

## Возможности последовательной терапии левокарнитином и ацетилкарнитином в коррекции когнитивного дефицита у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

© М.Е. СТАЦЕНКО, С.В. ТУРКИНА

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить эффективность последовательной терапии левокарнитином и ацетилкарнитином у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца) и умеренным когнитивным дефицитом.

**Материал и методы.** В исследование были включены 120 пациентов в возрасте 54—67 лет. Основная группа пациентов ( $n=60$ ) в дополнение к базисной терапии основного заболевания получала левокарнитин (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл, компания ПИК-ФАРМА, Россия) в/в струйно в течение 10 дней в дозе 1000 мг/сут, с последующим переходом на пероральный прием ацетилкарнитина (Карниветин, компания ПИК-ФАРМА, Россия) по 500 мг (2 капсулы) 2 раза в сутки на протяжении 2 мес. Группе сравнения ( $n=60$ ) проводилась базисная терапия основных заболеваний. Общая длительность наблюдения за пациентами составила 70 дней.

**Результаты.** Полученные результаты свидетельствуют, что у таких коморбидных пациентов использование левокарнитина и ацетилкарнитина уменьшает выраженность когнитивного дефицита. Важным аспектом их влияния на выраженность когнитивного дефицита может являться возможность коррекции эндотелиальной дисфункции. Применение левокарнитина и ацетилкарнитина у пациентов с сердечно-сосудистой патологией продемонстрировало хорошую переносимость и безопасность.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, умеренный когнитивный дефицит, левокарнитин, ацетилкарнитин, эндотелиальная дисфункция.

### Информация об авторах:

Стаценко М.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Туркина С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Автор, ответственный за переписку: Туркина Светлана Владимировна: e-mail: [turkina.vlg@gmail.com](mailto:turkina.vlg@gmail.com)

### Как цитировать:

Стаценко М.Е., Туркина С.В. Возможности последовательной терапии левокарнитином и ацетилкарнитином в коррекции когнитивного дефицита у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):45–51. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105145>

## Possibilities of sequential levocarnitin and acetylcarnitin treatment in correcting cognitive deficiency in patients with cardiovascular diseases

© М.Е. STATSSENKO, S.V. TURKINA

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

### Abstract

**Objective.** To evaluate the effectiveness of sequential therapy with levocarnitine and acetylcarnitine in patients with cardiovascular pathology (arterial hypertension and/or coronary heart disease) and moderate cognitive deficits.

**Material and methods.** The study included 120 patients aged 54—67 years. The main group of patients ( $n=60$ ) in addition to the basic treatment of the underlying disease received l-carnitine (Elkar solution for intravenous and intramuscular injection of 100 mg/ml, the company «PIK-FARMA»)/jet during 10 days in a dose of 1000 mg/day, with following transition to oral administration of acetyl-l-carnitine (Carnitin, the company «PIK-FARMA»), 500 mg (2 cap Sula) 2 times a day for 2 months. The comparison group ( $n=60$ ) received basic therapy for major diseases. The total duration of follow-up was 70 days.

**Results.** The results obtained indicate that in such comorbid patients, the use of levocarnitine and acetylcarnitine reduces the severity of cognitive deficits. An important aspect of their pathogenetic effect on the severity of cognitive deficits may be the possibility of correcting endothelial dysfunction. The use of levocarnitine and acetylcarnitine in patients with cardiovascular pathology has demonstrated good tolerability and safety.

**Keywords:** cardiovascular diseases, moderate cognitive deficit, levocarnitine, acetylcarnitine, endothelial dysfunction.

**Information about the authors:**Statsenko M.E. — <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>Turkina S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>**Corresponding author:** Turkina S.V. — e-mail: [turkina.vlg@gmail.com](mailto:turkina.vlg@gmail.com)**To cite this article:**Statsenko ME, Turkina SV. Possibilities of sequential levocarnitin and acetylcarnitin treatment in correcting cognitive deficiency in patients with cardiovascular diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5):45–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105145>

