L-карнитин для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: систематический обзор литературы и метаанализ

Дж.Дж. Диниколантонио, К.Дж. Лави, Х. Фарес, А.Р. Менезес, Дж.Х. Окиф

Клиника Мейо, США

Хотя современные методы лечения острого коронарного синдрома (ОКС), включая чрескожные вмешательства на коронарных сосудах, двойную антиагрегантную терапию, β–блокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), омега-3 жирные кислоты и сердечную реабилитацию [1], позволили значительно улучшить клинические результаты, частые сердечно-сосудистые осложнения, возникающие после ОКС, продолжают оставаться серьезной проблемой. Одним из многообещающих методов решения этой проблемы является применение L-карнитина с целью оптимизации сопряженного окисления свободных жирных кислот и глюкозы [2]. Влияние на метаболические процессы в сердечной мышце посредством L-карнитина является одним из вариантов снижения частоты осложнений и смертности среди пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ).

L-карнитин – вещество из группы четвертичных аминов, играет важную роль в энергетическом обмене в миокарде: переносит свободные жирные кислоты внутрь митохондрии и тем самым увеличивает доступность наиболее предпочтительного субстрата для окислительного метаболизма в сердце [2]. Более того, показано, что в условиях ишемии L-карнитин предотвращает накопление эфиров жирных кислот, которое может приводить к возникновению фатальных желудочковых аритмий (ЖА) [2, 3]. При ишемии содержание в миокарде L-карнитина резко снижается, и прием препаратов L-карнитина позволяет восстановить его необходимый уровень в сердечной мышце, что положительно влияет на метаболизм и функцию левого желудочка (ЛЖ) [4–7]. Более того, метаанализ 4-х исследований, в которых L-карнитин сравнивали с плацебо, показал что L-карнитин достоверно снижал скорость постинфарктного увеличения объема ЛЖ в течение первого года после ОИМ [8]. Предотвращение расширения ЛЖ и сохранение сердечной функции после ОИМ, без сомнения, является важной клинической задачей, т.к. дилатация ЛЖ – это значимый фактор риска развития сердечной недостаточности (СН) и смерти [9]. В этой связи путем систематического обзора и метаанализа проведенных к настоящему времени исследований нами была определена эффективность L-карнитина по сравнению с плацебо или стандартным лечением (контролем) у пациентов с ОИМ.

Методы

Систематический обзор литературы был выполнен согласно рекомендациям для проведения систематических обзоров исследований, посвященных лечению, – PRISMA (preferred reporting items for systematic review sandmeta-analyses – наиболее важные пункты для систематических обзоров и метаанализов) [10].

Источники данных и методы поиска

Исследования для анализа были взяты из следующих источников: Ovid/MEDLINE (1974–2012), PubMed (1973–2012) и Embase (1974–2012). С целью обнаружения статей, упущенных при поиске в электронных базах данных, были проанализировали списки литературы из найденных оригинальных работ и обзоров. Поиск включал только статьи на английском языке. Появление новых публикаций в период с 1 мая 2012 по 31 августа 2012 г. отслеживалось с помощью системы автоматического оповещения по электронной почте.

Отбор исследований

Исследования для анализа отбирались с помощью следующих критериев: сравнительные исследования, включавшие взрослых (возраст >18 лет), получавших L–карнитин, который сравнивали с плацебо или контролем, при этом оценивали смертность от любых причин, сердечно-сосудистые осложнения (включая повторный инфаркт миокарда), а также развитие СН и ЖА. Мы исключали исследования, в которых не анализировали осложнения или смертность. Названия и резюме найденных статей просматривались двумя авторами (Дж.Дж.Д. и Х.Ф.) независимо друг от друга, и в результате неподходящие исследования были исключены на этом этапе.

Извлечение данных и оценка качества

Из каждого исследования извлекали следующие данные: число пациентов в каждой из групп, форма лечения, критерии включения, исходное и конечное артериальное давление, частота сердечных сокращений, фракция выброса, тип ОИМ (процент передней стенки, задней стенки и т.д.), а также длительность наблюдения. Также регистрировали следующие данные из каждой работы: общая смертность, сердечно-сосудистые осложнения (повторные инфаркты миокарда), развитие СН и ЖА. Качество исследований оценивали по следующим показателям: сокрытие формы лечения, сходство групп по исходным характеристикам, включая прогностические факторы и прием медикаментозных препаратов, «ослепление» тех, кто оценивал результаты лечения, врачей, проводивших лечение и пациентов, число пациентов, закончивших исследование, и число пациентов, подвергнувшихся вмешательству хотя бы один раз. В целом качество исследований оценивали с применением шкалы Jadad [11]. Извлечение данных выполняли независимо друг от друга три исследователя (Дж.Дж.Д., Х.Ф., и А.Р.М.), а оценку качества – два исследователя (Х.Ф. и А.Р.М.), применяя стандартную форму. Риск систематической ошибки для полученной информации оценивали с применением критериев, рекомендованных Cochrane Collaboration (Кокрановское Сотрудниче-

