,9±22,8	34,7±12,7*	26,0±9,2*	87,5±20,1	37,3±21,2*	32,8±14,4**
АСТ, од/л	95,8±27,7	37,6±21,7*	24,1±7,26*	88,6±13,8	45,3±49,9*	38,3±8,6**
КФК, од/л	374,6±77,2	184,8±68,6*	85,1±35,2*	367,6±22,6	180,9±88,3*	83,9±27,2*

¹ 1-ше дослідження проведено на 3-тю–7-му добу ІМ, 2-ге дослідження – на 15–18-ту добу спостереження, 3-тє дослідження – через 5–6 тиж після залучення в дослідження. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими при 1-му дослідженні в межах однієї групи (p<0,05). # – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих 1-ї групи при 3-му дослідженні (p<0,05).

ШОЕ, лейкоцити) статистично значуще не відрізнялися при порівнянні в динаміці та при порівнянні між групами. Зміни були статистично значущі для таких показників: глюкоза крові, креатинін, АСТ, АЛТ, КФК на 15–18-ту добу дослідження та через 5–6 тижнів спостереження (табл. 2).

Безумовно, становлять інтерес результати досліджень, присвячених впливу карнітину на метаболізм глюкози. Показано, що його введення хворим на цукровий діабет забезпечує підвищення чутливості до інсуліну, відповідно, знижуючи

резистентність до нього [22]. У нашому дослідженні при вивченні динаміки рівня глюкози в сироватці крові на початку спостереження між групами не виявлено статистично значущих відмінностей. У пацієнтів 1-ї групи при першому дослідженні цей показник становив (8,9±4,0) ммоль/л, а у хворих 2-ї групи – (8,7±3,6) ммоль/л (p>0,5). До другого дослідження рівень глюкози в пацієнтів 1-ї групи знизився до референтних значень ((6,1±2,8) ммоль/л; p<0,05), тоді як у пацієнтів 2-ї групи рівень глюкози знизився до

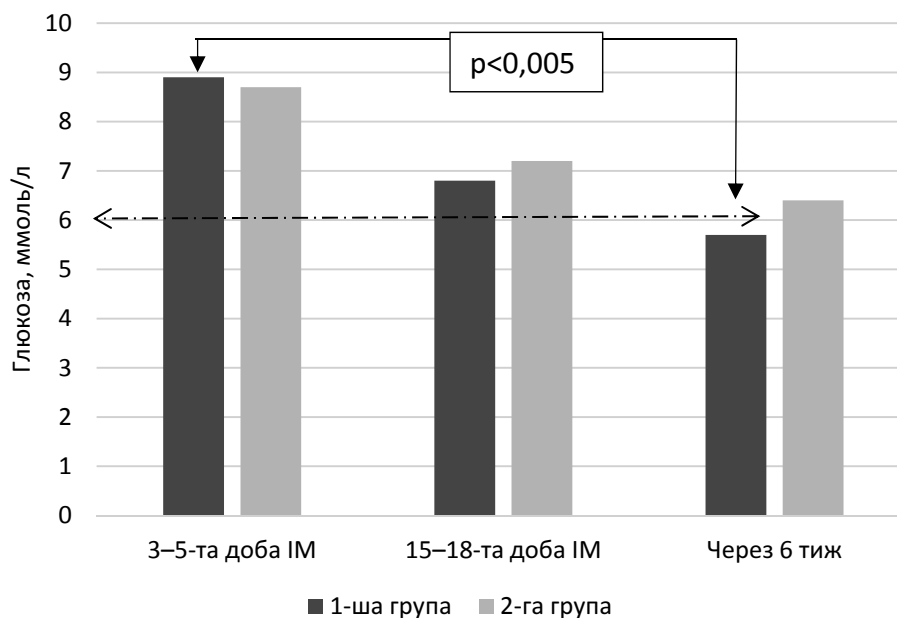


Рис. 1. Динаміка концентрації глюкози крові в обстежених пацієнтів з інфарктом міокарда.

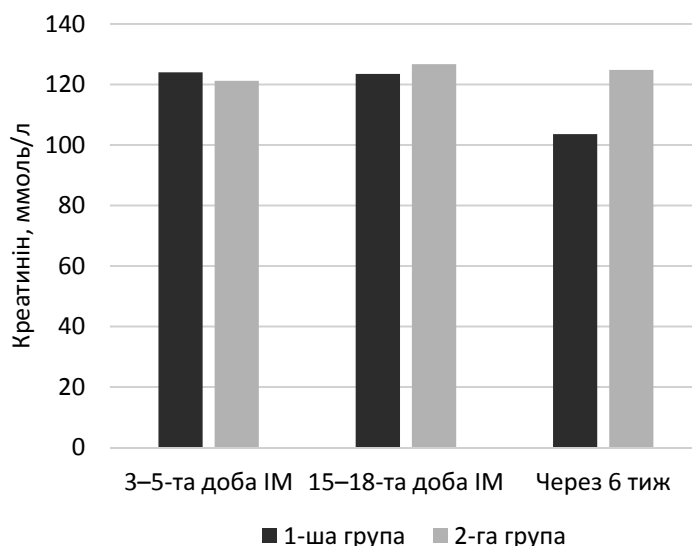


Рис. 2. Динаміка показників концентрації креатиніну в обстежених пацієнтів з інфарктом міокарда.