По данным пресс-релиза ВОЗ, опубликованного 9 декабря 2020 г., первую позицию в списке 10 ведущих причин смертности по-прежнему занимают сердечно-сосудистые заболевания. Наиболее распространенной причиной смерти является ишемическая болезнь сердца (ИБС), на которую приходится 16% от общего количества смертей в мире. Наибольший рост смертности в период с 2000 г. пришелся именно на это заболевание: к 2019 г. смертность от него возросла более чем на 2 млн и достигла 8,9 млн случаев. В 2020 г. в этот список впервые вошли сахарный диабет (СД) и деменция. Отмеченный рост не случаен. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний также являются факторами риска когнитивных нарушений, имеют кумулятивный эффект при повреждении органов-мишеней. К таким факторам можно отнести возраст, пол, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний и расовую принадлежность. Модифицируемые факторы риска включают повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, артериальную гипертензию, СД 2-го типа, курение, ожирение, отсутствие физической активности, метаболический синдром, психическое напряжение, депрессию, чрезмерное употребление алкоголя [1]. Наличие ИБС может значимо влиять на когнитивные функции [2], способствуя развитию цереброваскулярного поражения, являющегося неотъемлемым звеном патологического каскада сосудистой деменции и болезни Альцгеймера [3]. В метаанализе К. Stefanidis и соавт. [4] продемонстрировано, что фибрилляция предсердий (HR=1,26, 95% ДИ [1,12–1,43]) и тяжелый атеросклероз (HR=1,59, 95% ДИ [1,12–2,26]) оказались факторами риска снижения когнитивных функций и/или деменции. Данные проведенных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что сердечная недостаточность и перенесенный инфаркт миокарда могут быть связаны с повышенным риском когнитивного снижения/деменции в отсутствие перенесенного инсульта [5–9]. Низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ниже 40%) была связана с нарушениями исполнительных функций, вербальной памяти, зрительно-пространственных функций [10], особенно у пациентов с склонностью к гипотензии [11]. Обсуждается влияние лекарственной терапии ИБС на когнитивные функции пациентов [12], проведение хирургических вмешательств. Так, исследование, проведенное Т. Ottens и соавт. [13], показало, что пациенты с ИБС, которым проводилась реваскуляризация, имели худшие когнитивные функции, а особенности проведения операции аортокоронарного шунтирования ассоциированы с выраженной гипоперфузией мозга и нарушением микроструктурной целостности белого вещества головного мозга [14–16].

Механизмы влияния сердечно-сосудистых заболеваний на когнитивные функции сложны и остаются до кон-

ца неясными. Сердечно-сосудистые заболевания приводят к развитию гипоперфузии головного мозга [17, 18]. Кроме того, показано, что повышенный риск снижения когнитивных функций связан с высоким уровнем воспаления (С-реактивного белка и интерлейкина-6) и окислительного стресса [19]. При этом связующим звеном в этих процессах может служить оксид азота, с учетом тех плейотропных функций, которые он демонстрирует в регуляции сосудистой, метаболической, иммунной функции [20].

Когнитивные нарушения — одна из важнейших причин социальной дезадаптации в современном обществе. Поэтому проблеме поиска возможностей медикаментозной коррекции когнитивного дефицита посвящается большое количество исследований. В последние годы наблюдается значительный интерес к терапевтическому потенциалу L-карнитина (ЛК) и ацетил-L-карнитина (АЛК) для нейропротекции. В ряде клинических исследований сообщалось об их эффективности для нейропротекции в условиях, приводящих к повреждению центральной или периферической нервной системы [21–24]. Целью нашего исследования стала оценка влияния последовательной терапии ЛК и АЛК на выраженность когнитивных нарушений, показатели качества жизни у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

## Материал и методы

В период с 2018 по 2020 г. проводилось открытое сравнительное исследование, в которое были включены 120 пациентов с артериальной гипертензией и ИБС и умеренными когнитивными нарушениями (общий балл по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination (MMSE)) не менее 24). *Критериями не включения* в исследование явились прием нейротропных средств и церебропротекторов в течение 6 мес до начала исследования; заболевания печени в активной стадии или повышение активности аланинаминотрансферазы в 3 раза выше верхних границ нормы; уровень креатинина >300 мкмоль/л; злоупотребление алкоголем; онкологические заболевания; неспособность понять суть программы исследования.

Пациенты были рандомизированы на две группы. Основная группа пациентов ( $n=60$ ) в дополнение к базисной терапии основного заболевания получали ЛК (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл, компания ПИК-ФАРМА, Россия) внутривенно струйно в течение 10 дней в дозе 1000 мг/сут, с последующим переходом на пероральный прием АЛК (Карницетин, компания ПИК-ФАРМА, Россия) по 500 мг (2 капсулы) 2 раза в сутки на протяжении 2 мес. Группе сравнения ( $n=60$ ) проводилась базисная терапия основных заболеваний. Общая длительность наблюдения составила 70 дней. Клинико-демогра-

фическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Включенные в исследование пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, характеру и тяжести сердечно-сосудистой патологии, частоте встречаемости СД 2-го типа.

Все пациенты, включенные в исследование, в качестве базисной терапии кардиологической патологии (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) получали ингибиторы АПФ или сартаны,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, антиагреганты, при необходимости — диуретики и короткодействующие нитраты. При наличии сопутствующего СД 2-го типа все пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты. Значимых различий в структуре и частоте назначения лекарственных препаратов между группами не было.