ство), в частности учитывали методику распределения по группам лечения, сокрытие характера лечения, «ослепление» участников исследования, медицинского персонала и исследователей, оценивавших результаты лечения, полноту полученных данных, отчеты по выбранной конечной точке и другие источники систематической ошибки. Исследования с высоким или неопределенным риском систематической ошибки по первым трем критериям рассматривали как исследования, имеющие высокий риск систематической ошибки, все остальные работы относили к группе с низким риском систематической ошибки.

Анализ данных

Результат каждого исследования был представлен в форме отношения рисков (ОР) или отношения шансов (ОШ) (95% доверительный интервал (ДИ)). Средние показатели были рассчитаны с применением моделей случайных эффектов Der-Simonian и Laird для метаанализа. Итоговые показатели представлены в форме ОР или ОШ и числа пациентов, нуждающихся в лечении (ЧПНЛ) для предотвращения одного клинического случая или регистрации конечной точки у одного пациента. Статистическая гетерогенность исследований была оценена с применением I^2 статистики [12], при этом I^2<30% указывает на низкий уровень гетерогенности, I^2 = 30%–50% – на средний и I^2>50% – на высокий уровень гетерогенности [13]. Значение двусторонней величины p<0,05 рассматривали как признак статистической достоверности во всех анализах. Для анализа использовалась программа Cochrane Review Manager (RevManv.5). Для оценки общего эффекта исследований был проведен анализ чувствительности со средним числом событий (⩾10).

Результаты

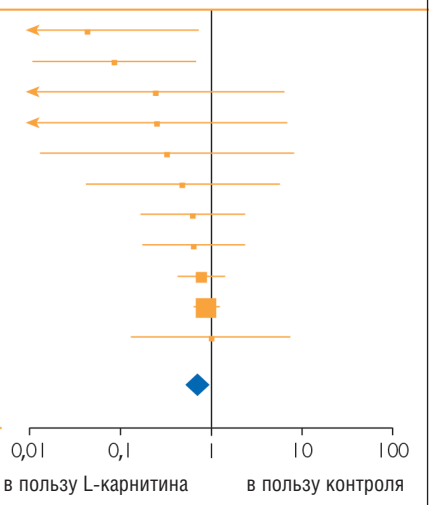
Отбор исследований для анализа

Анализ литературы выявил 153 работы, 18 из которых были изучены полностью в связи с тем, что они соответствовали критериям включения. Из этих статей 13 были включены в анализ (рис. 1) [4, 14–25]. Дополнительные таблицы 1 и 2, представленные по адресу *http://www.mayoclinicproceedings.org*, содержат основные сведения об этих 13 исследованиях [4, 14–25].

Характеристики исследований, включенных в анализ

Во всех работах сравнивали L-карнитин с плацебо или контролем у пациентов с ОИМ. Основные характеристики пациентов и принимаемые ими препараты были схожими во всех исследованиях, за исключением работы DePasquale и соавт. [15]. Медиана числа пациентов в исследовании составила 96 (интерквартильный диапазон от 20 до 2329), медиана периода наблюдения равнялась 2 мес. (интерквартильный диапазон от 0,7 до 12 мес.).