($7,2 \pm 3,3$) ммоль/л і так і не наблизився до референтного діапазону ($p < 0,05$; рис. 1). Таким чином, можна зробити висновок, що КПАК має позитивний вплив на вуглеводний обмін та сприяє зниженню рівня глюкози натще.

Через 6 тиж у хворих 1-ї групи рівень глюкози зберігався в межах референтного діапазону ($(5,7 \pm 1,4)$ ммоль/л), а у хворих 2-ї групи цей показник так і не відновився ($(6,4 \pm 2,1)$ ммоль/л; $p < 0,005$).

При вивченні нами динаміки показника креатиніну виявлені більш виражені зміни до 5-6-го тижня спостереження у пацієнтів 1-ї групи. Порівняно з першим дослідженням до третього дослідження рівень креатиніну статистично значуще знизився (з $(124,0 \pm 20,1)$ до $(103,6 \pm 18,1)$

ммоль/л; $p < 0,005$). Рівень креатиніну в пацієнтів 2-ї групи становив $(121,2 \pm 18,1)$ і $(124,8 \pm 17,4)$ ммоль/л при першому і третьому дослідженні відповідно ($p = 0,245$) (рис. 2).

До 5-6-го тижня дослідження різниця щодо рівня креатиніну між групами стала статистично значущою ($p < 0,005$). Пацієнти обох груп перенесли ПКВ (ad hoc) та рентгеноконтрастне навантаження у зв'язку з цим. Позитивна тенденція в зниженні концентрації креатиніну у хворих 1-ї групи змушує замислитися про можливий додатковий нефропротекторний ефект препарату в комплексній терапії контраст-індукованої нефропатії. Це питання вимагає глибшого вивчення, оскільки оцінювання гломерулярної функції нирок у пацієнтів, що перенесли ПКВ, потребує роз-

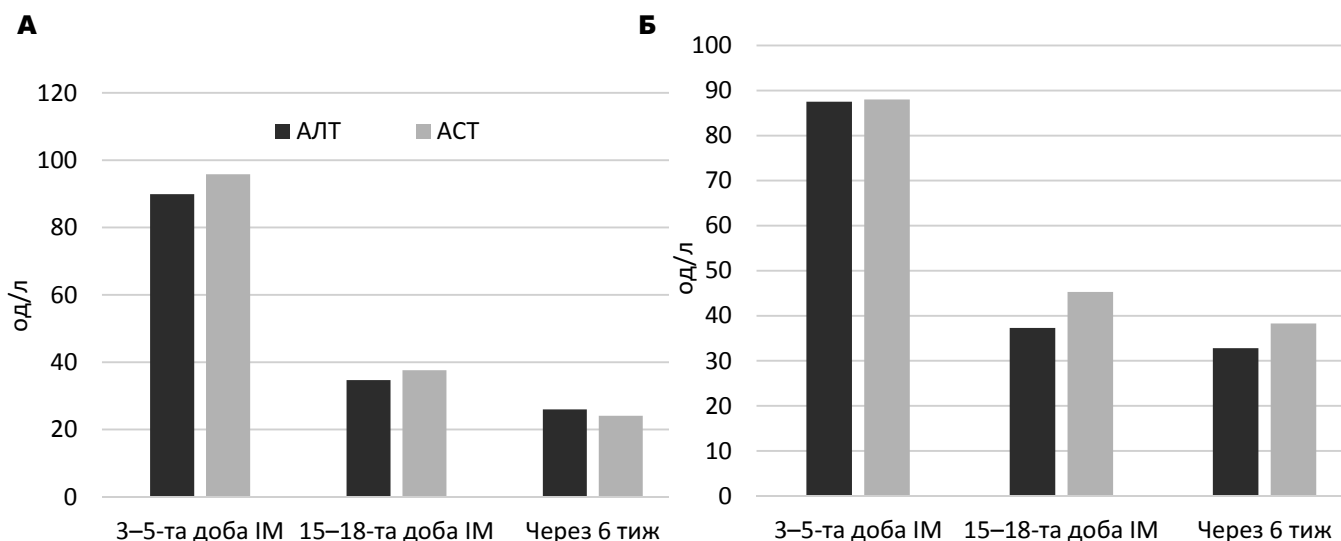


Рис. 3. Динаміка показників трансаміназ в обстежених пацієнтів з інфарктом міокарда 1-ї (А) і 2-ї (Б) групи.