В ходе исследования проводилось физикальное обследование пациентов. Клиническое измерение АД проводилось на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике. Кроме того, у всех обследуемых пациентов подсчитывалась ЧСС и проводилась регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях. Скрининговая оценка когнитивных функций проводилась по шкале MMSE [25]. Для оценки когнитивных нарушений в процессе медикаментозного лечения всем пациентам дополнительно проводилось нейропсихологическое тестирование по Монреальской шкале когнитивной дисфункции (MoCA) [26]. Лабораторные исследования включали общеклинический анализ крови, оценку биохимических показателей (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицериды, креатинин сы-

воротки крови, аспарагиновая (АСТ) и аланиновая (АЛТ) трансаминазы, щелочная фосфатаза, глюкоза крови натощак), которые проводились на биохимическом анализаторе LEASYS-2 («AMS», Италия). Определялся уровень эндотелина-1 в сыворотке крови (Quantikine ELISA Endothelin-1 Immunoassay, «R&D Systems», США) и оксида азота в сыворотке и плазме крови (нитраты и нитриты) путем иммуноферментного анализа («Total Nitric Oxide Assay Kit», США). Для изучения структурно-функционального состояния миокарда всем пациентам исходно и через 10 дней наблюдения проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на аппарате SIEMENS SONOLINE G 50 (Германия).

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в нем.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», США). Статистически значимым считали различие в показателях групп  $>95\%$  ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Исходно у пациентов обеих групп отмечалось снижение показателей когнитивной функции по шкале MMSE, свидетельствующее о наличии умеренной когнитивной дисфункции (24,2 [24; 26] и 24,3 [24; 26] балла в основной группе и группе сравнения соответственно). По данным MoCA теста, также отмечено снижение общего показателя ниже 26 баллов (21,8 [21; 25] и 22,4 [21; 25] балла соответственно). Факторами, определяющими возникновение

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Baseline characteristics of patients included in the study

Показатель Ме [Q25; Q75]	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=60)
Возраст, годы	61,8 [54; 67]	60,8 [55; 66]
Мужчины/женщины, абс.	28/32	30/30
Рост, см	164,9 [155; 176]	167,5 [157; 180]
Вес, кг	80,9 [65; 96]	81,1 [65; 98]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,7 [23,9; 32,9]	29,9 [23,8; 33,2]
Артериальная гипертензия, %	90	90
Инсульт в анамнезе, %	5	6,7
ИБС, %	100	100
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	41,7	43,3
ФВ (Simpson), %	48,8 [46; 51]	48,9 [46; 51]
СД 2-го типа, %	63,3	61,7
САД, мм рт.ст	126,8 [105; 150]	127,3 [105; 150]
ДАД, мм рт.ст.	76 [66; 91]	78,9 [70; 92]
ЧСС, в 1 мин	70,1 [59; 89]	70,3 [59; 89]
Дислипидемия, абс. (%)	42 (70)	43 (71,7)
Ингибиторы АПФ, абс. (%)	48 (80)	46 (70)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II, абс. (%)	12 (20)	14 (30)
$\beta$ -адреноблокаторы, абс. (%)	60 (100)	60 (100)
Антагонисты кальция, абс. (%)	38 (63,3)	32 (53,3)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, абс. (%)	12 (20)	10 (16,7)
Диуретики, абс. (%)	32 (53,3)	29 (48,3)
Аспирин, абс. (%)	32 (53,3)	28 (46,7)
Клопидогрел, абс. (%)	12 (20)	11 (18,3)
Статины, абс. (%)	54 (90)	56 (93,3)

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений;  
 Note. SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; HR — heart rate;

когнитивного дефицита у этой категории пациентов, явилась сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия, ИБС), а также СД 2-го типа, ожирение, дислипидемия, которая была отмечена у 70,8%, несмотря на прием гиполипидемических препаратов. Кроме того, 60% пациентов, включенных в исследование, курили.

Проведенный корреляционный анализ показал, что одним из факторов, участвующих в формировании сосудистых когнитивных расстройств у обследованных пациентов, является эндотелиальная дисфункция. У всех пациентов, включенных в исследование, отмечена корреляционная связь между показателем среднего балла по шкале MMSE и выраженностью дисфункции эндотелия: уровнями эндотелина-1 ( $r=0,77$ ;  $p<0,05$ ) и оксида азота ( $r=-0,55$ ;  $p<0,05$ ), которые составили 2,7 [1,84; 3,3] нг/мл и 8,4 [3,2; 16,4] мкмоль/л соответственно. Известно, что функция эндотелия тесно связана с контролем реактивности сосудов головного мозга, что очень важно для создания благоприятной среды для функционирования нейронов, поддержания энергозависимых процессов и удаления продуктов метаболизма [27, 28]. Высказано предположение, что нарушение выработки оксида азота опосредует дисфункции церебрального кровотока и снижение поступления кислорода в мозг [29].

В основной группе пациентов после 10-дневного инъекционного введения ЛК по данным MoCA теста отмечено увеличение суммарного балла в основной группе по отношению к группе сравнения: 23,8 [22; 29] против 22,8 [22; 27] балла соответственно ( $p<0,05$ ). Обращает на себя внимание, что у 20% пациентов основной группы общий балл составил 26 и более. В группе сравнения через 10 дней исследования исходные показатели MoCA теста практически не изменились, и только 10% пациентов имели общий балл 26 и более.