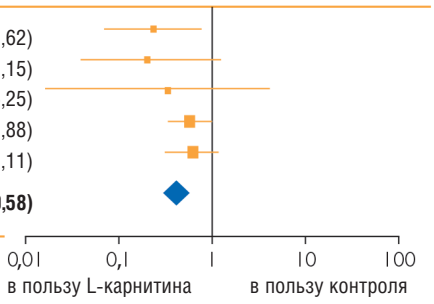
Исследование или подгруппа	L-карнитин (n)		Контроль (n)			Отношение шансов. ОД, случайная (95% ДИ)
	Событий	Пациентов	Событий	Пациентов	Вес (%)	
B. De Pasquale и соавт. [15], 1990	0	49	18	97	1,2	0,04 (0,00–0,74)
P. Davini и соавт. [14], 1992	1	81	10	79	2,1	0,09 (0,01–0,69)
K. Jacoba и соавт. [18], 1996	0	22	1	17	0,9	0,24 (0,01–6,39)
A. Rebuzzi и соавт. [22], 1984	0	12	1	10	0,8	0,25 (0,01–6,94)
Y. Xue и соавт. [25], 2007	0	48	1	48	0,9	0,33 (0,01–8,22)
R. Iyer и соавт. [17], 1999	1	30	2	30	1,5	0,48 (0,04–5,63)
R. Singh и соавт. [23], 1996	4	51	6	50	5,1	0,62 (0,17–2, 36)
B. Kobulia и соавт. [19] 2002	4	45	7	53	5,4	0,64 (0,17–2,35)
S. Iliceto и соавт. [16], 1995	21	233	27	239	22,8	0,78 (0,43–1,42)
G. Tarantini и соавт. [24], 2006	67	1168	75	1161	57,0	0,88 (0,63–1,24)
P. Rizzon и соавт. [4], 1989	2	28	2	28	2,2	1,00 (0,13–7,64)
Всего	**100**	**1767**	**150**	**1812**	**100**	**0,73 (0,54–0,99)**



Гетерогенность: Tay^2=0,01; χ^2=10,36, df=10 (p=0,41); I^2=4%
Тест общего эффекта: Z=2,00 (p=0,05)

Таблица 1. Схема отношений шансов для смертности от любых причин. ОД – обратная дисперсия

Исследование или подгруппа	L-карнитин (n)		Контроль (n)			Отношение рисков. ОД, случайная (95% ДИ)
	Событий	Пациентов	Событий	Пациентов	Вес (%)	
P. Rizzon и соавт. [4], 1989	2	28	13	28	13,6	0,15 (0,04–0,62)
S. Pehlivanoglu и соавт. [21], 1996	1	12	9	18	7,1	0,17 (0,02–1,15)
A. Rebuzzi и соавт. [22], 1984	0	12	1	10	2,8	0,28 (0,01–6,25)
B. Martina и соавт. [20], 1992	4	12	7	8	37,2	0,38 (0,16–0,88)
R. Singh и соавт. [23], 1996	7	51	14	50	39,3	0,49 (0,22–1,11)
Всего	**14**	**115**	**44**	**114**	**100**	**0,35 (0,21–0,58)**



Гетерогенность: Tay^2=0,00; χ^2=2,61, df=4 (p=0,63); I^2=0%
Тест общего эффекта: Z=4,03 (p<0,0001)

Таблица 2. Схема отношений рисков для желудочковой аритмии. ОД – обратная дисперсия

Оценка качества

Шесть исследований показали хороший результат согласно индикаторам по оценке качества применявшихся методов (дополнительная таблица 3, представленная по адресу *http://www.mayoclinicproceedings.org*). Скрытое распределение пациентов и «ослепление» в отношении как минимум одной конечной точки применяли в 7 и 9 из 13 исследований соответственно.

Конечные точки

Смертность от любых причин. Одиннадцать исследований (n=3579) обладали данными по смертности от любых причин. Применение L-карнитина достоверно снижает смертность от любых причин на 27% по сравнению с плацебо или контролем (отношение шансов 0,73; 95% ДИ 0,54–0,99; p=0,05; I^2=4% (табл. 1); ОР 0,78; 95% ДИ 0,60–1,00; P=.05; I^2=0%). ЧПНЛ составило 38 (95% ДИ 23–105).

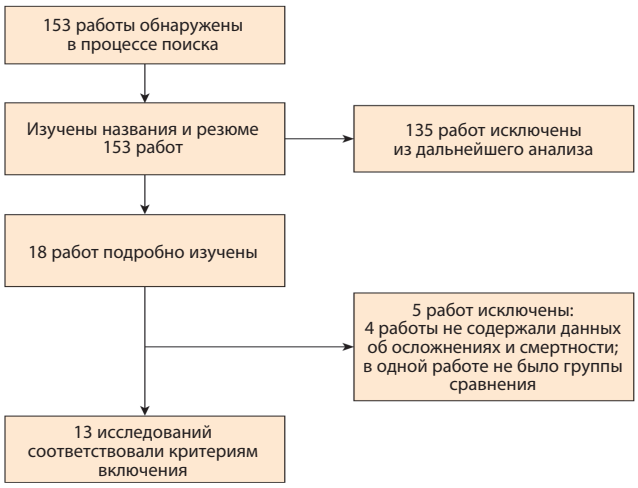


Рис. 1. Процесс отбора работ для анализа

Желудочковые аритмии. В пяти исследованиях (n=229) были представлены данные о ЖА. Применение L-карнитина достоверно снижает риск развития ЖА на 65% по сравнению с плацебо или контролем (ОР 0,35; 95% ДИ 0,21–0,58; p<0,0001; I^2=0%) (табл. 2). ЧПНЛ в этих исследованиях было 4 (95% ДИ 3–6). В работах B.Martina и соавт. [20] и P. Rizzon и соавт. [4] в качестве ЖА рассматривали желудочковые экстрасистолии высоких градаций на второй день от начала ОИМ.