Таблиця 3

Динаміка показників скоротливої функції лівого шлуночка та фізичної толерантності за даними ехокардіографії та велоергометрії в обстежених пацієнтів з інфарктом міокарда ($M \pm \delta$)

Показник	1-ша група (n=30)		2-га група (n=30)	
	2-ге дослідження	3-тє дослідження	2-ге дослідження	3-тє дослідження
ППН, Вт	77,5±18,9	107,5±30,9*	77,1±18,9	99,4±24,9**
ΔПД/А	2,8±1,8	2,1±0,6*	2,4±2,2	2,3±1,4
ФВ, %	48,9±5,9	51,9±5,0*	48,1±9,2	45,6±6,2**
КДО, мл	137,2±30,9	131,8±29,8*	135,4±28,1	131,7±27,6*
КСО, мл	69,9±21,3	64,0±18,6	70,6±22,6	69,5±22,6**

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими при 2-му обстеженні в межах однієї групи ($p < 0,05$). # – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих 1-ї групи при 3-му дослідженні ($p < 0,05$). ППН – порогова потужність навантаження; ΔПД/А – відношення різниці подвійного добутку до виконаної роботи у відповідь на субмаксимальне фізичне навантаження; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; КСО – кінцевосистолічний об'єм.

рахунку швидкості клубочкової фільтрації та не може базуватися лише на основі концентрації креатиніну.

Накопичення вільних жирних кислот у гепатоцитах може призводити до набухання мітохондрій, підвищеної схильності до їх руйнування та посилення мембранної проникності, що своєю чергою, може стати причиною підвищення активності амінотрансфераз. Аналіз динаміки трансаміназ показав, що в 1-й групі швидкість зниження АЛТ, АСТ виявилася вищою (рис. 3). Враховуючи, що в період спостереження в обох групах пацієнти продовжували приймати високоінтенсивні дози статинів, відмінності в рівнях ферментів та КФК можна віднести за рахунок додаткового призначення КПАК.

Рівні АЛТ і АСТ при другому та третьому дослідженні у пацієнтів як 1-ї, так і 2-ї групи статистично значуще відрізнялися від таких при першому дослідженні ($p < 0,005$; див. табл. 2). При другому та третьому дослідженні критерій значущості різниці рівнів АСТ між групами становив $p = 0,0085$ та $p = 0,0097$, АЛТ – $p = 0,0058$ та $p = 0,0094$ відповідно. Така позитивна динаміка печінкових трансаміназ у пацієнтів 1-ї групи може свідчити про гепатопротективний ефект КПАК.

Результати кількох досліджень припускають, що будь-яке підвищення рівня КФК пов'язано з погіршеним віддаленим прогнозом виживання і що спостерігається пряма залежність між величиною некрозу міокарда та смертністю. У клінічному дослідженні Y. Xue та співавтори (2007) вивчали додаткові переваги при застосуванні левокарнітину в пацієнтів з ІМ без підйому сегмента ST після ПКВ. 96 пацієнтів були рандомізовані на дві групи: основна – пацієнтам додатково призначали левокарнітин (внутрішньовенні інфузії по

5 г у 1-шу добу, потім по 10 г 3 дні), друга – контрольна. Рівні МВ-фракції КФК через 12 та 24 год після ПКВ були статистично значуще нижчими в основній групі порівняно з контрольною. Також в основній групі відзначали нижчий рівень тропоніну через 8 год після ПКВ. Терапія левокарнітином незалежно асоціювалася з низьким рівнем МВ-фракції КФК ($r = 0,596$; $p < 0,001$) та тропоніну ($r = 0,633$; $p < 0,001$). Ці кореляції вказують на те, що терапія левокарнітином обмежує зону реперфузійного пошкодження міокарда в пацієнтів з ІМ, які перенесли ПКВ [19].

Вивчення динаміки показника КФК у нашому дослідженні виявило прогностично сприятливе та статистично значуще ($p < 0,005$) зниження її рівня на 15–18-ту добу ІМ у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп з подальшим статистично значущим ($p < 0,005$) зниженням в обох групах (відповідно до $(85,1 \pm 35,2)$ од/л в 1-й групі та до $(83,9 \pm 27,2)$ од/л до 5–6-го тижня дослідження (див. табл. 2). Статистично значущої різниці щодо рівня КФК між групами не виявлено.

