

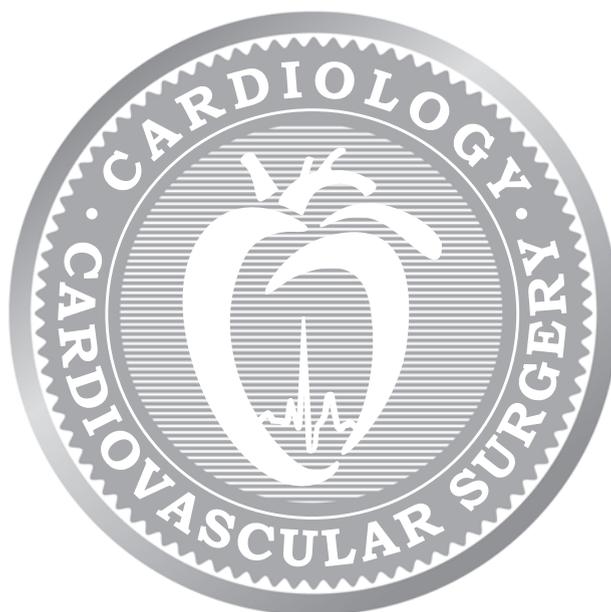
# КАРДИОЛОГИЯ

---

И

---

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ

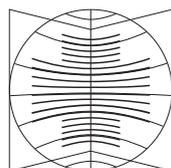


---

Н.Ю. СЕМИГОЛОВСКИЙ, Е.К. ВЕРЦИНСКИЙ, Б.А. АЗАНОВ, Е.В. ИВАНОВА

**Положительные инотропные свойства левокарнитина  
при синдроме малого выброса  
у больных острым инфарктом миокарда**

---



**МедиаСфера**

# Положительные инотропные свойства левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда

Д.м.н., проф. Н.Ю. СЕМИГОЛОВСКИЙ, Е.К. ВЕРЦИНСКИЙ, Б.А. АЗАНОВ, Е.В. ИВАНОВА

## Positive inotropic properties of levocarnitine in low ejection syndrome among patients with acute myocardial infarction

N.YU. SEMIGOLOVSKIY, E.K. VERTINSKIY, B.A. AZANOV, E.V. IVANOVA

ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА РФ, Санкт-Петербург

*Ключевые слова:* синдром малого выброса, острый инфаркт миокарда, левокарнитин.

*Key words:* acute myocardial infarction, low ejection syndrome, levocarnitine.

В 50-х годах прошлого века появились первые научные публикации, посвященные применению в медицине карнитина, а в 70-х были описаны первые заболевания, связанные с карнитиновой недостаточностью. В настоящее время интерес к этому веществу продолжает увеличиваться.

Известно, что карнитин — соединение, близкое к витаминам группы В. Биологической активностью обладает его L-изомер, или L-карнитин (левокарнитин), который частично образуется в организме и частично поступает с пищей. L-карнитин играет важную роль в выработке энергии в митохондриях. В условиях ишемии в митохондриях накапливается ацилкоэнзим А, баланс которого со свободным коэнзимом А поддерживается именно за счет работы так называемого карнитинового челнока [17], транспортирующего ацильные остатки жирных кислот. L-карнитин контролирует и скорость окисления длинноцепочечных жирных кислот, выступая в качестве специфического кофактора, облегчающего их перенос через внутреннюю мембрану митохондрий, и участвует в удалении их избытка из митохондрий, а затем и из цитоплазмы, предупреждая развитие цитотоксического эффекта [22, 24]. Удаляя из митохондрий избыток ацетильных групп, L-карнитин способствует образованию малонил-коэнзима А, который тормозит работу карнитинового челнока, тем самым в условиях ишемии снижает скорость бета-окисления жирных кислот.

Показано, что уровень L-карнитина в миокарде снижается при ишемической болезни сердца (ИБС), остром инфаркте миокарда (ОИМ) и сердечной недостаточности различного генеза [26—28, 30—32]. К настоящему времени, главным образом за рубежом, накоплен значительный опыт применения L-карнитина у пациентов с различными формами ИБС и кардиомиопатиями [1, 2, 14, 17, 21].

