

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

16(1)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2020

Представлен в Scopus, Web of Science, EMBASE, DOAJ, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования

www.rpcardio.com



Левокарнитин в лечении полиморбидных пациентов

Антон Павлович Переверзев¹, Даниэлла Андреевна Шевченко²,
Анастасия Витальевна Филиппова³, Андрей Аполлонович Кириченко¹,
Ирина Федоровна Кроткова¹, Ольга Дмитриевна Остроумова^{1*}

¹ Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

³ Российский университет дружбы народов
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Эффективное и безопасное лечение пациентов с полиморбидной патологией является актуальной задачей современного здравоохранения. Особую сложность представляет собой лечение пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью, требующей комплексного подхода к лечению и выработке особого, так называемого «пациент-ориентированного подхода». Современные научные данные свидетельствуют о том, что применение препарата с мультимодальными свойствами левокарнитина в составе комплексной терапии у таких пациентов способствует повышению ее эффективности. Так, показано, что левокарнитин может оказывать благоприятное воздействие на уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией, особенно имеющих избыточный вес и ожирение. Эффективен левокарнитин и в комплексной терапии сердечной недостаточности, что было изучено в нескольких клинических исследованиях, где продемонстрирована его способность увеличивать фракцию выброса левого желудочка, ударный объем крови и другие показатели. Оптимизация биодоступности оксида азота (NO) и снижение системного окислительного стресса на фоне приема левокарнитина играет важную положительную роль в комплексной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца: стенокардией напряжения и постинфарктным кардиосклерозом, уменьшая количество ангинозных приступов. Поскольку левокарнитин обладает мощными антиоксидантными эффектами, он оказывает и нейропротективное действие. При нарушении функции почек вследствие ускорения элиминации и нарушения реабсорбции развивается дефицит левокарнитина в тканях организма, в связи с чем Агентством по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (USFDA) было принято решение о возможности применения левокарнитина у пациентов, находящихся на гемодиализе. Таким образом, учитывая положительные эффекты левокарнитина при ряде часто сочетающихся заболеваний, он может рассматриваться как препарат выбора в лечении пациентов с полиморбидной патологией.

Ключевые слова: полиморбидность, коморбидность, левокарнитин, ацетилкарнитин.

Для цитирования: Переверзев А.П., Шевченко Д.А., Филиппова А.В., Кириченко А.А., Кроткова И.Ф., Остроумова О.Д. Левокарнитин в лечении полиморбидных пациентов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):139-146. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-11

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): acchirurg@mail.ru

Received/Поступила: 19.02.2020

Accepted/Принята в печать: 20.02.2020

Введение

Полиморбидность – наличие нескольких синхронно протекающих заболеваний у одного человека в различных стадиях и фазах своего развития [1]. Под коморбидностью понимают сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически

и генетически взаимосвязанных между собой [1]. Наконец, под мультиморбидностью понимают сочетание у одного больного нескольких хронических заболеваний различного генеза, при этом не подразумевается каких-либо причинно-следственных отношений и статистиче-

ских характеристик [1]. По данным ВОЗ (www.who.int) максимальное увеличение распространенности мультиморбидности обычно приходится на два периода: в возрасте от 50 до 60 лет и после 75 лет [2]. Возраст является сильным фактором риска многочисленных хронических заболеваний, поэтому для пациентов пожилого и особенно старческого возраста характерна полиморбидность и коморбидность, распространенность которых может достигать 62% среди людей 65-74 лет и 82% среди лиц ≥ 85 лет [1,3,4]. При этом по прогнозам Всемирной организации здравоохранения в период с 2015 по 2050 гг. число людей в возрасте 60 лет и старше возрастет с 0,9 до 2 млрд (с 12% до 22% в общей численности населения мира), а, следовательно, ожидается и увеличение количества полиморбидных больных. Так, по данным исследования РЕКВАЗА [5] у 91% пациентов, вошедших в исследование, имелись сопутствующие заболевания, а их количество увеличивалось прямо пропорционально возрасту пациентов ($p < 0,001$) [5].

Для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) коморбидность является характерной особенностью, которая во многом определяет прогноз, клиническую картину, а также продолжительность и качество жизни пациентов [1,5,6].

Повышенное артериальное давление (АД), дислипидемия, увеличение толщины комплекса интимомедиа сонных артерий – все это может способствовать развитию острых нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и нарушения функции почек [5,7].

В регистровом исследовании А.А. Низов и соавт. [5] показали, что в структуре заболеваемости кардиоваскулярная коморбидность занимала одно из ведущих мест. В период с 2012 по 2016 гг. частота различных сочетаний ССЗ возросла с 82% ($n=820$) до 89,7% ($n=897$), при этом наиболее часто отмечались сочетание артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) – 37,6% ($n=376$) больных; сочетание АГ и ХСН отмечено у 42,7% ($n=427$) пациентов, а АГ, ХСН и постинфарктного кардиосклероза – у 9,4% ($n=94$). Только АГ, без других сопутствующих ССЗ, имели лишь 10,3% ($n=103$) пациентов, вошедших в исследование [5].

Наличие у пациента АГ, ИБС, ХСН, а также фибрилляции предсердий является факторами риска развития сосудистых когнитивных нарушений и деменции. Даже без развития инсультов повышение систолического АД на каждые 10 мм рт.ст. увеличивает риск развития умеренных когнитивных нарушений на 7%, тяжелых (деменции) – на 9% [1,8]. Также АГ, ФП, ХСН ассоциированы с повышенным риском возникновения острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), что тоже повышает риск возникновения деменции – в 5-9 раз [1,8].