Дані про стан коронарного резерву, скоротливу функцію ЛШ та внутрішньосерцеву гемодинаміку в пацієнтів обох груп, що отримані неінвазивними методами (ВЕМ та ехокардіографія) та виконані через 2 тиж від розвитку ІМ, в 1-ї і 2-ї групах статистично значуще не відрізнялися (табл. 3). ВЕМ-пробу проводили на 15–18-ту добу дослідження, для її інтерпретації ми використовували загальноприйняті критерії припинення (Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2000). Причини припинення ВЕМ-проби в обох групах статистично значуще не відрізнялися.

Середнє значення ППН у пацієнтів 1-ї групи було статистично значуще вищим ($p < 0,05$), ніж у хворих 2-ї групи (див. табл. 3). Виявлено, що при-

ріст ППН за 6 тиж спостереження у пацієнтів 1-ї групи становив 39 % ($p < 0,05$), у пацієнтів 2-ї групи – 29 %. До 5-6-го тижня у пацієнтів 1-ї групи показник Δ ПД/А у відповідь на субмаксимальне фізичне навантаження (номограма Шепарда) статистично значуще знизився ($p < 0,05$), тоді як у пацієнтів 2-ї групи зниження було статистично незначущим ($p = 0,145$). Між групами до третього дослідження показник Δ ПД/А статистично значуще не відрізнявся. Таким чином, толерантність до фізичного навантаження у 1-й групі через 5–6 тижнів стала вищою, ніж при першому дослідженні, що можна розцінити як сприятливу клінічну ознаку.

Незважаючи на зменшення за останні 10 років кількості шлуночкових аритмій, які розвиваються протягом перших двох діб ГІМ, що пояснюється впровадженням у клінічну практику ранньої реваскуляризації міокарда, деякі дослідження вказують на наявність шлуночкової тахікардії або фібриляції шлуночків у 5 % хворих у гострій фазі. При цьому встановлено збільшення ризику їх розвитку у випадках, коли перед ГІМ уже була наявна систолічна дисфункція та/або вогнищевий фіброз міокарда ЛШ [7]. Важливо відзначити, що наші попередні уявлення про роль антиаритмічних препаратів у лікуванні шлуночкових аритмій при ГІМ у теперішній час підлягають перегляду. Це пов'язано з найбільш яскравим уявленням складної етапності патогенезу та того, що ефективність і безпека антиаритмічних препаратів багато в чому залежать від вираженості електрофізіологічної гетерогенності різних ділянок міокарда, що є наслідком його ішемії та некрозу. У 2006 р. G. Eбу та співавтори припустили, що аргінін може мати антиаритмічні властивості, що обумовлені його характерними ознаками попередника NO та здатністю відновлювати синусовий ритм [15]. Ендогенна продукція аргініну й таурину може знижуватися при старінні, порушуючи серцевий ритм, тому ці «умовно незамінні» поживні речовини стають «незамінними» і можуть застосовуватися для профілактики захворюваності та смертності. G. Eбу зробив висновок, що аргінін попереджує аритмії шляхом стабілізації NO синусового вузла і таким чином, аритмії, що не мають органічної причини у здорових людей, є ознаками дефіциту таурину та аргініну [15].

У нашому дослідженні нам вдалося прослідкувати динаміку шлуночкових аритмій в обох групах. На початок дослідження за допомогою щоденного електрокардіографічного дослідження в 1-й групі було зафіксовано 9 (30 %) пацієнтів зі шлуночковою аритмією, у 2-й групі – 8 (27 %). До кінця дослідження ми зареєстрували статистично значущі відмінності між групами. У 1-й групі у

1 (3 %) пацієнта продовжували реєструвати шлуночкову аритмію, а в 2-й групі таких пацієнтів було 6 (20 %). Вірогідно, усування дефіциту аргініну за допомогою КПАК впливає на електрофізіологічний баланс, тим самим запобігаючи розвитку шлуночкових аритмій.

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки протягом періоду спостереження між групами мали різні тенденції. Так, у пацієнтів 1-й групи до другого дослідження ФВ ЛШ статистично незначучо збільшилася до ($51,9 \pm 5,0$) % порівняно з показником при першому дослідженні ($48,9 \pm 5,9$) %, а в пацієнтів 2-ї групи ФВ до другого дослідження знизилася до ($45,6 \pm 6,2$) % порівняно з показником при першому дослідженні ($48,1 \pm 9,2$) %. Відомо, що збільшення КСО є важливим предиктором виживання після ГІМ [20]. У пацієнтів 1-ї групи до 5–6-го тижня зафіксовано зниження КСО до ($64,0 \pm 18,6$) мл порівняно з попереднім дослідженням ($69,9 \pm 21,3$) мл ($p = 0,192$), в той час як у хворих 2-ї групи цей показник фактично залишився без змін. До кінця дослідження різниця цього показника між групами була статистично значущою ($p < 0,05$). На тлі ішемії під час ГІМ відбувається швидке виснаження депо карнітину. Сприятлива дія левокарнітину обумовлена обмеженням зони ІМ, швидшим відновленням функції міокарда в післяішемічний період та зменшенням ступеня вираження ремоделювання ЛШ після ГІМ [20]. Необхідно відзначити, що в дослідженні CEDIM 2 прийом левокарнітину продовжувався протягом півріччя та було переконливо продемонстровано, що сприятливий ефект левокарнітину спостерігали в найбільш ранні терміни лікування ГІМ. Таким чином, можна припустити, що призначення левокарнітину особливо ефективно в перший тиждень після розвитку переднього ГІМ. Ці результати та дані вищенаведених результатів досліджень, проведених у світі, дають підстави говорити про кардіопротективний ефект КПАК.