Положительный клинический эффект L-карнитина при стенокардии подтвержден в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, показавших достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке и времени до развития депрессии сегмента

ST на электрокардиограмме при проведении нагрузочных проб [6, 8—11, 15, 16, 19, 20, 34]. Подчеркивается, что антиангинальный и противоишемический эффект L-карнитина не связан с изменением артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений [7, 10, 19], а обусловлен, по-видимому, лишь улучшением метаболизма миокарда и сохранением запасов АТФ в период ишемии.

Немало исследований [3—5, 12, 18, 25, 29, 33] выполнено и по применению левокарнитина при остром коронарном синдроме. Так, А. Rebuzzi и соавт. [25] обнаружили, что введение L-карнитина в течение 8 ч после начала симптомов уменьшает распространенность ОИМ. В другом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании (101 пациент) [33] введение L-карнитина (2 г/сут) к 28-му дню от начала ОИМ обеспечивало достоверно меньшие уровни креатинфосфокиназы (КФК) и ее фракции МВ, чем на фоне приема плацебо. Ранее еще одно плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование CEDIM выявило возможность воздействия L-карнитина на процесс расширения левого желудочка (ЛЖ) сердца у 472 больных ОИМ передней локализации [18]. Плацебо или L-карнитин пациенты получали в течение 24 ч после появления боли в грудной клетке в дозе 9 г/сут внутривенно в первые 5 дней, а затем принимали внутрь в дозе 6 г/сут в течение 12 мес. Объем ЛЖ и объем выброса измерялись у пациентов при выписке из больницы, а также через 3, 6 и 12 мес после ОИМ. Исследование показало, что число случаев увеличения конечного систолического и конечного диастолического объемов в группе пациентов, принимавших L-карнитин, оказался существенно ниже, чем у больных, получавших плацебо. Летальность и частота развития СН составили 6% в группе больных, принимавших L-карнитин, и 9,6% в группе принимавших плацебо.

Особенно трудную задачу при лечении больных с острым коронарным синдромом в настоящее время представляет синдром малого выброса. При этом наблюдается дефицит доступных и безопасных препаратов положительного инотропного действия.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов по группам исследования

Параметр	Контроль (n=24)	Элькар (n=35)
Мужчины, %	66,6%	65,7%
Средний возраст, годы (диапазон)	64,2±2,0 (40–88)	66,1±2,9 (32–94)
Срок ОИМ, сут	1,5±0,2	1,5±0,2
Курение, %	54,2	57,1
Сахарный диабет, %	37,5	40
Артериальная гипертензия, %	58,3	60
Предшествующий ИМ, %	29,1	37,1*
Предшествующее стентирование коронарных артерий или АКШ, %	8,3	9
Стентирование в ходе исследования, %	8,3	9
АКШ в ходе исследования	—	—
Показания к АКШ при текущей коронарографии, %	70,8	77,1
ХОБЛ, %	16,6	17,1
Число факторов риска развития атеросклероза	3,9±1,1	4,3±1,3

Примечание. \* —  $p=0,05$ . ОИМ — острый инфаркт миокарда; ИМ — инфаркт миокарда; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Цель настоящего исследования — изучение в клинике инотропных свойств препарата левокарнитин (элькар раствор для инъекций 100 мг/мл, «ПИК-ФАРМА», Москва), используемого парентерально коротким курсом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

## Материал и методы

Пилотное клиническое исследование проведено у 35 больных ОИМ 1–2-суточной давности в возрасте 32–94 лет (средний возраст 66,1±2,9 года). Введение элькара раствора для инъекций 100 мг/мл («ПИК-ФАРМА», Москва) осуществляли им внутривенно 1 раз в сутки по 5–10 мл (500–1000 мг) в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида в первые 5 дней пребывания в стационаре.