Повторные инфаркты. В четырех исследованиях (n=829) были представлены данные о повторных инфарктах. По сравнению с плацебо или контролем L-карнитин не приводил к достоверному снижению частоты повторных инфарктов миокарда (ОР 0,78; 95% ДИ 0,41–1,48; P=0,45; I^2=0%) (табл. 3).

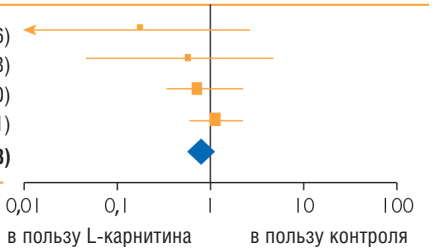
Сердечная недостаточность. В шести исследованиях (n=3214) сообщалось о развитии СН. По сравнению с плацебо или контролем L-карнитин не достоверно снижал частоту развития СН (ОР 0,85; 95% ДИ 0,67–1,09; p=0,21; I^2=0%) (табл. 4).

Стенокардия. В двух исследованиях было проанализировано развитие стенокардии. Применение L-карнитина достоверно снижает риск развития стенокардии на 40% по сравнению с плацебо или контролем (ОР 0,60; 95% ДИ 0,50–0,72; p<0,00001; I^2=0%) (табл. 5). ЧПНЛ составило 3 (95% ДИ 2–5).

Анализ чувствительности

При исключении из анализа 5 исследований с наименьшим количеством пациентов [4, 17, 18, 22, 25], в которых отмечено умеренное число случаев смерти (⩾10 в общей сложности), снижение смертности от любых причин при применении L-карнитина составило 34% по сравнению с плацебо или контролем (ОР 0,67; 95% ДИ 0,42–1,07; p=0,09; I2=40%) (табл. 6).

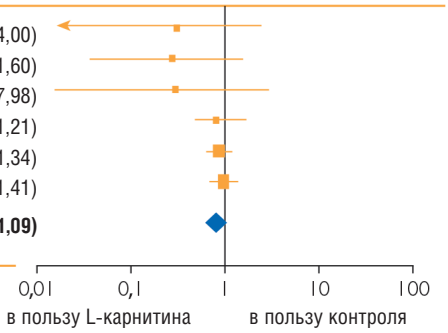
Исследование или подгруппа	L-карнитин (n) Событий	L-карнитин (n) Пациентов	Контроль (n) Событий	Контроль (n) Пациентов	Вес (%)	Отношение рисков. ОД, случайная (95% ДИ)
P. Davini и соавт. [14], 1992	0	81	3	79	4,7	0,14 (0,01–2,66)
Y. Xue и соавт. [25], 2007	1	48	2	48	7,3	0,50 (0,05–5,33)
R. Singh и соавт. [23], 1996	4	51	7	50	30,0	0,56 (0,17–1,80)
S. Iliceto и соавт. [16], 1995	11	233	10	239	58,1	1,13 (0,49–2,61)
Всего	**16**	**413**	**22**	**416**	**100**	**0,78 (0,41-1,48)**



Гетерогенность: Tau^2=0,00; χ^2=2,50, df=3 (p=0,47); I^2=0%
Тест общего эффекта: Z=0,76 (p=0,45)

Таблица 3. Схема отношений рисков для повторного инфаркта миокарда. ОД – обратная дисперсия

Исследование или подгруппа	L-карнитин (n) Событий	L-карнитин (n) Пациентов	Контроль (n) Событий	Контроль (n) Пациентов	Вес (%)	Отношение рисков. ОД, случайная (95% ДИ)
P. Davini и соавт. [14], 1992	0	81	2	79	0,7	0,20 (0,01–4,00)
P. Rizzon и соавт. [4], 1989	1	28	5	28	1,4	0,20 (0,02–1,60)
Y. Xue и соавт. [25], 2007	0	48	1	48	0,6	0,33 (0,01–7,98)
R. Singh и соавт. [23), 1996	12	51	18	50	15,8	0,65 (0,35–1,21)
G. Tarantini и соавт. [24], 2006	41	1168	46	1161	35,4	0,89 (0,59–1,34)
S. Iliceto и соавт. [16] 1995	46	233	48	239	46,1	0,98 (0,68–1,41)
Всего	**100**	**1609**	**120**	**1605**	**100**	**0,85 (0,67-1,09)**