Отримані дані свідчать про добру переносність КПАК протягом 6 тиж після ІМ та відсутність побічної дії. За час спостереження в жодного пацієнта не виникло погіршення стану у вигляді коронарної події або клінічних чи гемодинамічних виявів. Закономірно не виявлено впливу КПАК на показники загального аналізу крові. Що стосується рівнів глюкози, креатиніну, АСТ, АЛТ, то в пацієнтів дослідної групи виявлено позитивну динаміку, що, ймовірно, обумовлено відновленням чутливості до інсуліну, нефропротекцією за рахунок додаткової рідини після рентгенконтрастного навантаження та певними протективними ефектами при застосуванні високих доз статинів. Ці результати лежать в основі поліпшення толерантності до фізичного навантаження та відновлення скоротливої функції міокарда в динаміці.

Відновлення коронарного кровообігу, запобігання тромбоутворенню, стримування прогресування атеросклерозу, вплив на процеси післяінфарктного ремоделювання і запобігання розвитку СН – це базис терапії, що застосовується в лікуванні пацієнтів, які перенесли ГІМ. Утім добре відомо, що основою ішемії міокарда внаслідок тромбозу коронарної артерії є каскад складних біохімічних реакцій, що призводить до порушення енергозабезпечення кардіоміоцита з подальшими необерненими наслідками. Тому наявність субстрату для відновлення енергозабезпечення вкрай важлива.

На тлі ішемії під час ГІМ відбувається швидке виснаження депо карнітину. Багато дослідників вважає, що кардіопротекція є невід'ємною складовою адекватної терапії пацієнта з ГІМ, що продемонстровано в рандомізованих дослідженнях. Зокрема, у 2011 р. стали відомі результати багаточентрового, подвійного сліпого, плацебоконтрольованого клінічного рандомізованого дослідження CEDIM 2 (2330 учасників з гострим переднім ІМ). Основною комбінованою кінцевою точкою була частота розвитку СН або летального випадку протягом 6 міс. Додатковою кінцевою точкою була смертність протягом 5 днів. Протягом 6 міс спостереження частота основної кінцевої точки в групах левокарнітину та плацебо статистично значуще не відрізнялася (9,2 проти 10,5 % відповідно; $p=0,27$). У пацієнтів, що приймали левокарнітин, спостерігалось зниження ранньої смертності (відношення ризиків (ВР) 0,61; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,37–0,98; $p=0,041$). G. Tarantini та співавтори довели, що терапія левокарнітином у пацієнтів з переднім ІМ має протективну дію щодо ремоделювання ЛШ [20].

J. James та співавтори у 2013 р. у метааналізі показали, що застосування левокарнітину в складі терапії пацієнтів, які перенесли ІМ, порівняно з плацебо асоціювалося зі зниженням на 27 % смертності від всіх причин (ВР 0,73; 95 % ДІ 0,54–0,99; ВР 0,78; 95 % ДІ 0,60–1,00; $p>0,05$), статистично значуще зниженням кількості шлуночкових аритмій на 65 % (ВР 0,35; 95 % ДІ 0,21–0,58; $p<0,0001$) та

на 40 % зниженням кількості нападів стенокардії (ВР 0,60; 95 % ДІ 0,50–0,72; $p<0,00001$). Різниця між групами левокарнітину та контролю щодо частоти випадків розвитку СН не досягла рівня статистичної значущості (ВР 0,85; 95 % ДІ 0,67–1,09; $p=0,21$), як і різниця щодо частоти повторних ІМ (ВР 0,78; 95 % ДІ 0,41–1,48; $p=0,45$) [11].

Сприятлива дія левокарнітину обумовлена обмеженням зони ІМ, швидшим відновленням функції міокарда в післяішемічний період та зменшенням ступеня вираження ремоделювання ЛШ після ГІМ [18]. Необхідно відзначити, що в дослідженні CEDIM 2, в якому вивчали застосування левокарнітину протягом 6 міс, було переконливо продемонстровано сприятливий ефект левокарнітину в найбільш ранні терміни лікування ГІМ. Короткотривалий курс призначення комбінованого препарату в цьому дослідженні підтверджує дані щодо ефективності левокарнітину, особливо в перший тиждень після розвитку переднього ГІМ.