Критерием включения являлось снижение  $\leq 40\%$  фракции выброса (ФВ), определенную в В-режиме по Simpson. Контрольную группу составили 24 больных, отвечающих критерию включения в исследование, в возрасте 40–88 лет (средний возраст 64,2±2,0 года), проходивших лечение по поводу ОИМ в том же отделении и не получавших средств метаболического действия. Изучали также частоту осложнений, летальность, динамику клинических и биохимических показателей (тропонин I, КФК, МВ-КФК). В динамике (на 1-е и 5–7-е сутки лечения) проводили оценку расчетных эхокардиографических показателей, включая ФВ ЛЖ. Ретроспективно оценивали и сроки пребывания больных в отделении кардиореанимации, как правило, хорошо коррелирующие с эффективностью проводимой терапии. Проведен также корреляционный анализ суммарной дозы препарата, полученной каждым пациентом, с повторно определенной на 5–7-е сутки заболевания ФВ ЛЖ.

## Результаты и обсуждение

Согласно данным, приведенным в табл. 1, сравниваемые группы обследованных больных в нашем исследовании были сопоставимы по половозрастным показателям, срокам ОИМ и его «повторности», частоте сопутствующей патологии, хирургических вмешательств на коронарных артериях и количеству факторов риска развития атеросклероза. У большинства пациентов обеих групп при

коронарографии выявлены показания к аортокоронарному шунтированию — 70,8 и 72,7% соответственно в контрольной группе и у больных основной группы.

Как показал анализ (табл. 2), средняя длительность пребывания больных в отделении реанимации у больных, получавших элькар, имела тенденцию к снижению по сравнению с контрольной, а ФВ ЛЖ у них ускоренно нарастала к 5–7-м суткам введения препарата по сравнению с таковой у пациентов контрольной группы — с 35,5±0,9 до 45,4±1,2% против 35,8±0,7 до 40,1±0,9% ( $p<0,05$ ). Выявлен дозозависимый эффект элькара — положительная достоверная корреляция суммарной дозы препарата, полученной каждым пациентом, с повторно определенной на 5–7-е сутки заболевания ФВ ЛЖ ( $r=0,67$ ;  $p<0,05$ ).

Что касается механизмов фармакологического защитного действия препарата, то по результатам исследования можно предположить наличие у него кардиопротективного мембраностабилизирующего свойства. Это проявлялось ускоренным снижением средней активности кардиоспецифических ферментов крови — МВ-КФК ( $p<0,05$ ) на 3–5-е сутки заболевания, а также общей КФК ( $p<0,05$ ) и тропонина I ( $p<0,01$ ).

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы. В результате обзора проведенных за рубежом исследований [1, 15] установлено, что применение карнитина у больных ИБС приводит к уменьшению выраженности депрессии сегмента ST на ЭКГ и нормализации конечного диастолического давления в ЛЖ. В рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование CEDIM [18] были включены 472 пациента, перенесших ОИМ или операцию аортокоронарного шунтирования. В острой стадии заболевания на протяжении 5 дней пациенты из группы вмешательства получали внутривенно сопоставимые с использованными нами дозы L-карнитина (9 мг/кг/сут), а в последующем — по 6 г/сут (перорально) на протяжении 12 мес. Более выраженный эффект в виде достоверного уменьшения степени дилатации ЛЖ и предупреждения ремоделирования миокарда отмечен в группе стандартной терапии с добавлением L-карнитина. В этой группе также уменьшались частота развития застойной сердечной недостаточности и частота летальных исходов от заболеваний сердечно-сосудистой системы.