Гетерогенность: Tau^2=0,00; χ^2=4,45, df=5 (p=0,49); I^2=0%
Тест общего эффекта: Z=1,26 (p=0,21)

Таблица 4. Схема отношений рисков для сердечной недостаточности. ОД – обратная дисперсия

Обсуждение

Проведенный нами систематический обзор 13 контролируемых исследований, включавших в общей сложности 3629 пациентов, среди которых отмечено 250 смертей, 220 случаев впервые развившейся СН и 38 повторных инфарктов миокарда, показал, что ***применение L-карнитина приводит к достоверному снижению смертности от любых причин и с высокой степенью достоверности – к уменьшению частоты возникновения ЖА и частоты развития стенокардии***.

Потенциальный механизм, лежащий в основе положительного действия L-карнитина при ОИМ, скорее всего является многофакторным и может частично быть связан со способностью данного вещества улучшать энергетический метаболизм в митохондриях кардиомиоцитов за счет усиления транспорта длинноцепочечных жирных кислот из цитозоля в митохондриальный матрикс, где происходит β-окисление, удаление токсичных недоокисленных остатков жирных кислот, снижение концентрации длинноцепочечных жирных кислот, которая повышается при ишемии, а также за счет восстановления в миокарде пониженного уровня L-карнитина, развившегося в результате ишемии, ОИМ и СН [2–4, 26–29]. Более того, L-карнитин оказывает благоприятное действие на ремоделирование левого желудочка, приводя к значительному снижению его объема после ОИМ [16]. Во многих исследованиях также была показана способность L-карнитина уменьшать размеры зоны инфаркта (оценивавшиеся по уровням сердечных ферментов) у пациентов с ОИМ [18, 22, 23]. Кроме того, L-карнитин также снижает частоту ЖА после ОИМ, что может частично объяснять отмеченное в исследовании Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico 2

Исследование или подгруппа	L-карнитин (n)		Контроль (n)			Отношение рисков. ОД, случайная (95% ДИ)
	Событий	Пациентов	Событий	Пациентов	Вес (%)	
R. Singh и соавт. [23], 1996	9	51	18	50	6,5	0,49 (0,24–0,99)
P. Davini и соавт. [14], 1992	48	81	77	79	93,5	0,61 (0,51–0,73)
Всего	**57**	**132**	**95**	**129**	**100**	**0,60 (0,50–0,72)**

Гетерогенность: Tay^2=0,00; χ^2=0,34, df=1 (p=0,56); I^2=0%
Тест общего эффекта: Z=5,63 (p<0,00001)

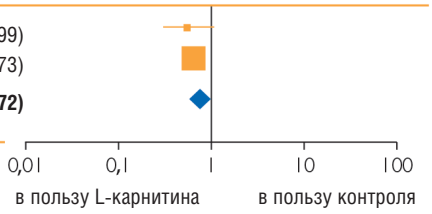
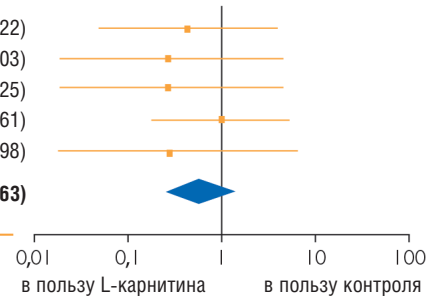