Отримані нами дані та вищенаведені результати зарубіжних досліджень дають підстави для висновку про кардіопротективний ефект КПАК [20].

ВИСНОВКИ

1. З огляду на те, що під час гострого інфаркту міокарда відбувається виснаження депо карнітину та аргініну, їх дефіцит передбачає можливість застосування комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину у складі комбінованої терапії пацієнтів з гострим інфарктом міокарда.

2. Застосування комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину в перші 3–15 діб гострого інфаркту міокарда при спостереженні протягом 6 тижнів засвідчило його кардіопротективні, нефропротективні та гепатопротективні властивості.

3. Позитивна динаміка рівня глюкози крові та значущі відмінності між групами свідчать про сприятливий вплив комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину на вуглеводний обмін.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – І.М., В.Ш., Н.Т., збір матеріалу – Н.Т., О.В., Л.Т., огляд літератури, написання статті, статистичне опрацювання даних – І.М., Н.Т., О.В., Л.Т., редактування статті – І.М., В.Ш.

Література

1. Кузин В.М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике) // Рос. мед. журн. – 2003. – № 10. – С. 609–611.
2. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing) // JACC. – 1997. – Vol. 30. – P. 260–315. doi 10.1161/01.cir.96.1.345.
3. Amrani M., Gray C.C., Smolenski R.T. et al. The effect of L-arginine on myocardial recovery after cardioplegic arrest and ischemia under moderate and deep hypothermia // Circulation. – 1997. – Vol. 96 (Suppl. 9). – P. 274–279.
4. Baudouin S.V., Bath P., Martin J.F. et al. L-arginine infusion has no effect on systemic haemodynamics in normal volunteers, or systemic and pulmonary haemodynamics in patients with elevated pulmonary vascular resistance // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1993. – Vol. 36. – P. 45–49. doi: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb05890.x.
5. Bode-Boger S.M., Boger R.H., Creutzig A. et al. L-arginine infusion decreases peripheral arterial resistance and inhibits platelet aggregation in healthy subjects // Clin. Sci. – 1994. – Vol. 87. – P. 303–310. doi: 10.1042/cs0870303.
6. Boger R.H., Mugge A., Bode-Boger S.M. et al. Differential systemic and pulmonary hemodynamic effects of L-arginine in patients with coronary artery disease or primary pulmonary hypertension // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 1996. – Vol. 34. – P. 323–328.
7. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA and EAPCI task force // Europace. – 2014. – Vol. 16. – P. 1655–1673. doi: 10.1093/europace/euu208.
8. Ceremuzynski L., Chamiec T., Herbaczynska-Cedro K. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 80. – P. 331–333. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00354-8.
9. Clarkson P., Adams M.R., Powe A.J. et al. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 97. – P. 1989–1994. doi: 10.1175/jci118632.
10. Creager M.A., Gallagher S.J., Girerd X.J. et al. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans // J. Clin. Invest. – 1992. – Vol. 90. – P. 1248–1253. doi: 10.1172/jci115987.
11. DiNicolantonio J.J., Lavie C.J., Fares H. et al. Carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis // Mayo Clin Proc. – 2013. – Vol. 88 (6). – P. 544–551. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.02.007.
12. Drexler H., Fischell T.A., Pinto F.J. et al. Effect of L-arginine on coronary endothelial function in cardiac transplant recipients: Relation to vessel wall morphology // Circulation. – 1993. – Vol. 89. – P. 1615–1623.
13. Drexler H., Zeiher A.M., Meinzer K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine // Lancet. – 1991. – Vol. 338. – P. 1546–1550. doi: 10.1161/01.cir.89.4.1615.
14. Drosatos K., Schulze P.C. Cardiac lipotoxicity: molecular pathways and therapeutic implications // Curr. Heart Fail. Rep. – 2013. – Vol. 10 (2). – P. 109–121. doi: 10.1007/s11897-013-0133-0.
15. Eby G., Halcomb W.W. Elimination of cardiac arrhythmias using oral taurine with L-arginine with case histories: Hypothesis for nitric oxide stabilization of the sinus node // Med. Hypotheses. – 2006. – Vol. 67 (5). – P. 1200–1204. doi: 10.1016/j.mehy.2006.04.055.
16. Lee R., Nitta T., Schmid R.A. et al. Retrograde infusion of lidocaine or L-arginine before reperfusion reduces myocardial infarct size // Ann. Thorac. Surg. – 1998. – Vol. 65. – P. 1353–1359. doi: 10.1016/s0003-4975(98)000186-6.
17. Lerman A., Burnett J.C., Higano S.T. et al. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 2123–2128. doi: 10.1161/01.cir.97.21.2123.
18. Mizuno T., Watanabe M., Sakamoto T., Sunamori M. L-arginine, a nitric oxide precursor, attenuates ischemia-reperfusion injury by inhibiting inositol-1,4,5-triphosphate // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1998. – Vol. 115. – P. 931–936. doi: 10.1016/s0022-5223(98)70376-9.
19. Stone G.W., Mehran R., Dangas G. et al. Differential Impact on Survival of Electrocardiographic Q-Wave Versus Enzymatic Myocardial Infarction After Percutaneous Intervention: a device-specific analysis of 7147 patients // Circulation. – 2011. – Vol. 104 (6). – P. 642–647. doi: 10.1161/hc3101.093902.
20. Tarantini G., Scrutinio D., Bruzzi P. et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction // Cardiology. – 2011. – Vol. 106 (4). – P. 77–84. doi: 10.1159/000093131.
21. Wallace A.W., Ratcliffe M.B., Galindez D., Kong J.S. L-Arginine Infusion Dilates Coronary Vasculature in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery // Anesthesiology. – 1999. – Vol. 90, N6. – P. 1577–1586. doi: 10.1097/00000542-199906000-00013.
22. Xu Y., Jiang W., Chen G. et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis // Adv. Clin. Exp. Med. – 2017. – Vol. 26 (2). – P. 333–338. doi: 10.17219/acem/61609.