ХСН также является фактором риска развития когнитивных нарушений (риск когнитивных расстройств наиболее высок при снижении фракции выброса левого желудочка ниже 30%), среди других факторов риска следует упомянуть фибрилляцию предсердий и

гипергликемию. К другим причинам, предрасполагающим к развитию когнитивных нарушений у пациентов с коморбидными ССЗ, относят пожилой возраст, уровень образования, снижение уровня альбумина, натрия и калия в крови [1,9].

Имеется и прямая корреляция между наличием ССЗ и хронической болезнью почек (ХБП). Так, в крупном исследовании A.S. Go с соавт. [10], в котором принимали участие более 1,1 млн. пациентов, было показано, что снижение скорости клубочковой фильтрации является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых событий – инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний периферических артерий, госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью [10,11]. Сходные данные были получены и в систематическом обзоре, в который вошли данные более 1,4 млн пациентов [12].

Имеющиеся данные диктуют необходимость комплексного подхода к лечению пациентов с коморбидными заболеваниями и выработке особого, пациент-ориентированного подхода.

Левокарнитин в лечении полиморбидных пациентов

При наличии коморбидных заболеваний увеличивается число показаний к назначению лекарственных средств (ЛС), в связи с чем возникает необходимость выделять обязательные показания (на основании доказанной эффективности конкретной группы ЛС без адекватного варианта замены на ЛС другой группы) и показания к возможному применению (доказанное благоприятное влияние на прогноз, клиническое течение заболевания, качество жизни пациента, при наличии альтернативной замены на ЛС другой группы) [1]. Однако возможное показание может оказаться даже более предпочтительным при условии наличия ≥ 2 одновременных показаний и для лечения сопутствующей патологии у конкретного пациента [1]. Таким образом, у коморбидных пациентов (в том числе, с наличием нескольких одновременно протекающих заболеваний сердечно-сосудистой системы) в дополнение к обязательным назначениям предпочтительно назначение ЛС с множественными (два и более) показаниями с целью улучшения прогноза и качества жизни пациентов [1].

Одним из таких препаратов является левокарнитин. Данный препарат может быть эффективно использован в составе комплексной терапии пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией; с первичным и вторичным дефицитом левокарнитина, в том числе, у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе; кардиомиопатиями, ишемической болезнью сердца (также стенокардия, острый инфаркт миокарда, постинфарктные состояния); гипоперфузией вследствие кардиогенного шока и другими нарушениями метаболизма в миокарде и ряде других показаний (www.girls.rosminzdrav.ru).

Левокарнитин представляет собой производное аминокислоты лизина. Он синтезируется преимуще-

ственно в печени, также и в почках, а затем доставляется в другие ткани, в основном, в сердечную и скелетную мускулатуру [13]. Одной из основных функций левокарнитина является транспорт жирных кислот через внутреннюю мембрану в матрикс митохондрии для образования АТФ в процессе бета-окисления [14].

Постоянство содержания левокарнитина в организме обеспечивается его биосинтезом, абсорбцией из пищи, последующей элиминацией и реабсорбцией почками [13]. Биодоступность левокарнитина при пероральном приеме составляет 14-18% от общей дозы [13]. Для повышения биодоступности была разработана лекарственная форма на основе ацетилкарнитина – естественного эфира левокарнитина [13-17]. Другим способом повышения биодоступности левокарнитина и быстрого насыщения организма левокарнитином является его парентеральное введение.

С возрастом, а также вследствие некоторых патологических и физиологических процессов (диета с дефицитом левокарнитина и других аминокислот, длительные парентеральное питание, дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы, метилмалоновая ацидемия и ацидурия, пропионовая ацидемия, изовалериановая ацидемия, тяжелые нарушения функции печени, тяжелая диарея или тяжелое нарушение функции почек, вследствие чего происходит массивная потеря левокарнитина, диализ, сепсис, массивные ожоги, большие операции на желудочно-кишечном тракте, прием мельдония, блокирующего эндогенное образование левокарнитина, а также прием ЛС, обладающих токсичностью в отношении митохондрий, например, вальпроатов, и т.д.) может развиваться нарушение функции митохондрий, и уровень карнитина в клетках снижается [18]. Клинически дефицит левокарнитина в организме может проявляться миопатией, кардиомиопатией, гипогликемией, тошнотой, рвотой, ощущением усталости, болями в животе, нарушениями когнитивных функций [19,20]. В эксперименте на пожилых крысах ALCAR было показано, что обогащение их рациона левокарнитином способствовало нивелированию возрастных изменений в функционировании митохондрий печени, митохондрий скелетной и сердечной мышц, снижению окислительного стресса и улучшению когнитивных функций [21-25]. Исследования А.А. Спасова и соавт. [26-28] показали, что у здоровых крыс на фоне дефицита левокарнитина возможно развитие жировой дистрофии печени и атрофия скелетных мышц, а также снижение функциональных резервов миокарда и физической работоспособности [26-28].

У пациентов с сердечно-сосудистой патологией (ХСН, ишемией миокарда, дислипидемией, заболеваниями периферических сосудов) и/или сахарным диабетом независимо от их возраста также наблюдается абсолютный или относительный дефицит левокарнитина [29-31]. Потенциальные механизмы положительных эффектов левокарнитина при данных заболеваниях включают увеличение метаболизма глюкозы за счет стимулирования аэробного гликолиза, снижение

токсического действия длинноцепочечного ацил-КоА в миоцитах, увеличение коронарного кровотока и антиаритмический эффект, а также ингибирование продукции свободных радикалов (антиоксидантное действие) [29].