ЛК — это встречающееся в природе соединение, обнаруженное в большинстве, если не во всех тканях млекопитающих, включая мозг [21]. ЛК играет важную роль в переносе активированных длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии в серии реакций, называемых «карнитинный челнок», для участия в процессе  $\beta$ -окисления. В ткани мозга L-карнитинный челнок опосредует перемещение ацетильной группы из митохондрий в цитозоль и, таким образом, способствует синтезу ацетилхолина и АЛК

[30, 31]. Нейробиологические эффекты АЛК включают модуляцию энергообразования в мозге и метаболизма фосфолипидов, некоторых макромолекул (нейротрофические факторы и нейрогормоны), синаптической морфологии и синаптической передачи нейротрансмиттеров [32, 33]. Нарушению этих процессов может способствовать вторичный дефицит карнитина при повышении его потребления, увеличении почечной его экскреции, приеме некоторых лекарственных препаратов, хронической гипоперфузии [34, 35]. Возмещение вторичного дефицита ЛК сопровождается положительными эффектами, в том числе в отношении когнитивных функций. В эксперименте было показано, что введение крысам ЛК в дозе 600 мг/кг перорально после окклюзии артерии значительно снизило латентность выхода в водном лабиринте Морриса при тестировании через 28 дней после операции, а ряд отмеченных метаболических сдвигов позволил предположить, что ЛК регулирует сигнальные пути PTEN/Akt/mTOR и увеличивает пластичность аксонов, одновременно уменьшая окислительный стресс и увеличивая миелинизацию аксонов олигодендроцитами, что уменьшает выраженность когнитивных нарушений после хронической гипоперфузии [35]. Положительное действие ЛК на когнитивные функции можно объяснить его антиоксидантными свойствами, а также возможностью влиять на уровень оксида азота и улучшать функцию эндотелия [36]. В проведенном нами исследовании отмечено, что снижение когнитивного дефицита в ходе проводимого лечения ЛК коррелировало с изменением показателей, характеризующих выраженность дисфункции эндотелия. Ранее нами обсуждалась роль оксида азота и функции эндотелия в контроле церебральной сосудистой реактивности и поддержания энергозависимых процессов в мозговой клетке, создания благоприятных условий для функционирования нейронов. Поэтому отмеченная нами возможность «быстрого влияния» ЛК на выраженность дисфункции эндотелия имеет важный клинический аспект.

Несмотря на то что применение ЛК не оказало статистически значимого влияния на структурно-функциональные параметры левого желудочка (табл. 2), для MoCA теста было отмечено появление корреляционных взаимосвязей общего балла этого опросника с увеличением фракции выброса левого желудочка ( $r=0,47$ ;  $p<0,05$ ).

Таблица 2. Динамика показателей ЭхоКГ пациентов, включенных в исследование

Table 2. Dynamic changes of echocardiographic parameters of patients included in the study

Параметр Me [Q25; Q75]	Основная группа (n=60)		Группа сравнения (n=60)	
	исходно	10-й день	исходно	10-й день
ФВ (Simpson), %	48 [46;51]	49,2 [47; 51]	49,3 [48; 51]	49,2 [47; 51]
ТЗС ЛЖ, см	1,2 [1,1; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	1,04 [1,0; 1,1]	1,04 [1,0; 1,1]
МЖП, см	1,7 [0,9; 1,2]	1,06 [0,9; 1,2]	1,06 [0,9;1,2]	1,08 [1,0; 1,2]
КСР ЛЖ, см	3,6 [3,1;4,1]	3,56 [3,1; 4]	3,6 [3,1; 4]	3,7 [3,2; 4]
КДР ЛЖ, см	5,5 [4,4;5,8]	5,31 [4,4; 5,8]	5,37 [4,4; 5,8]	5,3 [4,4; 5,8]
DT, мс	233 [160; 290]	233 [170; 290]	228 [165; 270]	230 [170; 270]
IVRT, мс	126 [100; 150]	126 [105; 150]	126 [105;140]	126 [105;140]
Е/А	1,02 [0,69; 1,32]	1,07 [0,69; 1,38]	1,01 [0,71; 1,30]	0,98 [0,80; 1,29]

Примечание. ТЗС ЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; КСР — конечно-систолический размер; КДР — конечно диастолический размер; DT — время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ; IVRT — время изоволюметрического расслабления ЛЖ; Е/А — отношение максимальной скорости потока крови в фазу быстрого наполнения к максимальной скорости потока в систолу предсердий. Note. PWT — posterior wall thickness; IVT — interventricular septum thickness; ESD — end systolic dimension; EDD — end diastolic dimension; DT — time of deceleration of blood flow of early diastolic filling; IVRT — isovolumetric relaxation time; E/A early diastolic velocity/late diastolic velocity.

По нашему мнению, это еще раз подчеркивает необходимость использования этого препарата в составе последовательной терапии когнитивного дефицита у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Известно, что кардиопротективный эффект ЛК опосредуется улучшением метаболизма миокарда и сохранением запасов АТФ в период ишемии. Нормальное функционирование ЦНС также зависит от адекватного потребностям поступления энергетических субстратов в клетку. ЛК контролирует и модулирует работу «карнитинового челнока», внутриклеточный пул коэнзима в клетке, участвует в утилизации органических кислот и ксенобиотиков, а также за счет ингибирования синтеза церамидов и активности каспаз препятствует апоптозу и обладает нейрозащитным механизмом действия [21]. Полученные в ходе нашего исследования результаты созвучны данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования у долгожителей, в котором ЛК не только улучшал когнитивные функции, но и снижал степень физической усталости [37].