Эффективность комбинированного препарата L-аргинина и L-карнитина в терапии пациентов с острым инфарктом миокарда

В.А. Шумаков, Н.М. Терещенко, О.В. Волошина, Л.П. Терешкевич, И.Э. Малиновская

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель работы – оценить эффективность комбинированного препарата L-аргинина и L-карнитина (КПАК) как дополнения к стандартной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материалы и методы. В исследование включили 60 больных в возрасте в среднем (48,9±19,2) года с верифицированным диагнозом ОИМ, после перкутанного коронарного вмешательства. Срок наблюдения – 6 нед. Пациенты были рандомизированы на две группы. В 1-ю группу вошло 30 больных, которые, помимо стандартной терапии, получали КПАК (Тиворель, Юрия-Фарм, Украина) в виде внутривенной инфузии 100 мл 1 раз в сутки, начиная с 3–7-х суток ОИМ в течение 10 суток. Во 2-ю группу вошли 30 пациентов, у которых применяли только стандартную терапию (двойная антитромбоцитарная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, статины). Всем пациентам проводили эхокардиографию с оценкой объемных показателей и фракции выброса по Simpson, велоэргометрию, лабораторные тесты.

Результаты и обсуждение. Дополнительное назначение КПАК к стандартной терапии обусловило снижение уровня глюкозы до референтных значений (6,1±2,8) ммоль/л по сравнению с (7,2±3,3) ммоль/л (p<0,05) у пациентов 2-й группы, в которой уровень глюкозы так и не приблизился к референтному диапазону. Уровень креатинина у больных 1-й группы во время третьего исследования статистически значимо (p<0,005) снизился по сравнению с первым исследованием (с (124,0±20,1) до (103,6±18,1) ммоль/л). У пациентов 2-й группы этот показатель составил (121,2±18,1) и (124,8±17,4) ммоль/л при первом и третьем исследовании соответственно. Среднее значение пороговой мощности нагрузки у пациентов 1-й группы достигло (107,5±30,9) Вт и было статистически значимо (p<0,05) выше по сравнению с таковым у больных 2-й группы ((99,4±2,4) 9) Вт). Отношение разницы двойного произведения выполненной работы (ДДП/А) в ответ на субмаксимальную физическую нагрузку в 1-й группе на 15–18-е сутки составило 2,8±1,8, а в группе контроля – 2,4±2,2. К 5-6-й неделе в 1-й группе показатель ДДП/А статистически значимо (p<0,05) снизился до 2,1±0,6 по сравнению с 2,3±1,4 во 2-й группе. Таким образом, толерантность к физической нагрузке у пациентов 1-й группы через 5–6 нед стала выше, чем при первом исследовании, можно расценить как благоприятный клинический признак. Показатели внутрисердечной гемодинамики в течение периода наблюдения между группами имели различные тенденции. Так, у пациентов 1-й группы во втором исследовании фракция выброса увеличилась до (51,9±5,0) % по сравнению с первым исследованием ((48,9±5,9) %; p=0,189), а у пациентов 2-й группы ко второму исследованию этот показатель снизился до (45,6±6,2) % по сравнению с первым ((48,1±9,2) %; p=0,201). У пациентов 1-й группы к 5–6-й неделе зафиксировано снижение конечносистолического объема до (64,0±18,6) мл по сравнению с предыдущим исследованием ((69,9±21,3) мл; p=0,192), тогда как у больных 2-й группы этот показатель остался фактически без изменений. К концу исследования различия этого показателя между группами были статистически значимы (p<0,05).