Далее приведены результаты исследований эффективности и безопасности применения левокарнитина при некоторых наиболее часто встречающихся и сочетающихся между собой сердечно-сосудистых и церебро-вазкулярных заболеваниях, а также хронической болезни почек.

Артериальная гипертензия

Левокарнитин может оказывать благоприятное воздействие на уровень АД у пациентов с АГ. Точный патофизиологический механизм этого феномена до конца не изучен. Однако предполагают, что снижение АД на фоне приема левокарнитина может быть обусловлено его влиянием на простагландины [32] или оптимизацию биодоступности оксида азота (NO) и, как следствие этого, на улучшение функции эндотелия сосудов [33].

В систематическом обзоре и мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований влияния левокарнитина на уровень систолического и диастолического АД, проведенного M. Askarpour и соавт. [34], было показано, что назначение левокарнитина приводило к статистически значимому снижению диастолического АД (ДАД; $-1,162$ мм рт.ст.; 95% доверительный интервал [ДИ] $[-2,020; -0,303]$; $p=0,008$) без влияния на систолическое АД ($-0,085$ мм рт.ст.; 95% ДИ $[-1,45; -1,285]$; $p=0,903$). Особый интерес представляет анализ подгрупп, который выявил, что снижение ДАД происходило у пациентов с избыточной массой тела и ожирением ($-1,232$ мм рт.ст.; 95% ДИ $[2,297; -0,167]$; $p=0,023$) и в дозах <2 г/сут ($-1,639$ мм рт.ст.; 95% ДИ $[-3,038; -0,240]$; $p=0,022$) [34].

Можно предположить, что снижение ДАД на фоне приема левокарнитина у пациентов с избыточной массой тела и ожирением было обусловлено, в том числе, уменьшением инсулинорезистентности, которая является центральным механизмом повышения АД у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Данные литературы свидетельствуют о благоприятном влиянии производного левокарнитина – ацетилкарнитина на инсулинорезистентность. В исследовании P. Ruggenti и соавт. [35] было показано, что прием ацетилкарнитина внутрь в дозе 1 г 2 р/сут статистически значимо повышал скорость утилизации глюкозы с $4,89 \pm 1,47$ до $6,72 \pm 3,12$ мг/кг массы тела в мин ($p=0,003$, с поправкой по методу Бонферрони) Также авторами отмечалось статистически значимое снижение САД, а в группе пациентов с высокой скоростью утилизации глюкозы наблюдалось также статистически значимое снижение ДАД. Все пациенты отметили удовлетворительную переносимость лечения. На основании полученных данных авторами сделан вывод о том, что прием ацетилкарнитина способствует уменьшению инсулинорезистентности [35].

В систематическом обзоре и мета-анализе Y. Хи и соавт. [36], в котором изучалось влияние левокарнитина на инсулинорезистентность (в анализ вошло 5 рандомизированных клинических исследований), было подтверждено положительное влияние левокарнитина на инсулинорезистентность (индекс инсулинорезистентности – HOMA-IR), которая статистически значимо уменьшалась пропорционально длительности применения препарата [взвешенная разность средних (BPC) -0,724; 95%ДИ [-0,959;-0,488]; $p < 0,0001$]; p -значения для показателей HOMA-IR через 3, 6, 9, 12 мес составили 0,875, 0,165, 0,031, 0,007, соответственно [36].

Хроническая сердечная недостаточность

Как уже было отмечено, левокарнитин является прямым антиоксидантом, способствующим нейтрализации свободных радикалов кислорода, а также способствует подавлению их синтеза в дыхательной цепи митохондрий. Снижение уровня активных форм кислорода тормозит образование пероксинитрита – вещества, образующегося при действии супероксид-анионов на радикалы оксида азота, что увеличивает биодоступность NO – универсального вазодилатора, приводя к снижению пред- и посленагрузки на сердце [37].

Эффективность левокарнитина в комплексной терапии сердечной недостаточности изучена в нескольких клинических исследованиях. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном I. Rizos [38], в которое вошли 70 пациентов с ХСН, была выявлена более высокая трехлетняя выживаемость в группе лиц, получавших левокарнитин, по сравнению с группой плацебо [38]. В мета-анализе 17 рандомизированных клинических исследований, проведенном X. Song (1625 пациентов с ХСН) было показано, что применение левокарнитина повышало эффективность терапии сердечной недостаточности, которая оценивалась по снижению функционального класса по NYHA [отношение шансов (ОШ)=3,47; 95%ДИ 2,49-4,82; $p < 0,01$], увеличением фракции выброса левого желудочка (BPC 4,14%; $p = 0,01$), ударного объема (BPC 8,21 мл; $p = 0,01$), сердечного выброса (BPC 0,88 л/мин; $p < 0,01$) и соотношения E/A (BPC 0,23; $p < 0,01$). Было отмечено статистически значимое уменьшение уровня мозгового натрийуретического пептида (Brain natriuretic peptide, BNP) в крови (BPC -124,60 пг/мл; $p = 0,01$) и N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP; BPC -510,36 пг/мл; 95%ДИ [-785,42;-235,30]; $p < 0,01$), конечно-систолического размера левого желудочка (BPC -4,06 мм; 95%ДИ [-6,57;-1,55] $p < 0,01$), конечно-диастолического размера левого желудочка (BPC -4,79 мм; 95%ДИ [-7,08;-2,49]; $p < 0,01$) и конечно-систолического объема левого желудочка (BPC -20,16 мл; 95%ДИ [-35,65;-4,67]; $p < 0,01$). На основании полученных данных авторами был сделан вывод о том, что добавление левокарнитина в схему лечения пациентов с ХСН является эффективной мерой для улучшения контроля клинических симптомов и струк-

турно-функциональных характеристик левого желудочка, что также способствует статистически значимому снижению уровня BNP и NT-proBNP [38,39].