После окончания курса ЛК внутривенно пациенты основной группы продолжили принимать препарат АЛК в суточной дозе 1000 мг в 2 приема на протяжении 2 мес. Полученные нами результаты свидетельствуют о нарастании положительного влияния преобладающего метаболита L-карнитина — АЛК на когнитивные функции пациентов. Оценка когнитивных функций по шкале MMSE по окончании наблюдения показала увеличение суммарного балла в основной группе по отношению к группе сравнения: 27,9 [25; 30] против 25,1 [24; 27] балла соответственно ( $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание, что у 53,3% пациентов отмечен общий балл 28, у 6,7% — 29—30. Отмечено наличие корреляционной связи между увеличением общего балла по шкале MMSE и изменением уровня эндотелина-1 ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ).

По данным MoCA теста в основной группе пациентов общий балл также увеличился по отношению к группе сравнения: 26,1 [23; 30] против 23,1 [22; 27] балла соответственно ( $p < 0,05$ ). У 4 (6,7%) пациентов отмечен максимально возможный балл оценки — 30, а число пациентов с общим баллом 26 и более удвоилось. По-прежнему в группе пациентов, принимающих АЛК, сохранялись корреляционные связи между увеличением общего балла по MoCA тесту и изменением показателей функции эндотелия, уровнем эндотелина-1 ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ), а также уровнем оксида азота ( $r = -0,72$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, по окончании наблюдения отмечено статистически значимое повышение содержания оксида азота по отношению к исходному значению: 9,5 [4,5; 17,5] мкмоль/л против 8,6 [3,3; 16,8] мкмоль/л соответственно. В группе сравнения уровень оксида азота практически не изменился: 9,2 [4,1; 18,1] мкмоль/л против 9,1 [3,9; 17,8] мкмоль/л соответственно. Увеличение содержания оксида азота в крови пациентов с сердечно-сосудистой патологией на фоне приема препаратов на основе молекулы ЛК согласуется с результатами работы, где было показано, что ЛК дозозависимо препятствует образованию радикалов кислорода, которые, как известно, негативно влияют на биодоступность оксида азота — мощного вазодилатора [38].

Полученные нами результаты, демонстрирующие высокую эффективность в коррекции когнитивного дефицита у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, не случайны. АЛК обладает несколькими свойствами, которые могут опосредовать нейропротективное действие, вклю-

чая предоставление ЛК и ацетильной группы, которая используется для получения энергии [39, 40], а также для синтеза ацетилхолина [41], аминокислотных нейротрансмиттеров [39] и липидов [42]. Было обнаружено, что АЛК обладает противовоспалительным действием [23], приводит к стабилизации мембран [21], действует как антиоксидант, защищая от окислительного стресса [43, 44], усиливает активность фактора роста нервов [45] и потенцирует энергетический обмен [39] и холинергические реакции [21]. Исследование S. Scafidi и соавт. [39] показало, что ацетильная группа метаболизируется для получения энергии и включается в углеродный скелет нейротрансмиттеров гамма-аминомасляной кислоты и глутамата в мозге, обеспечивая высокий метаболизм углерода из ацетильной части АЛК в потенциально нейропротективном пути обмена пирувата (этот путь считается нейрозащитным, поскольку может обеспечивать пируват при ингибировании гликолиза). За счет улучшения энергетического обеспечения нейронов в условиях сниженного потребления кислорода АЛК защищает нейроны при ишемической гипоксии, последствия которой связаны с запуском каскада эксайтотоксических реакций с накоплением в синаптической щели глутамата, активирующего NMDA-рецепторы и вызывающего неконтролируемый вход кальция в нейроны и последующую их гибель [46, 47]. По данным литературы, введение АЛК в первую очередь оказывает защитный эффект от повреждающего действия свободных радикалов митохондрии нейронов [48]. Кроме того, на фоне введения АЛК было зарегистрировано уменьшение активности каспазы-3, цитохрома C, экспрессии белка Bcl-2, которое носило дозозависимый характер. Препарат оказывает свое нейропротективное действие в условиях как острого, так и хронического повреждения головного мозга, что в значительной степени обусловлено угнетением апоптоза. Учитывая полученные данные по увеличению биодоступности оксида азота, можно с определенной уверенностью утверждать, что препараты на основе ЛК будут способствовать лучшему функционированию нейроваскулярной единицы в условиях хронической гипоксии/ишемии. Важным итогом экспериментального изучения АЛК на разных моделях стареющего и подвергнутого воздействию вредных факторов мозга лабораторных животных явилось установление факта улучшения памяти, повышения способности к запоминанию новой информации и расширения способности к обучению [49]. По-видимому, не случайно, что у пациентов, которые участвовали в нашем исследовании, по данным MoCA теста улучшилась функция запоминания и отсроченного воспроизведения слов, а также теста рисования часов.