**Таблица 2. Основные показатели в сравниваемых группах**

Показатель	Контроль (n=24)	Элькар (n=35)	p
ФВ ЛЖ, %:			
исходно	35,8±0,7	35,6±0,8	0,35
на 5—7-й день	40,1±0,9	45,6±1,3	<0,05
Активность КФК, ед/л:			
исходно	432,0±102,9	487,8±116,0	0,70
на 5—7-й день	227,1±76,5	152,1±51,4	<0,05
Активность МВ-КФК, ед/л:			
исходная	70,9±11,1	83,6±17,0	0,50
на 5—7-й день	29,8±3,9	19,22±3,3	<0,05
Тропонин I, нг/мл:			
исходно	11,47±3,65	10,32±2,94	0,66
на 5—7-й день	6,81±1,45	1,21±0,87	<0,01
Длительность пребывания в отделении реанимации, сут	5,8±0,9	4,9±0,8	0,18
Умерли	2 (8,3%)	1 (2,8%)	

*Примечание.* ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; КФК — креатинфосфокиназа; КМК-ФВ — фракция МВ креатинфосфокиназы.

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CEDIM 2 [33] с участием 2330 больных с ОИМ передней локализации внутривенное введение L-карнитина в дозе 9 г/сут достоверно снизило риск ранней смертности на 39%. В другом исследовании (160 пациентов после ОИМ) показано, что прием L-карнитина в течение года по сравнению с плацебо приводил к более выраженному снижению систолического АД, улучшению функции ЛЖ и уменьшению частоты приступов стенокардии [29]. Недавно проведенный мета-анализ [13] показал, что L-карнитин эффективен для вторичной профилактики у пациентов с ОИМ: на 22% снижает риск смерти от любых причин, на 40% снижает риск развития стенокардии и на 65% снижает риск возникновения желудочковых аритмий. В нашем распоряжении также имеется и лекарственная форма левокарнитина в виде отечественного раствора для приема внутрь (флаконы элькара по 100 мл содержат 300 мг левокарнитина в 1 мл), что делает возможным продолжение терапии и в амбулаторных условиях.

Авторы обзоров по левокарнитину [1, 15] рассматривают возможные механизмы защитного действия препарата и, в частности, обеспечение сохранности органелл и клеточных мембран; нормализацию энергопродукции; снижение концентрации свободных жирных кислот, являющихся субстратом для образования свободных радикалов; снижение под влиянием левокарнитина уровня лактата в миокарде в условиях физической нагрузки. Большое значение имеет предупреждение под влиянием препарата фатальных аритмий, спровоцированных ишемией миокарда и дисметаболическими нарушениями [21].

Во всех случаях при использовании нами инфузий элькара побочных явлений не зарегистрировано. Препарат не купировал и не провоцировал нарушения ритма сердца и проводимости. Его введение хорошо переносилось больными, включая пациентов с сахарным диабетом, что соответствует данным литературы [23]. Не случайно левокарнитин с успехом используют также при ожирении и в спортивной медицине. Он способствует снижению из-

быточной массы тела и уменьшению содержания жира в мускулатуре, повышает секрецию и ферментативную активность пищеварительных соков (желудочного и кишечного), улучшает усвоение пищи, отчего используется также при анорексии, гипотрофии и задержке роста у детей [2].

Показаниями к применению инъекционного Элькара у взрослых в настоящее время считаются также ишемический инсульт (в остром и восстановительном периодах), преходящее нарушение мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, травматические и токсические поражения головного мозга. Эффективность Элькара при добавлении к стандартной терапии острого нарушения мозгового кровообращения достоверно показана в отечественном пилотном исследовании, причем наиболее выраженное действие Элькара проявилось у больных с кардиоэмболическим вариантом инсульта [М.К. Бодыхов, Л.В. Стаховская и др. Оценка безопасности и эффективности препарата «Элькар» (левокарнитин) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе. Русский медицинский журнал. Неврология. Психиатрия. 2011; 9: 588—90].

Ранее нами опубликованы материалы по успешному применению элькара при синдроме малого сердечного выброса у больных с тромбоэмболией легочной артерии и пациентов с дилатационной кардиомиопатией [3].