В открытом сравнительном исследовании M.E. Можейко и соавт. [40], в которое вошли 120 коморбидных пациентов с АГ, ИБС, осложненной ХСН с сохраненной фракцией выброса в сочетании с кардиогенной энцефалопатией, получавшие лечение парентеральным введением препарата левокарнитина – Элькар®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл (в течение 10 дней в дозе 1 г/сут однократно в добавление к основной терапии), было показано улучшение психического статуса по шкале MMSE на 23% и увеличение отношения трансмитральных потоков с $0,70 \pm 0,07$ до $0,77 \pm 0,05$, а также тенденция по увеличению мозгового кровотока и повышению переносимости физической нагрузки [40].

Стенокардия напряжения

Оптимизация биодоступности NO и снижение системного окислительного стресса на фоне приема левокарнитина играет важную положительную роль и в комплексной терапии у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения и постинфарктным кардиосклерозом [33]. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании L. Cacciatore и соавт. [41], в котором приняли участие 200 пациентов со стенокардией напряжения, было выявлено, что назначение дополнительно к стандартной комплексной терапии ИБС левокарнитина в дозе 2 г/сут в течение 6 мес приводило к статистически значимому снижению количества экстрасистол в покое и к повышению толерантности к физическим нагрузкам [41]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании A. Cherchi и соавт. [42] с участием 44 мужчин со стенокардией напряжения также показано, что пероральный прием 2 г/сут левокарнитина в течение 4 нед обуславливал статистически значимое повышение толерантности к физической нагрузке по сравнению с группой плацебо [42]. В третьем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном R.N. Iyer и соавт. [43], у 47 пациентов обоего пола со стабильной стенокардией напряжения добавление к стандартной терапии левокарнитина *per os* в дозе 2 г/сут в течение 3 мес увеличивало продолжительность дозированной физической нагрузки и уменьшило время, необходимое для возвращения сегмента ST на электрокардиографии (ЭКГ) к исходному уровню после физической нагрузки в сравнении с плацебо [43].

Следовательно, данные имеющихся плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о том, что добавление перорального левокарнитина к комплексной терапии пациентов со стабильной стенокардией напряжения улучшает переносимость физических нагрузок.

Дисциркуляторная энцефалопатия. Ишемический инсульт

Поскольку левокарнитин обладает мощными антиоксидантными эффектами, он оказывает и нейропро-

тективное действие, обнаруженное в исследованиях *in vitro*, в экспериментах на животных. Так, выявлена прямая корреляция между концентрацией свободных жирных кислот в спинномозговой жидкости и вероятностью развития ишемического инсульта, особенно кардиоэмболического подтипа [44].

В другой работе В.И. Головкин и соавт. [45] изучали эффекты внутривенного введения препарата левокарнитина (Элькар®), назначаемого в течение 10 дней по 1 г/сут однократно мужчинам старческого возраста, страдающим АГ, ИБС в сочетании с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II и III степени в сравнении с контрольной группой. Все пациенты принимали основную этиопатогенетическую терапию. Назначение левокарнитина статистически значимо увеличило дистанцию ходьбы на 74%, устойчивость внимания и работоспособность (таблица Шульте) – на 48%, запоминание слов (тест Мини-Ког) увеличилось в 3 раза. На основании полученных данных авторы рекомендуют прием левокарнитина больным с ДЭ и кардиоцеребральным синдромом [45].

В исследовании безопасности и эффективности левокарнитина у больных в раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта, проведенном Л. В. Чичановской и соавт. [46], приняли участие 60 пациентов, которых разделили на следующие группы: 1-я группа получала левокарнитин (Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл, 500 мг внутримышечно 2 р/сут в течение 7 дней с повторным курсом через 10 дней) в комплексной терапии 2-го этапа постинсультной реабилитации, 2-я группа – стандартную терапию. Эффективность лечения оценивали по шкалам NIHSS, индекс Бартел, MFI-20, HADS, ВАШ на 1-й, 7-10-й и 28-30-й день лечения. Было выявлено снижение частоты жалоб как церебрального, так и общесоматического характера в сочетании с уменьшением неврологического дефицита (шкала NIHSS). Кроме того, значимо снизился уровень общей астении и психоэмоциональных нарушений, что привело к уменьшению доли больных, зависимых от посторонней помощи [46].

Положительное влияние на течение различных заболеваний центральной и периферической нервной системы, особенно сосудистого генеза, обладает производное левокарнитина – ацетилкарнитин. Особенностью данного ЛС является то, что оно структурно похоже на ацетилхолин и обладает холиномиметическим, трофическим и нейропротективным действием [47-50].

Ацетилкарнитин показан в составе комплексной терапии пациентам с церебральной сосудистой деменцией, начальной деменцией альцгеймеровского типа, при снижении умственной работоспособности для улучшения концентрации, памяти, а также при периферической нейропатии, первичных и вторичных инволютивных синдромах на фоне сосудистых энцефалопатий (www.grls.rosminzdrav.ru).

Хроническая болезнь почек/гемодиализ

При нарушении функции почек, вследствие ускорения элиминации и нарушения реабсорбции развивается

дефицит левокарнитина в тканях организма, в связи с чем Агентством по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (US FDA, www.fda.gov) было принято решение о возможности применения левокарнитина у пациентов, находящихся на гемодиализе [51].