В работе T. Yaneva-Sirakova и соавт. [1], оценивающей вклад факторов сердечно-сосудистого риска в формирование когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией, отмечено, что выраженность дислипидемии может быть потенциальным объяснением более низких результатов нейропсихологических тестов у пациентов с различными факторами сердечно-сосудистого риска. Поэтому в ходе нашего исследования проводилась оценка влияния последовательной терапии ЛК и АЛК на показатели липидного спектра крови. Оценка влияния ЛК на липиды сыворотки в метаанализе H. Fathizadeh и соавт. [50] показала, что введение ЛК значительно снижает уровни триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, значимо повышает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. В нашем

исследовании не ожидалось подобного рода эффектов в связи с краткосрочностью проводимой терапии ЛК. При анализе изменений средних величин биохимических показателей липидного обмена в ходе приема АЛК достоверных межгрупповых и внутригрупповых различий в динамике этих показателей также не отмечено.

В ходе исследования проводилась оценка влияния безопасности проводимой сочетанной терапии. Нежелательных явлений в ходе проводимой терапии как ЛК, так и АЛК отмечено не было. Только у 1 пациентки однократно при в/в струйном введении препарата отмечалась головная боль, которая больше не возникала при переходе на в/в капельное введение ЛК. Динамическое исследование уровня АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы показало отсутствие достоверного влияния последовательной терапии ЛК и АЛК на эти показатели. Исходно уровень щелочной фосфатазы составил  $2,9 \pm 0,52$  ед/л, а через 70 дней —  $2,71 \pm 0,46$  ед/л ( $p > 0,05$ ); уровни АЛТ и АСТ также практически не изменились ( $31,05 \pm 5,3$  ед/л исходно,  $32,8 \pm 8,3$  ед/л через 70 дней терапии ( $p > 0,05$ ) для АЛТ и  $20,9 \pm 1,9$  ед/л исходно,  $22,5 \pm 6,3$  ед/л через 70 дней терапии ( $p > 0,05$ ) для АСТ).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и умеренной когнитивной дисфункцией исполь-

зование ЛК и АЛК способствует уменьшению выраженности когнитивного дефицита. Особо хотелось бы отметить то, что, наряду с хорошо доказанными эффектами этих препаратов, важным аспектом их патогенетического влияния на выраженность когнитивного дефицита может являться возможность коррекции эндотелиальной дисфункции, являющейся ключевым звеном развития многих заболеваний и их осложнений.

Терапия с использованием последовательной схемы применения препаратов: сначала Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл в течение 10 дней по 2 ампулы (L-карнитина 1000 мг), затем Карницетин по 2 капсулы (ацетилкарнитина 500 мг) 2 раза в сутки в течение 2 мес у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и умеренными когнитивными нарушениями продемонстрировала хорошую переносимость и безопасность. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у таких коморбидных пациентов использование ЛК и АЛК уменьшает выраженность когнитивного дефицита. Важным аспектом их патогенетического влияния на выраженность когнитивного дефицита может являться возможность коррекции эндотелиальной дисфункции.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Yaneva-Sirakova T, Traykov L, Petrova J, Gruev I, Vassilev D. Screening for mild cognitive impairment in patients with cardiovascular risk factors. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:2925-2934. <https://doi.org/10.2147/NDT.S144264>
- Singh-Manoux A, Sabia S, Lajnef M, Ferrie JE, Nabi H, Britton AR, Marmot MG, Shipley MJ. History of coronary heart disease and cognitive performance in midlife: the Whitehall II study. *Eur Heart J.* 2008;29:2100-2107. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn298>
- Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, Zhang M, Echeverria A, Alber J. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017;7:69-87. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.01.005>
- Stefanidis KB, Askew CD, Greaves K, Summers MJ. The Effect of Non-Stroke Cardiovascular Disease States on Risk for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic and Meta-Analytic Review. *Neuropsychol Rev.* 2018;28(1):1-15. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9359-z>
- Elias MF, Sullivan LM, Elias PK, Vasan RS, D'Agostino RB Sr, Seshadri S, Au R, Wolf PA, Benjamin EJ. Atrial fibrillation is associated with lower cognitive performance in the Framingham offspring men. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2006;15:214-222. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2006.05.009>
- Haring B, Leng X, Robinson J, Johnson KC, Jackson RD, Beyth R, Wactawski-Wende J, von Ballmoos MW, Goveas JS, Kuller LH, Wassertheil-Smolter S. Cardiovascular disease and cognitive decline in postmenopausal women: Results from the Women's Health Initiative Memory Study. *Journal of the American Heart Association.* 2013;2:e000369. <https://doi.org/10.1161/jaha.113.000369>
- Qiu C, Winblad B, Marengoni A, Klarin I, Fastbom J, Fratiglioni L. Heart failure and risk of dementia and alzheimer disease: A population-based cohort study. *Archives of Internal Medicine.* 2006;166:1003-1008. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.1003>
- Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, Jackson S, Lyketsos C, Jagust W, Ives D, Dekosky ST, Kuller LH. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2005;53:1101-1107. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53360.x>
- Čelutkienė J, Vaitkevičius A, Jakštienė S, Jatužis D. Expert Opinion-Cognitive Decline in Heart Failure: More Attention is Needed. *Card Fail Rev.* 2016;2(2):106-10910. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016.19:2>
- Jefferson AL, Himali JJ, Au R, Seshadri S, Decarli C, O'Donnell CJ, Wolf PA, Manning WJ, Beiser AS, Benjamin EJ. Relation of left ventricular ejection fraction to cognitive aging (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1346-1351. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.056>
- Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM, et al. Association between hypotension, low ejection fraction and cognitive performance in cardiac patients. *Behav Neurol.* 2010;22(1-2):63-71. <https://doi.org/10.3233/BEN-2009-0261>
- Burkauskas J, Noreikaite A, Bunevicius A, Brozaitiene J, Neverauskas J, Mickuviene N, Bunevicius R. Beta-1-Selective Beta-Blockers and Cognitive Functions in Patients With Coronary Artery Disease: A Cross-Sectional Study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2016;28(2):143-146. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15040088>
- Ottens TH, Hendrikse J, Nathoe HM, Biessels GJ, Diederik van Dijk. Brain volume and cognitive function in patients with revascularized coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2017;230:80-84. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.079>
- Anastasiadis K, Argiriadou H, Kosmidis MH, Megari K, Antonitsis P, Thomaidou E, Aretouli E, Papakonstantinou C. Neurocognitive outcome after coronary artery bypass surgery using minimal versus conventional extracorporeal circulation: a randomised controlled pilot study. *Heart.* 2011;97(13):1082-1088. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.218610>
- Holinski S, Claus B, Haeger N, Neumann K, Uebelhack R. Effect of different pump heads for CPB on early cognitive outcome after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;19:273-278. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.12.01938>
- Santiago C, Herrmann N, Swardfager W, Saleem M, Oh PI, Black SE, Lancôt KL. White Matter Microstructural Integrity Is Associated with Executive Function and Processing Speed in Older Adults with Coronary Artery Disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015;23(7):754-763. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.09.008>