Выводы. Учитывая то, что во время ОИМ истощается депо карнитина и аргинина, их дефицит предусматривает возможность применения КПАК в составе комбинированной терапии у пациентов с ОИМ. Применение КПАК в первые 3–15 суток ОИМ при наблюдении в течение 6 нед продемонстрировало кардиопротекторный, нефропротекторный и гепатопротекторный эффекты препарата. Положительная динамика уровня глюкозы крови и значимые различия между группами свидетельствуют о позитивном влиянии КПАК на углеводный обмен.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, постинфарктный период, кардиореабилитация, L-аргинин, L-карнитин.

Treatment with L-carnitine and L-arginine complex therapy patients with acute myocardial infarction

V.O. Shumakov, N.M. Tereshchenko, O.V. Voloshina, L.P. Tereshkevych, I.E. Malinovska

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the effectiveness L-carnitine and L-arginine complex in addition to standard therapy for patients with acute myocardial infarction (AMI).

Materials and methods. The study included 60 patients whose average age was 48.9±19.2 years, with a verified diagnosis of AMI followed percutaneous coronary intervention. The observation period lasted 6 weeks. Patients were randomized into 2 groups. The first group included 30 patients, who received Tivorel (Yuria-Pharm, Ukraine) intravenous infusion of 100 ml once a day in addition to standard therapy, starting from 3–7 days of AMI for 10 days. The second group – 30 patients received only standard therapy (dual antiplatelet therapy, ACE inhibitors, β-blockers, statins). During the study, all patients underwent echocardiography with an assessment of volumetric parameters and ejection fraction (EF, Simpson), end diastolic volume, end systolic volume (ESV), bicycle ergometry, laboratory tests.

Results and discussion. An additional appointment l-carnitine & l-arginine complex leads to a decrease in glucose levels to reference levels 6.1 ± 2.8 mmol/l, in comparison with patients in the control group 7.2 ± 3.3 mmol/l ($p < 0.05$), where the glucose level did not approach the reference range. Creatinine in patients of 1st group compared with the first study was 124.0 ± 20.1 mmol/l, the creatinine level had a significant decrease 103.6 ± 18.1 mmol/l ($p < 0.005$). The creatinine level in patients of 2nd group was 121.2 ± 18.1 and 124.8 ± 17.4 mmol/l in the first and third studies, respectively ($p = 0.245$). The average value of the threshold load power in patients of 1st group reached the mark 107.5 ± 30.9 Wt ($p < 0.05$) compared with 2nd group 99.4 ± 24.9 Wt. The ratio of the difference of the double product to the work performed ($\Delta DP/A$) in response to submaximal physical activity in 1st group on the 15-18th day amounted to 2.8 ± 1.8 , and in 2nd group – 2.4 ± 2.2 . Up to 5–6 weeks in 1st group, the $\Delta DP/A$ indicator decreased 2.1 ± 0.6 ($p < 0.05$) compared with the $\Delta DP/A$ indicator of patients of 2nd group 2.3 ± 1.4 ($p = 0.145$). Thus, exercise tolerance in 1st group after 5–6 weeks became higher than during the first study, that can be regarded as a favorable clinical sign. Indices of intracardiac hemodynamics during the observation period between groups had different trends. So in patients from the 1st group the EF increased to 51.9 ± 5.0 % compared with the first study 48.9 ± 5.9 % ($p = 0.189$) before the second examination, and in patients of the 2nd group, EF to the second study decreased by 45.6 ± 6.2 % compared with the first 48.1 ± 9.2 % ($p = 0.21$). In patients of 1st group, up to 5–6 weeks, a decrease in ESV in 64.0 ± 18.6 ml was recorded compared with the previous study 69.9 ± 21.3 ml ($p = 0.192$), while in the 2nd group this indicator actually remained unchanged. By the end of the study, the difference in this indicator between groups was statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusions. Considering that depletion of carnitine and arginine depot during AMI, their deficiency implies the possibility using of l-carnitine and l-arginine complex as a part of combination therapy for patients with AMI. The use of l-carnitine and l-arginine complex on the first 3–15 days of AMI with observation during 6 weeks demonstrated its cardioprotective, nephroprotective and hepatoprotective properties. The positive dynamics of glucose levels and the significant differences between the groups indicate a favorable effect of l-carnitine and l-arginine complex for carbohydrate metabolism.

Key words: myocardial infarction, post-infarction period, cardiorehabilitation, L-arginine, L-carnitine.