В систематическом обзоре 18 рандомизированных исследований, выполненном J.M. Nurot и соавт. [52], в который вошли данные 482 пациентов, находящихся на диализе, было выявлено повышение уровня гемоглобина в общем анализе крови на фоне применения левокарнитина до назначения им эритропоэтина. Также показано, что регулярное применение левокарнитина способствует уменьшению дозы эритропоэтина и замедлению развития резистентности к нему [52].

В двух других исследованиях применение левокарнитина у пациентов, находящихся на гемодиализе, было ассоциировано с укорочением периода госпитализации [53,54]. Национальный почечный фонд (National Kidney Foundation) рекомендует введение левокарнитина пациентам на гемодиализе, которые не отвечают на стандартную терапию и/или имеют нежелательные реакции (например, мышечные судороги или гипотонию во время диализа, сильную усталость, слабость скелетных мышц или миопатию, кардиомиопатию и анемию), а также тем больным, которым требуется применение больших доз эритропоэтина [55]. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендовано внутривенное введение левокарнитина в дозе 20 мг/кг массы тела в конце сеанса диализа [56]. Прием левокарнитина таким пациентам не рекомендуется [57].

Кроме того, имеются данные, что левокарнитин может быть использован для профилактики и лечения лекарственно-индуцированной недостаточности левокарнитина в организме, вызванной митохондриальной дисфункцией (например, на фоне приема вальпроевой кислоты), поражением почек (циклоспорин А), а также нарушением функции печени (этанол) [58].

Безопасность применения левокарнитина у пациентов, одновременно получающих несколько лекарственных средств

Полиморбидность и пожилой/старческий возраст являются факторами риска полипрагмазии (одновременное назначение пациенту 5 и более ЛС) и нежелательных реакций, вызванных межлекарственными взаимодействиями вследствие одновременного применения большого количества ЛС [59-61]. В связи с этим важно оценить потенциальную возможность левокарнитина вступать в межлекарственные взаимодействия.

Группой авторов (Ших Е.В. и соавт.) изучалось влияние левокарнитина на каталитическую активность СУР3А4 (цитохром, метаболизирующий подавляющее большинство ЛС) электрохимическими методами для прогнозирования потенциальных межлекарственных взаимодействий с ЛС – субстратами данного цитохро-

ма [62]. Выявлено, что левокарнитин не влияет на каталитический ток, регистрируемый при взаимодействии маркерного субстрата с ферментом, иными словами, не оказывает модулирующего действия на СУРЗА4. Таким образом, левокарнитин обладает хорошим профилем безопасности в аспекте потенциальных межлекарственных взаимодействий [13,62].

Заключение

В Российской Федерации зарегистрирован лекарственный препарат на основе левокарнитина под торговым наименованием Элькар®, производимый компанией ПИК-ФАРМА, который доступен в различных лекарственных формах (www.grls.rosminzdrav.ru). Раствор для внутривенного и внутримышечного введения целесообразно использовать в составе комплексной терапии в случаях, когда необходимо быстро насытить ткани левокарнитин (при ишемическом инсульте, гипоксии мозга, дисциркуляторной энцефалопатии; при первичном и вторичном дефиците левокарнитина, в том числе, у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе; при кардиомиопатиях, ишемической болезни сердца и др.). Раствор для приема внутрь, а также гранулы шипучие для приготовления раствора для приема внутрь позволяют использовать препарат энтерально, например, с целью длительного поддержания эффективной концентрации левокарнитина в крови после курса парентерального введения препарата.

Как было показано в ряде исследований [45,46], схема лечения пациентов, включающая курс парентерального введения левокарнитина в течение 10 дней с последующим переводом пациентов на пероральный прием левокарнитина обеспечила статистически значимое улучшение состояния пациентов, потому она

может быть рекомендована для рутинного применения при отсутствии противопоказаний [45,46].

Отметим, что в Российской Федерации зарегистрирован лекарственный препарат на основе производного левокарнитина – ацетилкарнитин (Карницин®, компания ПИК-ФАРМА), обладающий большей биодоступностью по сравнению с левокарнитин (www.grls.rosminzdrav.ru). Данная молекула является природным биологическим веществом, присутствующим в различных органах и тканях, в том числе, в центральной нервной системе, печени, почках, биологическая роль которого заключается в поставке активированного ацетата непосредственно в матрикс митохондрий для образования ацетил-КоА, участвующего в цикле трикарбоновых кислот. За счет оптимизации энергетических процессов при меньшем потреблении клетками кислорода ацетилкарнитин защищает ткани от ишемии, что особенно актуально для нейронов коры головного мозга. Также данное вещество обладает холинотропными свойствами.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности применения левокарнитина в составе комплексной фармакотерапии у пациентов с ССЗ, заболеваниями нервной системы, почек и др., которые часто одновременно протекают у одного и того же больного. Следовательно, левокарнитин представляется средством выбора для включения в комплексную схему лечения коморбидных пациентов.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией ПИК-ФАРМА, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by PIK-FARMA, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