17. Leritz EC, McGlinchey RE, Kellison I, Rudolph JL, Milberg WP. Cardiovascular disease risk factors and cognition in the elderly. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2011;5(5):407-412. <https://doi.org/10.1007/s12170-011-0189-x>
18. Richardson K, Stephan BC, Ince PG, Brayne C, Matthews FE, Esiri MM. The neuropathology of vascular disease in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Curr Alzheimer Res.* 2012;9(6):687-696. <https://doi.org/10.2174/156720512801322654>
19. Agostinho P, Cunha RA, Oliveira C. Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des.* 2010;16(25):2766-2778. <https://doi.org/10.2174/138161210793176572>
20. Hirst DG, Robson T. Nitric oxide physiology and pathology. *Methods Mol Biol* (Clifton, NJ). 2011;704:1-13. [https://doi.org/10.1007/978-1-61737-964-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-61737-964-2_1)
21. Jones LL, McDonald DA, Borum PR. Acylcarnitines: role in brain. *Prog Lipid Res.* 2010;49:61-75. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2009.08.004>
22. Alves E, Binienda Z, Carvalho F, Alves CJ, Fernandes E, de Lourdes Bastos M, Tavares MA, Summaville T. Acetyl-L-carnitine provides effective in vivo neuroprotection over 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced mitochondrial neurotoxicity in the adolescent rat brain. *Neuroscience.* 2009;158:514-523. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.10.041>
23. Zanelli SA, Solenski NJ, Rosenthal RE, Fiskum G. Mechanisms of ischemic neuroprotection by acetyl-L-carnitine. *Ann NY Acad Sci.* 2005;1053:153-161. <https://doi.org/10.1196/annals.1344.013>
24. Hota KB, Hota SK, Chaurasia OP, Singh SB. Acetyl-L-carnitine-mediated neuroprotection during hypoxia is attributed to ERK1/2-Nrf2-regulated mitochondrial biosynthesis. *Hippocampus.* 2012;22:723-736. <https://doi.org/10.1002/hipo.20934>
25. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
26. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 53(4):695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
27. Kelleher RJ, Soiza RL. Evidence of endothelial dysfunction in the development of Alzheimer's disease: is Alzheimer's a vascular disorder? *American journal of cardiovascular disease.* 2013;3(4):197-226. PMID: 24224133; PMCID: PMC3819581.
28. Pretnar-Oblak J. Cerebral endothelial function determined by cerebrovascular reactivity to L-arginine. *Biomed Res Int.* 2014;2014:8. <https://doi.org/10.1155/2014/601515>
29. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide in neurological disorders. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009;87(8):581-594. <https://doi.org/10.1139/y09-048>
30. Montgomery SA, Thal LJ, Amrein R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003;18:61-71. <https://doi.org/10.1097/00004850-200303000-00001>
31. Nalecz KA, Nalecz MJ. Carnitine — a known compound, a novel function in neural cells. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 1996;56:597-609. PMID: 8768311.
32. Pettegrew JW, Levine J, McClure RJ. Acetyl-L-carnitine physicalchemical, metabolic, and therapeutic properties: relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression. *Mol Psychiatry.* 2000;5:616-632. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000805>
33. Virmani A, Binienda Z. Role of carnitine esters in brain neuropathology. *Mol Aspects Med.* 2004;25:533-549. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2004.06.003>
34. Dahash BA, Sankararaman S. *Carnitine Deficiency*. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559041/>
35. Ueno Y, Koike M, Shimada Y, Shimura H, Hira K, Tanaka R, Uchiyama Y, Hattori N, Urabe T. L-carnitine enhances axonal plasticity and improves white-matter lesions after chronic hypoperfusion in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35:382-391. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.210>