## Выводы

Отечественный препарат элькар раствор для инъекций 100 мг/мл, являясь безопасным и доступным, оказывает положительное дозозависимое инотропное действие при введении больным с синдромом малого выброса в остром периоде инфаркта миокарда. Наличие лекарственной формы элькара для приема внутрь делает возможным лечение препаратом и на амбулаторном этапе. Целесообразно проведение дополнительных исследований для отработки доз и схем такого применения у кардиологических больных.

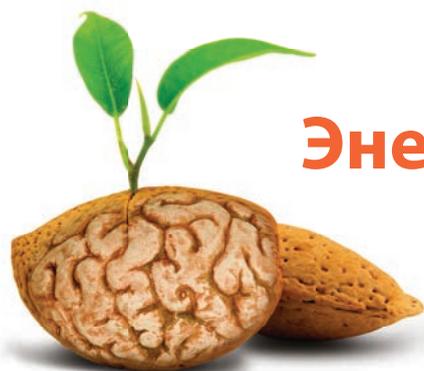
## ЛИТЕРАТУРА

1. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кардиология и сердечно-сосудистый хир 2012; 2: 58—65.
2. Леонтьева И.В., Сухоруков В.С. Значение метаболических нарушений в генезе кардиомиопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции. Вестник педиатр фармакол и нутрициол 2006; 2: 12—14.
3. Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А. и др. Первый клинический опыт применения инфузионного отечественного препарата левокарнитина при синдроме малого выброса у больных инфарктом миокарда, тромбозом легочной артерии и дилатационной кардиомиопатией. Съезд ассоциации анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада России, 6-й: Материалы. Эфферентная тер 2011; 3: 136—137.
4. Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А. и др. Опыт применения инфузионного отечественного препарата левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда. Бюл НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2012; 3: 69.
5. Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А., Сборщикова А.К. Положительные инотропные свойства инфузионного отечественного препарата левокарнитина у больных острым инфарктом миокарда. Международная научно-практическая конференция «Внезапная смерть: от оценки риска к профилактике», 8-я: Тезисы. Бюл Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова 2012; 2: 21—22 (приложение 2).
6. Arsenian M.A. Carnitine and its derivatives in cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis 1997; 40: 3: 265—286.
7. Bartels G.L., Remme W.J., Pillay M. et al. Effects of L-propionylcarnitine on ischemia-induced myocardial dysfunction in men with angina pectoris. Am J Cardiol 1994; 74: 2: 125—130.
8. Cacciatore L., Cerio R., Ciarimboli M. et al. The therapeutic effect of L-carnitine in patients with exercise-induced stable angina: a controlled study. Drugs Exp Clin Res 1991; 17: 4: 225—235.
9. Canale C., Terrachini V., Biagini A. et al. Bicycle ergometer and echocardiographic study in healthy subjects and patients with angina pectoris after administration of L-carnitine: Semiautomatic computerized analysis of M-mode tracings. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1988; 26: 4: 221—224.
10. Cherchi A. Effects of L-carnitine on exercise tolerance in chronic-stable angina: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled crossover study. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1985; 23: 10: 569—572.
11. Cherchi A., Lai C., Onnis E. et al. Propionylcarnitine in stable effort angina. Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4: 2: 581—586.
12. Davini P., Bigalli A., Lamanna F., Boem A. Controlled study on L-carnitine therapeutic efficacy in post infarction. Drug Exp Clin Res 1992; 18: 8: 355—365.
13. Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. L-Carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2013 Apr 15: 1—8
14. Ferrari R., Cocchini F., Di Lisa F. et al. The effect of L-carnitine on myocardial metabolism of patients with coronary artery disease. Olin Trials J 1984; 21: 40—58.
15. Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G. et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. Ann N Y Acad Sci 2004; 1033: 79—91.
16. Fujiwara M., Nakano T., Tamoto S. et al. Effect of L-carnitine in patients with ischemic hear disease. J Cardiol 1991; 21: 493—504.
17. Helton E., Darragh R., Francis P. et al. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy. Pediatrics 2001; 105: 1260—1270.
18. Illiceto S., Scutrinio D., Bruzzi P. et al. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine ecocardiografia digitalizzata infarto miocardico (CEDIM) Trial. JACC 1995; 26: 2: 380—387.
19. Kamikawa T., Suzuki Y., Kobayashi A. et al. Effect of L-carnitine on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. Jpn Heart J 1984; 25: 587—597.
20. Kobayashi A., Masamura Y., Yamazaki N. L-Carnitine treatment for chronic heart failure — experimental and clinical study. Jpn Cire J 1992; 56: 86—94.
21. Lango R., Smolenski R., Narkiewicz M. et al. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. Cardiovasc Res 2001; 51: 21—29.
22. Opie L.H. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. Am Heart J 1979; 97: 375—388.
23. Rahbar A., Shakerhosseini R., Saadat N. et al. Effect of L-carnitine on plasma glyceimic and lipidemic profile in patients with type II diabetes mellitus. Eur J Clin Nutr 2005; 59: 4: 592—596.
24. Rebouche C.J., Engel A.G. Carnitine metabolism and deficiency syndromes. Mayo Clin Proc 1983; 58: 533—540.
25. Rebuzzi A.G., Schiavoni G., Amico C.M. et al. Beneficial effect of L-carnitine in the reduction of necrotic area in acute myocardial infarction. Drugs Exp Clin Res 1984; 10: 219—223.
26. Regitz V., Shug A.L., Fleck E. Defective myocardial metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular hear diseases. Am J Cardiol 1990; 65: 755—760.
27. Rizzon P., Biaseo G., Boscia F. et al. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. Eur Hear J 1989; 10: 502—508.
28. Shag A.L., Thomsen J.H., Folts J.D. et al. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during isehaemia and anoxia. Arch Biochem Biophys 1978; 187: 25.
29. Singh R.B., Niaz M.A., Agarwal P. et al. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of L-carnitine in suspected myocardial infarction. Postgrad Med J 1996; 72: 843: 45—50.
30. Spagnoli L.G., Corsi M., Villaschi S. et al. Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction. Lancet 1982; i: 1419—1420.
31. Suzuki Y., Masumura Y., Kobayashi A. et al. Myocardial carnitine deficiency in chronic heart failure. Lancet 1982; 1: 116.
32. Suzuki Y., Kawikawa T., Kobayashi A. et al. Effects of L-carnitine on tissue levels of acyl carnitine, acyl coenzyme A and high energy phosphate in ischemic dog hearts. Jpn Circ J 1981; 45: 687—694.
33. Tarantini G., Scutrinio D., Bruzzi P. et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. Cardiology 2006; 106: 4: 215—223.
34. Thomsen J.H., Shug A.L., Yap V.U. et al. Improved pacing tolerance of the ischemic human myocardium after administration of carnitine. Am J Cardiol 1979; 43: 300—306.

Поступила 13.03.13

# Элькар®

левокарнитин  
Раствор для инъекций



**Энергетическая  
реанимация  
клеток**

- ◆ Снижает на 39% риск ранней смертности при ОИМ<sup>[1]</sup>
- ◆ Снижает летальность пациентов с кардиогенным шоком до 22,2%<sup>[2]</sup>
- ◆ Эффективен для вторичной профилактики у пациентов с ОИМ<sup>[3]</sup>:
  - на 22% снижает риск смерти от любых причин
  - на 40% снижает риск развития стенокардии
  - на 65% снижает риск возникновения желудочковых аритмий



Per. №: ЛСП-002224/08 Реклама



Per. №: ЛСП-006143/10

[1] - Тарантини Г. и др. CEDIM 2 // РКЖ 2011 № 4 (90): 77-84  
[2] - Corbucci GG, et al. // Int J Clin Pharmacol Res. 1993;13(2): 87-91  
[3] - Dinicolantonio JJ et al. // Mayo Clin Proc. 2013 Apr 15: 1-8



ПИК-ФАРМА

[www.pikfarma.ru](http://www.pikfarma.ru)