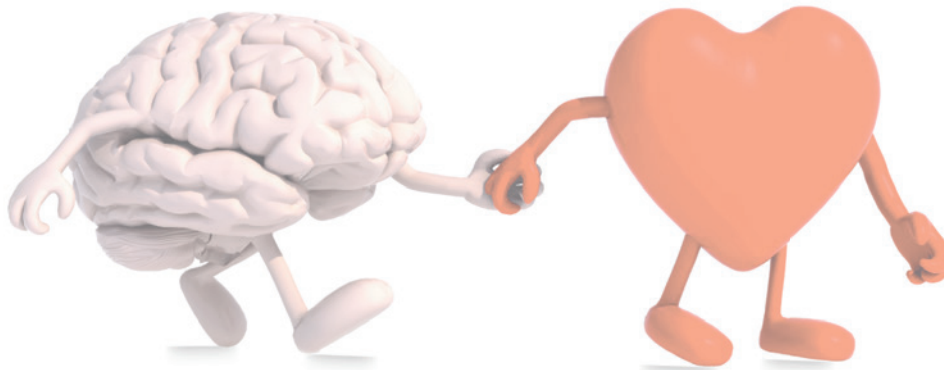
- Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Симаненкова В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2019;18(1):5-66]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). Munich: Munich Center for the Economics of Aging; 2013. [cited by Jul 27, 2019]. Available from: <http://www.share-project.org/home0/wave-4.html>.
- Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012;380(9836):37-43. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
- Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American geriatrics society expert panel on the care of older adults with multimorbidity. J Am Geriatr Soc. 2012 Oct;60(10):E1-E25. DOI:10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x.
- Nizov A.A., Suchkova E.I., Dashkevich O.V., Trunina T.P. Cardiovascular comorbidity in the actual clinical practice of an outpatient physician. Comparative register study in the Ryazan region. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):70-5 (In Russ.) [Низов А.А., Сучкова Е.И., Дашкевич О.В., Трунина Т.П. Кардиоваскулярная коморбидность в реальной клинической практике амбулаторного врача. Сравнительное регистровое исследование в Рязанской области. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2019;18(2):70-5]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-2-70-75.
- DuGoff E.H., Canudas-Romo V., Buttorff C., et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. Med Care. 2014;52(8):688-94. DOI:10.1097/MLR.000000000000166.
- Vertkin A.L. Patient comorbidity. A guide for practitioners. Moscow: Eksmo; 2015 (In Russ.) [Верткин А.Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо; 2015].
- Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Dementia. A guide for doctors. Third edition. Moscow: MEDpress-inform; 2011 (In Russ.) [Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Деменция. Руководство для врачей. 3-е издание. М.: МЕДпресс-информ; 2011].
- Tkacheva O.N., Cherdak M.A., Mkhitarian E.A. Acetylsalicylic acid in the prevention of ischemic stroke: ways to increase efficiency and safety. Russian Medical Journal. 2017;(25):1880-3. (In Russ.) [Ткачева О.Н., Чердак М.А., Мхитарян Э.А. Ацетилсалициловая кислота в профилактике инсульта: пути повышения эффективности и безопасности. Российский Медицинский Журнал. 2017;(25):1880-3].
- Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351(13):1296-305. DOI:10.1056/NEJMoa041031
- Afsar B., Turkmen K., Covic A., Kanbay M. An update on coronary artery disease and chronic kidney disease. Int J Nephrol. 2014;2014:767424. DOI:10.1155/2014/767424.
- Tonelli M., Wiebe N., Culleton B., et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. J Am Soc Nephrol. 2006;17(7):2034-47. DOI:10.1681/ASN.2005101085.
- Sizova Z.M., Shikh E.V., Makhova A.A. The use of L-carnitine in general medical practice. Ter Arkhiv. 2019;91(1):114-20 (In Russ.) [Сизова З.М., Ших Е.В., Махова А.А. Применение L-карнитина в общей врачебной практике. Терапевтический Архив. 2019;91(1):114-20. DOI:10.26442/00403660.2019.01.000040.
- Rebouche C.J. Carnitine. In: Shils M.E., Shike M., Ross A.C., Caballero B, Cousins R.J., eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 10th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006:537-44.
- Rebouche C.J. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. Ann NY Acad Sci. 2004;1033:30-41. DOI:10.1196/annals.1320.003.
- De Grandis D., Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levocarnitine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Drugs RD. 2002;3(4):223-31. DOI:10.2165/00126839-200203040-00001.