36. Mohammadi M, Hajhossein Talasaz A, Alidoosti M. Preventive effect of L-carnitine and its derivatives on endothelial dysfunction and platelet aggregation. *Clin Nutr ESPEN.* 2016;15:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.06.009>
37. Malaguarnera M, Cammalleri L, Gargante MP, Vacante M, Colonna V, Motta M. L-Carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(6):1738-1744. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.5.1738>
38. Асташкин Е.И., Глезер М.Г., Орехова Н.С., Грачев С.В., Киселева А.Е. Влияние L-карнитина на образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(5):28-32. Astashkin EI, Glezer MG, Orekhova NS, Grachev SV, Kiseleva AE. Influence of L-carnitine on reactive oxygen species production by blood phagocytes in postinfarction atherosclerosis patients. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2016;15(5):28-32. (In Russ.).
39. Scafidi S, Fiskum G, Lindauer SL, Bamford P, Shi D, Hopkins I, McKenna MC. Metabolism of acetyl-L-carnitine for energy and neurotransmitter synthesis in the immature rat brain. *J Neurochem.* 2010;114:820-831. <https://doi.org/10.1159/000323178>
40. Aureli T, Miccheli A, Di Cocco ME, Ghirardi O, Giuliani A, Ramacci MT, Conti F. Effect of acetyl-L-carnitine on recovery of brain phosphorus metabolites and lactic acid level during reperfusion after cerebral ischemia in the rat — study by 13P- and 1H-NMR spectroscopy. *Brain Res.* 1994;643:92-99. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90013-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90013-2)
41. White HL, Scates PW. Acetyl-L-carnitine as a precursor of acetylcholine. *Neurochem Res.* 1990;15:597-601. <https://doi.org/10.1007/BF00973749>
42. Ricciolini R, Scalibastri M, Kelleher JK, Carminati P, Calvani M, Arduini A. Role of acetyl-L-carnitine in rat brain lipogenesis: implications for polyunsaturated fatty acid biosynthesis. *J Neurochem.* 1998;71:2510-2517. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.71062510.x>
43. Reuter SE, Evans AM. Carnitine and acylcarnitines: pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51:553-572. <https://doi.org/10.1007/BF03261931>
44. Xu S, Waddell J, Zhu W, Shi D, Marshall AD, McKenna MC, Gullapalli RP. In vivo longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy on neonatal hypoxic-ischemic rat brain injury: Neuroprotective effects of acetyl-L-carnitine. *Magn Reson Med.* 2015;74:1530-1542. <https://doi.org/10.1002/mrm.25537>
45. Chiechio S, Copani A, Nicoletti F, Gereau RWt. L-acetylcarnitine: a proposed therapeutic agent for painful peripheral neuropathies. *Curr Neuropharmacol.* 2006;4:233-237. <https://doi.org/10.2174/157015906778019509>
46. Calvani M, Arrigoni-Martelli E. Attenuation by acetyl-L-carnitine of neurological damage and biochemical derangement following brain ischemia and reperfusion. *Int J Tissue React.* 1999;21:1-6. PMID: 10463134.
47. Pettegrew JW, Klunk WE, Panchalingam K, et al. Clinical and neurochemical effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1995;16:1-4. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)80001-8](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)80001-8)
48. Palacios H, Yendluri B, Parvathaneni K, et al. Mitochondrion specific antioxidants as drug treatments for Alzheimer disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2011;10(2):149-162. <https://doi.org/10.4172/2169-0138.1000103>
49. Kobayashi S, Iwamoto M, Kon K et al. Acetyl-L-carnitine improves aged brain function. *Geriatr Gerontol Int.* 2010;10(suppl 1):99-106. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2010.00595.x>
50. Fathizadeh H, Milajerdi A, Reiner Ž, et al. The Effects of L-Carnitine Supplementation on Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Pharm Des.* 2019;25(30):3266-3281. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190830154336>

Поступила 11.03.2021

Received 11.03.2021

Принята к печати 28.03.2021

Accepted 28.03.2021