Таблица 5. Схема отношений рисков для стенокардии. ОД – обратная дисперсия

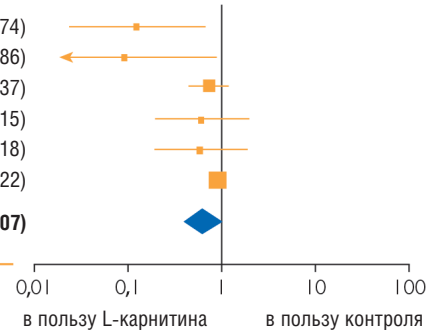
Исследование или подгруппа	L-карнитин (n)		Контроль (n)			Отношение рисков. ОД, случайная (95% ДИ)
	Событий	Пациентов	Событий	Пациентов	Вес (%)	
Смертность от всех причин в исследованиях с наименьшим количеством пациентов						
R. Iyer и соавт. [17], 1999	1	30	2	30	1,1	0,50 (0,05–5,22)
K. Jacoba и соавт. [18], 1996	0	22	1	17	0,6	0,26 (0,01–6,03)
A. Rebuzzi и соавт. [22], 1984	0	12	1	10	0,7	0,28 (0,01–6,25)
P. Rizzon и соавт. [4], 1989	2	28	2	28	1,8	1,00 (0,15-6,61)
Y. Xue и соавт. [25], 2007	0	48	1	48	0,6	0,33 (0,01–7,98)
Итого	**3**	**140**	**7**	**133**	**4,9**	**0,52 (0,17-1,63)**

Гетерогенность: Tay^2=0,00; χ^2=0,87, df=4 (p=0,93); I^2=0%
Тест общего эффекта: Z=1,13 (p=0,26)



Смертность от всех причин без рассмотрения исследований с наименьшим количеством пациентов						
P. Davini и соавт. [14], 1992	1	81	10	79	1,5	0,10 (0,01–0,74)
B. De Pasquale и соавт. [15], 1990	0	49	18	97	0,8	0,05 (0,00–0,86)
S. Iliceto и соавт. [16], 1995	21	233	27	239	21,6	0,80 (0,46–1,37)
B. Kobulia и соавт. [19], 2002	4	45	7	53	4,7	0,67 (0,21–2,15)
R. Singh и соавт. [23], 1996	4	51	6	50	4,4	0,65 (0,20–2,18)
G. Tarantini и соавт. [24], 2006	67	1168	75	1161	62,1	0,89 (0,65–1,22)
Итого	**97**	**1627**	**143**	**1679**	**95,1**	**0,67 (0,42-1,07)**

Гетерогенность: Tay^2=0,11; χ^2=8,36, df=5 (p=0,14); I^2=40%
Тест общего эффекта: Z=1,68 (p=0,09)



Всего	**100**	**1767**	**150**	**1812**	**100**	**0,78 (0,60-1,00)**

Гетерогенность: Tay^2=0,00; χ^2=9,74, df=10 (p=0,46); I^2=0%
Тест общего эффекта: Z=1,96 (p=0,05)
Тест различий подгрупп: χ^2=0,17, df=1 (p=0,68); I^2=0%

Таблица 6. Схема отношений рисков для смертности от любых причин с учетом и без учета небольших исследований. ОД – обратная дисперсия

(CEDIM 2) снижение смертности на 39% в первые 5 дней при применении данного препарата (27 против 44 случаев, ОР 0,61, 95% ДИ 0,37–0,98, p=0,041) [4, 20–24].

Эти данные указывают на то, что ***L-карнитин может снижать смертность от любых причин, а также частоту возникновения ЖА и развития стенокардии у пациентов с ОИМ***. Современные методы лечения стенокардии включают как реваскуляризацию, так и назначение антиангинальных препаратов, таких как β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и нитраты, а также препаратов из нового класса блокаторов натриевых каналов (ранолазин), недавно дополнивших этот список. Ранолазин может быть эффективным с точки зрения действия на симптомы, однако до настоящего времени, в отличие от L-карнитина, его действие на частоту развития осложнений не подтверждено. Что касается блокаторов кальциевых каналов и нитратов, то снижение частоты осложнений при их применении показано лишь в ограниченном числе работ. Хотя современные рекомендации по лечению ОКС/ОИМ не включают L-карнитин, достаточно убедительные данные, приведенные выше, указывают на необходимость проведения крупного многоцентрового исследования для подтверждения благоприятных эффектов L-карнитина как при ОИМ [1], так и при стенокардии напряжения. Несмотря на то, что для подтверждения результатов данного систематического обзора необходимо проведение многоцентрового рандомизированного исследования, с учетом низкой стоимости и превосходного профиля безопасности L-карнитина, его применение может быть оправданным у отдельных пациентов с высоким риском или стенокардией после ОИМ, которые не переносят β-блокаторы или иАПФ.