17. Gross C.J., Henderson L.M., Savaiano D.A. Uptake of L-carnitine, D-carnitine and acetyl-L-carnitine by isolated guinea-pig enterocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1986;886(3):425-33. DOI:10.1016/0167-4889(86)90178-3.
18. Costell M., O'Connor J.E., Grisolia S. Age-dependent decrease of carnitine content in muscle of mice and humans. *Biochim Biophys Res Commun*. 1989;161(3):1135-43. DOI:10.1016/0006-291x(89)91360-0.
19. Duran M., Loof N.E., Ketting D., Dorland L. Secondary carnitine deficiency. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1990;28(5):359-63.
20. Pons R., De Vivo D.C. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol*. 1995 Nov;10 Suppl 2:S8-24.
21. Hagen T.M., Ingersoll R.T., Wehr C.M., et al. Acetyl-L-carnitine fed to old rats partially restores mitochondrial function and ambulatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(16):9562-6. DOI:10.1073/pnas.95.16.9562.
22. Pesce V., Fracasso F., Cassano P., et al. Acetyl-L-carnitine supplementation to old rats partially reverts the age-related mitochondrial decay of soleus muscle by activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha-dependent mitochondrial biogenesis. *Rejuvenation Res*. 2010;13(2-3):148-51. DOI:10.1089/rej.2009.0955.
23. Gómez L.A., Heath S.H., Hagen T.M. Acetyl-L-carnitine supplementation reverses the age-related decline in carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1) activity in interfibrillar mitochondria without changing the L-carnitine content in the rat heart. *Mech Ageing Dev*. 2012;133(2-3):99-106. DOI:10.1016/j.mad.2012.01.007.
24. Hagen T.M., Liu J., Lykkesfeldt J., et al. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(4):1870-5. DOI:10.1073/pnas.261708898.
25. Liu J., Head E., Gharib A.M., et al. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha-lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(4):2356-61. DOI:10.1073/pnas.261709299.
26. Spasov A.A., Iezhitsa I.N., Kravchenko M.S., et al. Comparative evaluation of the effect of carnitine stereoisomers and racemate on rat cardio- and hemodynamics in a carnitine-deficient diet. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2006;7:20-7 (In Russ.) [Спасов А.А., Иезица И.Н., Кравченко М.С., и др. Сравнительная оценка влияния стереоизомеров и рацемата карнитина на показатели кардио- и гемодинамики у крыс в условиях карнитиндефицитной диеты. *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*. 2006;7:20-7].
27. Spasov A.A., Iezhitsa I.N., Kravchenko M.S., et al. Changes in the myocardium, skeletal muscle and liver in rats under conditions of a carnitine-deficient diet and after administration of optical carnitine isomers. *Morphology*. 2006; 129 (3): 48-51 (In Russ.) [Спасов А.А., Иезица И.Н., Кравченко М.С., и др. Изменения миокарда, скелетной мускулатуры и печени у крыс в условиях карнитиндефицитной диеты и после введения оптических изомеров карнитина. *Морфология*. 2006;129(3):48-51].
28. Spasov A.A., Iezhitsa I.N., Kravchenko M.S., et al. Influence of L-, D- and DL-carnitine on morphometric parameters of skeletal muscles and physical performance of laboratory animals in conditions of carnitine-deficient diet. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;14(10):441-3 (In Russ.) [Спасов А.А., Иезица И.Н., Кравченко М.С., и др. Влияние L-, D- и DL-карнитина на морфометрические показатели скелетной мускулатуры и физическую работоспособность лабораторных животных в условиях карнитиндефицитной диеты. *Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины*. 2006;14(10):441-3].
29. Lango R., Smolenski R.T., 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 Jul;51(1):21-9. DOI:10.1016/S0008-6363(01)00313-3.
30. Engel A.G., Angelini C. Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: a new syndrome. *Science* 1973;179:899-902. DOI:10.1126/science.179.4076.899.
31. Ferrari R., Di Mauro S., Sherwood G., et al. L-Carnitine and its role in medicine. From function to therapy. New York: Academic Press; 1992.
32. Cipolla M.J., Nicoloff A., Rebello T., et al. Propionyl-L-carnitine dilates human subcutaneous arteries through an endothelium-dependent mechanism. *J Vasc Surg*. 1999;29(6):1097-103. DOI:10.1016/S0741-5214(99)70251-x.
33. Astashkin E.I., Glezer M.G., Orekhova N.S., et al. 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.) [Асташкин А.Е., Глезер М.Г., Орехова Н.С., и др. Влияние L-карнитина на образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2016;15(5):28-32].
34. Askarpour M., Hadi A., Dehghani Kari Bozorg A., et al. Effects of L-carnitine supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2019;33:725-34. DOI:10.1038/s41371-019-0248-1.
35. Ruggerenti P., Cattaneo D., Loriga G., et al. Ameliorating Hypertension and Insulin Resistance in Subjects at Increased Cardiovascular Risk Effects of Acetyl-L-Carnitine Therapy. *Hypertension*. 2009;54:567-74. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.132522.
36. Xu Y., Jiang W., Chen G., et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(2):333-338. DOI:10.17219/acem/61609.
37. Astashkin E.I., Glezer M.G. The effect of L-carnitine on oxidative stress in cardiovascular diseases. *Medical Advice*. 2016;10:94-100 (In Russ.) [Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Медицинский Совет*. 2016;10:94-100].
38. Rizos I. Three year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. *Am Heart J*. 2000;139(2 Pt 3):120-3. DOI:10.1067/mhj.2000.103917.
39. Song X., Qu H., Yang Z., et al. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6274854. DOI:10.1155/2017/6274854.
40. Mozheiko M.E., Bushueva E.V., Potanina M.V., Ryabikhin E.A. Can the addition of the metabolic drug levocarnitine to optimal drug therapy improve treatment efficacy in elderly patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure and cardiogenic encephalopathy? *Consilium Medicum*. 2019;21(12):106-11 (In Russ.) [Можейко М.Е., Бушуева Е.В., Потанина М.В., Рябихин Е.А. Может ли добавление метаболического препарата левокарнитина к оптимальной медикаментозной терапии улучшить эффективность лечения у пожилых больных с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и кардиогенной энцефалопатией? *Consilium Medicum*. 2019;21(12):106-11].
41. 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):225-35.
42. Cherchi A., Lai C., Angelino F., et al. 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):569-72.
43. Iyer R.N., Khan A.A., Gupta A., et al. L-carnitine moderately improves the exercise tolerance in chronic stable angina. *J Assoc Physicians India*. 2000;48(11):1050-2.
44. Wei X.J., Han M., Wei G.C., Duan C.H. Prognostic value of cerebrospinal fluid free fatty acid levels in patients with acute ischemic stroke. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2015;9:402. DOI:10.3389/fnhum.2015.00402.
45. Golovkin V., Zuev A., Privalova M., et al. Cognitive impairment and cardiorespiratory dysfunction in dyscirculatory encephalopathy with cardio cerebral syndrome. *Vrach*. 2018;29(4):51-3 (In Russ.) [Головкин В., Зюев А., Привалова М. и др. Когнитивные нарушения и кардиореспираторная дисфункция при дисциркуляторной энцефалопатии с кардиocereбральным синдромом. *Врач*. 2018;29(4):51-3]. DOI:10.29296/25877305-2018-04-09.
46. Chichanovskaya L.V., Bakhareva O.N., Sorokina K.B. A study of the safety and efficacy of L-carnitine in patients in the early recovery period of ischemic stroke. *Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;12(2): (In Russ.) [Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Сорокина К.Б. Исследование безопасности и эффективности L-карнитина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;12(2):]. DOI:10.17116/jnevro201711712265-69.
47. Tsuji A. Functional relevance of carnitine transporter OCTN2 to brain distribution of L carnitine and acetyl-L-carnitine across the blood-brain barrier. *J Neurochem*. 2001;79:959-69. DOI:10.1046/j.1471-4159.2001.00621.x.
48. Tagliatalata G., Caprioli A., Giuliani A., et al. Spatial memory and NGF levels in aged rats: natural variability and effects of acetyl-L-carnitine treatment. *Exp Gerontol*. 1996;31(5):577-87. DOI:10.1016/0531-5565(96)00052-6.
49. Angelucci L., Ramacci M.T., Tagliatalata G., et al. Nerve growth factor binding in aged rat central nervous system: effect of acetyl-L-carnitine. *J Neurosci Res*. 1988;20:491-6. DOI:10.1002/jnr.490200413.
50. Piovesan P., Pacifici L., Tagliatalata G., et al. Acetyl-L-carnitine treatment increases choline acetyltransferase activity and NGF levels in the CNS of adult rats following total fimbria-fornix transection. *Brain Res*. 1994;633:77-82. DOI:10.1016/0006-8993(94)91524-5.
51. Guarnieri G., Situlin R., Biolo G. Carnitine metabolism in uremia. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4 Suppl 1):63-7. DOI:10.1053/ajkd.2001.27408.
52. Hurot J.M., Cucherat M., Haugh M., Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(3):708-14.
53. Kazmi W.H., Obrador G.T., Sternberg M., et al. Carnitine therapy is associated with decreased hospital utilization among hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2005;25(2):106-15. DOI:10.1159/000084853.
54. Weinhandl E.D., Rao M., Gilbertson D.T., et al. Protective effect of intravenous levocarnitine on subsequent-month hospitalization among prevalent hemodialysis patients, 1998 to 2003. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(5):803-12. DOI:10.1053/j.ajkd.2007.07.017.
55. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *K/DOQI*, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Diseases*. 2000;35(6 Suppl 2):S1-140.
56. Eknoyan G., Latos D.L., Lindberg J. Practice recommendations for the use of L-carnitine in dialysis-related carnitine disorder. *National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference*. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(4):868-76. DOI:10.1016/S0272-6386(03)00110-0.
57. Schreiber B. Safety of oral carnitine in dialysis patients. *Semin Dial*. 2002;15(1):71-2. DOI:10.1046/j.1525-139x.2002.0020a.x.
58. Flanagan J.L., Simmons P.A., Vehige J., et al. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7:30. DOI:10.1186/1743-7075-7-30.
59. Tkacheva O.N., ed. General principles of pharmacotherapy in the elderly and senile. Guidelines. M.: Prometeus; 2019 (In Russ.) [Ткачева О.Н., ред. Общие принципы фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста. Методические рекомендации. М.: Прометей; 2019].
60. Tkacheva O.N., Pereverzev A.P., Kotovskaya Y.V., et al. Optimization of drug prescribing in elderly and senile patients: can polypharmacy be defeated? *Russian Medical Journal*. 2017;25:1826-8 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Переверзев А.П., Котовская Ю.В., и др. Оптимизация лекарственных назначений у пациентов пожилого и старческого возраста: можно ли победить полипрагмазию? *Русский Медицинский Журнал*. 2017;25:18-26-8].
61. Sychev D.A., ed. Polypharmacy in clinical practice: problem and solutions. St. Petersburg: TSOP "Profession"; 2016 (In Russ.) [Сычев Д.А., ред. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2016].
62. Makhova A.A., Shich E.V., Kukes V.G., et al. Electroanalysis of cytochrome P450 3A4 catalytic properties with nanostructured electrodes: the influence of vitamin B group on diclofenac metabolism. *BioNanoScience*. 2011;1(1-2):46-52.

Элькар®

левокарнитин

Наполнит энергией
сердце и мозг



- ♥ Улучшает энергообеспечение клеток сердца и мозга¹
- ♥ Улучшает кровоснабжение головного мозга^{2,3}
- ♥ Снижает риск сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда⁴⁻⁶
- ♥ Повышает эффективность реабилитации больных при ишемическом инсульте^{7,8}
- ♥ Обладает высоким профилем безопасности, хорошо переносится^{2,3,6-9}



Per. №: ЛСР-002224/08

www.elkar.ru

1 Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012; 6 (2): 58-65.
2 Головкин В.И., Зуев А.А., Привалова М.А. и др. Врач. 2018; 29 (4): 51-3.
3 Можейко М.Е., Бушуева Е.В., Потанина М.В., Рябихин Е.А. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 4 (II): 49-53.
4 «Эффективность и безопасность применения L-карнитина при хронической сердечной недостаточности: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований» (реферат). РМЖ. 2017; 20: 1471-80.
5 Дж.Дж. Диниколантонио и соавт. РМЖ Кардиология. 2013; 12: 651-6.
6 Сизова Ж.М., Ших Е.В., Махова А.А. Терапевтический архив. 2019; 1: 114-20.
7 Чичановская Л.В. и соавт. Журнал неврологии и психиатрии. 2017; 12; Вып. 2: 65-9.
8 Бодыхов М.К., Стаховская Л.В. и соавт. РМЖ. Неврология. Психиатрия. 2011; 9: 588-90.
9 Верткин А.Л. Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.) 2012; 1: 83-6.