Следует обратить внимание на важные потенциальные недостатки нашей работы. Во-первых, не все исследования, включенные в метаанализ, были двойными слепыми (n=5), при этом качество 6 из 13 исследований было оценено как среднее или хорошее (т.е. сумма по шкале Jadad ⩾3 из 5). Во-вторых, большинство исследований включали относительно небольшое число пациентов. Исключением является исследование CEDIM 2 [24] (n=2329), в котором отмечено 62% случаев смерти от общего числа исследований, включенных в анализ. Однако анализ полного набора данных не показал гетерогенности между исследованиями в отношении смертности (I^2=4%), ЖА (I^2=0%), эпизодов стенокардии (I^2=0%), СН и повторных инфарктов миокарда (I^2=0%). Более того, возможно, что наш систематический обзор не выявил достоверных различий в развитии СН и повторных инфарктов миокарда, т.к. B. Kobulia и соавт. [19] отметили снижение числа случаев СН на 43% в течение 6 мес. и числа повторных инфарктов и смертей на 15%, однако мы не могли использовать эти данные в нашем анализе, т.к.авторы данной работы не представили сведений об абсолютном числе пациентов с этими осложнениями. Добавим, что большая часть исследований была проведена достаточно давно, до того как широкое распространение получило сочетание реваскуляризации и двойной антиагрегантной терапии с высокими дозами сильнодействующих статинов. Например, другие формы терапии, включая омега-3 жирные кислоты или рыбий жир, также казались достаточно эффективными в период, когда лечение было менее интенсивным (исследования Diet and Reinfarction Trial (Диета и Повторные Инфаркты) и Gruppo Italiano perlo Studio della Soprav vivenza nell'Infarto

Реклама

Элькар®
левокарнитин
Раствор для инъекций

Энергетическая реанимация клеток

- Снижает на 39% риск ранней смертности при ОИМ [1]
- Снижает летальность пациентов с кардиогенным шоком до 22,2% [2]
- Эффективен для вторичной профилактики у пациентов с ОИМ [3]:
  - на 27% снижает шанс смерти от любых причин
  - на 40% снижает риск развития стенокардии
  - на 65% снижает риск возникновения желудочковых аритмий

Рег. №: ЛСР-002224/08

Рег. №: ЛСР-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

www.pikfarma.ru

ПИК-ФАРМА

miocardico-Prevenzione) [30, 31], однако эти положительные эффекты значительно сократились или полностью исчезли при применении современных, более агрессивных лечебных методик (исследования Investigators in the Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (Исследование снижения частоты осложнений при применении гларгина) и Supplementation with Folate, Vitamin B_6 and B_{12},and/or Omega-3 Fatty Acids (Прием фолата, витаминов B_6 и B_{12} и/или омега-3 жирных кислот) [32, 33].

В то же время в исследовании CEDIM 2 L-карнитин назначали пациентам, получавшим оптимальное лечение (тромболизис (78%), ацетилсалициловую кислоту (91%), иАПФ (79%), β-блокаторы (68%), гепарин (67%), чрескожные вмешательства на коронарных сосудах (12%) и статины (77%)). При этом было отмечено достоверное снижение смертности в течение первых 5 дней (p=0,041). Необходимо также отметить, что число пациентов, включенных в исследование CEDIM 2, оказалось ниже запланированного (планировалось более 4000, а было включено 2330), что могло не позволить ему выявить различия в сердечно-сосудистых осложнениях [24].

Таким образом, возможные положительные эффекты L-карнитина следует оценить в современных условиях при достаточной мощности исследования. Кроме того, как и в большинстве других метаанализов, мы включили в работу исследования, в которых применяли различные дозы (2–14 г/сут.), частоту приема (1, 2 и 3 раза/сут.) и форму препарата (внутривенное введение или таблетки). По данным исследований, минимальной эффективной дозой L-карнитина является 2 г/сут., а оптимальной – от 6 до 9 г/сут. Наконец, кто-то мог бы подвергнуть сомнению достоверность полученных результатов в одном из включенных в данный анализ исследований [23], тем не менее, об этом никогда не было объявлено официально [34]. Однако исключение данной работы из анализа лишь незначительно снижает положительное действие L-карнитина на общую смертность (-26%, p=0,07, I^2=7%) и не меняет эффект в отношении ЖА (-72%, p=0,0001, I^2=0%), при этом действие на стенокардию не может быть оценено адекватно.

Несмотря на все эти потенциальные ограничения, можно предположить, что общий результат данного метаанализа подтверждает возможность назначения L–карнитина пациентам с ОИМ, а, возможно, также для вторичной профилактики, включая лечение стенокардии. Проведение масштабного исследования могло бы подтвердить эффективность L-карнитина у пациентов с ОИМ в современных условиях, когда широко применяются реваскуляризация и другие интенсивные методы лечения. Подобное исследование, впрочем, может не состояться в связи с тем, что L-карнитин является широкодоступным препаратом, продающимся без рецепта, и доходы, получаемые его производителями, относительно невелики по отношению к синтетическим препаратам. Хотя применение L-карнитина обсуждается уже достаточно длительное время, большинство проведенных исследований включали небольшое число пациентов и не имели четко определенных твердых конечных точек. Более того, исследование CEDIM 2, в котором отмечено 142 случая смерти, в целом было воспринято как показавшее отрицательный результат, несмотря на достоверное уменьшение смертности в течение первых 5 дней среди пациентов с ОИМ, принимавших L–карнитин. Однако в настоящем анализе в результате объединения данных 11 исследований, в которых в общей сложности имели место 250 случаев смерти, было установлено, что ***применение L-карнитина для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний достоверно снижает смертность от любых причин по сравнению с плацебо или контролем***.

Заключение

По сравнению с плацебо или контролем применение L-карнитина у пациентов с ОИМ приводит к достоверному снижению: на 27% смертности от любых причин, на 65% – частоты возникновения ЖА и на 40% – частоты развития стенокардии. Эти данные указывают на необходимость проведения крупного рандомизированного контролируемого исследования эффективности этого недорогого и безопасного препарата в современных условиях.

Реферат подготовлен к.м.н. Л.Г. Оганезовой по материалам статьи J.J. DiNicolantonio, C.J. Lavie, H. Fares, et al. «L-Carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis». Mayo Foundation for Medical Education and Research Mayo Clin Proc. 2013: 1-8

Литература

1. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2, suppl):e637S-e668S.
2. Opie LH. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. Am Heart J. 1979;97(3):375-388.
3. Shug AL, Thomsen JH, Folts JD, et al. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia. Arch Biochem Biophys. 1978;187(1):25-33.
4. Rizzon P, Biasco G, Di Biase M, et al. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. Eur Heart J. 1989;10(6):502-508.
5. Liedtke AJ, DeMaison L, Nellis SH. Effects of L-propionylcarnitine on mechanical recovery during reflow in intact hearts. Am J Physiol. 1988;255(1, pt 2):H169-H176.
6. Micheletti R, Giacalone G, Canepari M, Salardi S, Bianchi G, Reggiani C. Propionyl-L-carnitine prevents myocardial mechanical alterations due to pressure overload in rats. Am J Physiol. 1994;266(6, pt 2):H2190-H2197.
7. Colonna P, Iliceto S. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial. Am Heart J. 2000; 139(2, pt 3):S124-S130.
8. Bai YY, Sun L, Liu JH, Sun RT. L-Carnitine and cardiovascular disease: from basic science to clinical application. Cardiology. 2009;114(1S):128.
9. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. Circulation. 1987;76(1):44-51.
10. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ. 2009;339:b2700.
11. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.
12. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a metaanalysis. Stat Med. 2002;21(11):1539-1558.
13. Higgins JP, Green S, eds. Cochran Handbook for Systematic Review of Interventions: Assessing Risk of Bias in Included Studies. 5.0.0 ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2008.
14. Davini P, Bigalli A, Lamanna F, Boem A. Controlled study on L-carnitine therapeutic efficacy in post-infarction. Drugs Exp Clin Res. 1992;18(8):355-365.
15. De Pasquale B, Righetti G, Menotti A. L-Carnitine for the treatment of acute myocardial infarct [in Italian]. Cardiologia. 1990; 35(7):591-596.
16. Iliceto S, Scrutinio 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. J Am Coll Cardiol. 1995;26(2):380-387.
17. Iyer R, Gupta A, Khan A, Hiremath S, Lokhandwala Y. Does left ventricular function improve with L-carnitine after acute myocardial infarction? J Postgrad Med. 1999;45(2):38-41.
18. Jacoba KGC, Abarquez RF, TopacioGO, et al. Effect of L-carnitine on the limitation of infarct size in on-month postmyocardial infarction cases: a multicentre, randomised, parallel, placebo-controlled trial. Clin Drug Investig. 1996;11(2):90-96.
19. Kobulia B, Chapichadze Z, Andriadze G, Machavariani P. Effects of carnitine on 6-month incidence of mortality and heart failure in patients with acute myocardial infarction. Ann Biomed Res Educ. 2002;2(3):240-243.
20. Martina B, Zuber M, Weiss P, Burkart F, Ritz R. Anti-arrhythmia treatment using L-carnitine in acute myocardial infarct [in German]. Schweiz Med Wochenschr. 1992;122(37):1352-1355.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru