

Применение L-карнитина в общей врачебной практике

Ж.М. Сизова, Е.В. Ших, А.А. Махова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлены результаты целого ряда экспериментальных и клинических исследований, доказывающих перспективность применения L-карнитина в клинике внутренних болезней. Дополнительный прием L-карнитина за счет антиоксидантных и антигипоксантных свойств в дополнение к основной этиопатогенетической терапии назначается кардиологами, нефрологами, неврологами, геронтологами. Ранее проведенные нами экспериментальные исследования показали отсутствие влияния L-карнитина на активность системы P450 CYP 3A4, что снижает вероятность возникновения межлекарственного взаимодействия на уровне метаболизма лекарственных препаратов, метаболизирующихся P450 3A4. При использовании L-карнитина в составе комплексной фармакотерапии, препарат обладает повышенным профилем безопасности у коморбидных пациентов, принимающих L-карнитин.

Ключевые слова: L-карнитин, P450 CYP 3A4, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность, межлекарственное взаимодействие, антиоксидант, антигипоксант.

Для цитирования: Сизова Ж.М., Ших Е.В., Махова А.А. Применение L-карнитина в общей врачебной практике. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (1): 114–120.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000040

Significance of L-carnitine in internal medicine

Zh.M. Sizova, E.V. Shikh, A.A.Makhova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The review presents the results of a number of experimental and clinical studies proving the prospects of using L-carnitine in the clinic of internal diseases. Due to the antioxidant and antihypoxant properties, the additional use of L-carnitine in addition to the main etiopathogenetic therapy is prescribed by cardiologists, nephrologists, neurologists, gerontologists. Experimental studies we conducted earlier showed no effect of L-carnitine on the activity of the P450 CYP 3A4 system, which reduces the likelihood of drug-drug interaction at the level of metabolism of drugs metabolized by P450 3A4. When using L-carnitine as part of complex pharmacotherapy, the drug has an increased safety profile in comorbid patients taking L-carnitine.

Keywords: L-carnitine, P450 CYP 3A4, chronic heart failure, myocardial infarction, chronic renal failure, inter-drug interaction, antioxidant, antihypoxant.

For citation: Sizova Zh.M., Shikh E.V., Makhova A.A. Significance of L-carnitine in internal medicine. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (1): 114–120.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000040

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
АФК – активные формы кислорода
БАД – биологически активные вещества
ВРС – взвешенная разность средних
ДИ – доверительный интервал
ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия
ИИ – ишемический инсульт
ИМ – инфаркт миокарда
КДО – конечный диастолический объем
КСО – конечный систолический объем
ЛЖ – левый желудочек
ЛС – лекарственные средства
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ОКС – острый коронарный синдром

ОШ – отношение шансов
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
УЗДГ – ультразвуковая диагностика
ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография
ЭПО – эритропоэтин
BNP – мозговой натрийуретический пептид
NAD – никотинамидадениндинуклеотид
NIHSS – шкала оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США
NKF – Национальный фонд почек
NT-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пептид

В настоящее время фокус клинической медицины смещается в сторону персонализированной медицины, основу которой составляют повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии за счет индивидуализации. При назначении комбинированной фармакотерапии особое внимание уделяется вопросам взаимодействия лекарственных средств (ЛС) [1].

Витамины и витаминоподобные вещества являются жизненно необходимыми органическими соединениями, участвующими в основных биохимических процессах в организме человека, и широко применяются в клинической практике, чаще в составе комбинированной терапии для

лечения и коррекции целого ряда патологических состояний. Однако, как правило, врачами не учитывается возможное влияние витаминов и витаминоподобных веществ на активность изоферментов цитохрома, метаболизирующих ЛС, что, как было показано в целом ряде исследований, может приводить к изменениям фармакологического ответа на лекарственную терапию [1, 2].

L-карнитин – производное аминокислоты лизина, получил свое название в связи с тем, что впервые был выделен из мяса (*carnis*). В последние годы биологическая роль L-карнитина в организме человека прицельно изучается в связи с широкими перспективами его клинического применения [3].

У здоровых людей гомеостаз L-карнитина поддерживается посредством многоэтапного эндогенного биосинтеза L-карнитина из аминокислот лизина и метионина, его абсорбции из пищи и дальнейшей элиминации и реабсорбции почками. Хотя биодоступность L-карнитина из пищи довольно высока, при пероральном приеме биологически активных веществ (БАД), содержащих L-карнитин, абсорбция его составляет 14–18% от общей дозы [3–5]. Поиск соединений L-карнитина с более высокой биодоступностью привел к разработке ацетилированной формы L-карнитина, биодоступность которой при пероральном приеме выше, чем у L-карнитина [6]. Так, в частности, показано, что прием L-карнитина в дозе 2,0 г/сут в течение 50 дней увеличивает плазменный уровень L-карнитина на 43% [3].

В норме большая часть L-карнитина реабсорбируется почками, в связи с чем экскреция его обычно низкая. Однако некоторые состояния (диета с повышенным содержанием белка и жиров, беременность) способствуют снижению реабсорбции L-карнитина и, соответственно, приводят к увеличению его экскреции и уменьшению содержания в организме [7].

L-карнитин синтезируется главным образом в печени, но также и в почках, а затем транспортируется в другие ткани, особенно использующие жирные кислоты в качестве основного субстрата для образования аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), такие как скелетная мускулатура и сердечные мышцы. Одна из основных функций L-карнитина – транспорт жирных кислот (преимущественно длинноцепочечных) через внутреннюю мембрану в матрикс митохондрии для образования АТФ в процессе β -окисления [3]. С этой целью одни специфические митохондриальные ферменты переносят жирные кислоты на L-карнитин с образованием ацилкарнитиннов, другие – транспортируют это эфирное соединение в митохондриальный матрикс [8].

У здоровых людей без нарушений обмена веществ, как правило, синтезируется достаточное количество L-карнитина, даже у строгих вегетарианцев (веганов) не обнаруживаются признаки дефицита L-карнитина [3, 9]. Однако младенцы, особенно недоношенные, рождаются с низкими запасами L-карнитина, что ставит их в группу риска по дефициту карнитина, учитывая высокие темпы роста в данной возрастной группе.

Первичный дефицит карнитина

Генерализованная форма первичного дефицита L-карнитина. Первичный системный дефицит карнитина представляет собой редкое аутосомно-рецессивное расстройство, вызванное мутациями в гене для транспортного белка L-карнитина OСТN2, что приводит к низкой абсорбции L-карнитина и нарушению его реабсорбции почками – повышению потери L-карнитина с мочой [10–12]. Расстройство обычно проявляется в раннем детстве и характеризуется низким уровнем L-карнитина в плазме крови, прогрессирующей кардиомиопатией, скелетной миопатией, гипогликемией и гипоаммониемией [3, 10, 12]. Без лечения первичный системный дефицит L-карнитина является фатальным заболеванием. Лечение состоит из назначения фарма-

кологических доз L-карнитина. Такая терапия корректирует кардиомиопатию и устраняет мышечную слабость [11].

Миопатическая форма первичного дефицита L-карнитина – редкое генетическое заболевание, при котором дефицит L-карнитина ограничен скелетной и сердечной мышцами. Симптомы, включая мышечную боль и прогрессирующую мышечную слабость, начинаются в детстве или в подростковом возрасте при обычно нормальном плазменном уровне L-карнитина [12]. Клиническая картина менее выражена, чем при генерализованной форме.

Вторичный дефицит карнитина

Вторичный дефицит L-карнитина может быть результатом генетических или приобретенных состояний. Наследственные причины включают генетические дефекты в обмене аминокислот (например, пропионовой кислоты) и дефекты в липидном обмене (например, дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы средней цепи) [13]. Такие генетические нарушения могут привести к накоплению органических кислот, которые впоследствии удаляются из организма в форме ацилкарнитинных эфиров с мочой, что может привести к системному истощению L-карнитина [3]. Системное снижение обеспеченности L-карнитином может также возникать при нарушениях его реабсорбции почками, как, например, при синдроме Фанкони (врожденная или приобретенная диффузная дисфункция проксимальных извитых почечных канальцев). Одним из примеров исключительно приобретенного дефицита L-карнитина является хроническое применение пивалат-конъюгированных антибиотиков. Пивалат представляет собой жирную кислоту с разветвленной цепью, которая метаболизируется с образованием эфира ацил-КоА, который в свою очередь при помощи специфических ферментов переносится на L-карнитин и затем выводится с мочой в виде пивалоильного эфира L-карнитина. Ежедневные потери L-карнитина по такому метаболическому пути могут в 10 раз превышать ежедневное поступление L-карнитина, приводя к системному снижению запасов L-карнитина [11]. Кроме того, пациенты с почечной недостаточностью, которые находятся на гемодиализе, подвергаются риску вторичного дефицита L-карнитина, поскольку гемодиализ удаляет L-карнитин из крови [14].

Независимо от этиологии, вторичный дефицит L-карнитина характеризуется клинически низкими концентрациями свободного L-карнитина в плазме (менее 20 мкмоль/л) и повышенным соотношением ацилкарнитин/свободный L-карнитин (более 0,4) [13]. Вторичные дефициты встречаются чаще, чем первичные формы дефицита L-карнитина.

Эндогенный биосинтез L-карнитина катализируется согласованным действием пяти различных ферментов. Для этого процесса требуются две незаменимые аминокислоты (лизин и метионин), железо (Fe²⁺), витамин В₆, ниацин в форме никотинамидадениндинуклеотида (NAD) и также витамин С [12]. Один из самых ранних симптомов дефицита витамина С – усталость, является проявлением снижения синтеза L-карнитина [15].

Связь L-карнитина с процессом старения

Известно, что с возрастом угасает митохондриальная функция и увеличивается производство митохондриальных окислителей. Установлено, что уровень L-карнитина в тканях с возрастом у людей и животных также снижается [16].

Сведения об авторах:

Ших Евгения Валерьевна – д.м.н., проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, e-mail: chih@mail.ru; ORCID <http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Махова Анна Александровна – к.м.н., доцент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, e-mail: annabramova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>

Контактная информация:

Сизова Жанна Михайловна – д.м.н., проф., директор Методического центра аккредитации специалистов, тел.: 8(499)176-04-13; e-mail: sizova-klinfarma@mail.ru; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1242-7074>

В одном из исследований доказано, что кормление ацетил-L-карнитинем пожилых крыс (ALCAR) повышает уровень L-карнитина в тканях, а также нивелирует ряд возрастных изменений в функционировании митохондрий печени, митохондрий в скелетной и сердечной мышцах [17–19]. Исследования показали, что добавление в рацион питания пожилым крысам ALCAR приводит к снижению окислительного стресса и улучшению когнитивных функций [20, 21].

Сердечно-сосудистые заболевания

L-карнитин в составе комплексной фармакотерапии острого коронарного синдрома (ОКС). Применение L-карнитина в составе комплексной терапии сразу после диагностики инфаркта миокарда (ИМ) улучшало клинические результаты в нескольких небольших клинических исследованиях. В одном из исследований половина из 160 мужчин и женщин с диагнозом ИМ рандомизированы для приема 4 г/сут перорального L-карнитина в дополнение к стандартной фармакологической терапии. После одного года лечения смертность оказалась значительно ниже в группе дополнительного приема L-карнитина по сравнению с контрольной группой (1,2% против 12,5%), а приступы стенокардии были статистически значимо менее частыми [22].

В контролируемом клиническом исследовании у 96 пациентов с сердечной недостаточностью применение внутривенного L-карнитина (5 г болюсно с последующим введением 10 г/сут в течение 3 дней) после ИМ позволило достигнуть более выраженного снижения уровня таких маркеров повреждения сердечной мышцы, как креатинкиназа-МБ и тропонин-I [23].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 60 мужчинам и женщинам с диагнозом острого ИМ назначался либо внутривенный L-карнитин (6 г/сут) в течение 7 дней, затем перорально 3 г/сут в течение 3 мес либо плацебо [24]. Через 3 мес смертность между двумя группами не различалась. В более крупном плацебо-контролируемом исследовании с участием 472 пациентов, которым проводили терапию в отделении интенсивной терапии в течение 24 ч после первичного ИМ: случайным образом назначали либо внутривенную терапию L-карнитином (9 г/сут) в течение 5 дней, а затем пероральный L-карнитин (6 г/сут) в течение 12 мес либо плацебо. Обе группы также получали стандартную комплексную терапию [25, 26]. Несмотря на отсутствие значительных различий в смертности или частоте формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), объем левого желудочка (ЛЖ) был значительно ниже в группе, получавшей L-карнитин, в конце одного года наблюдения, что свидетельствует о том, что терапия L-карнитином может ограничивать неблагоприятные исходы острого ИМ на сердечной мышце. На основании этих данных проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование у 2330 пациентов с острым ИМ.

Цель исследования – определить влияние добавления к фармакотерапии L-карнитина на частоту формирования сердечной недостаточности через 6 мес после ИМ. Лекарственная терапия L-карнитином снижала на 39% риск летального исхода в первые 5 дней ($p=0,04$), когда L-карнитин применяли внутривенно по 9 г/сут, и не влияла на частоту формирования сердечной недостаточности и частоту летальных исходов при дальнейшем пероральном приеме по 4 г/сут до окончания исследования [27]. В проспективном открытом контролируемом исследовании изучалась эффективность и безопасность инъекционной формы отечественного препарата L-карнитина (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл, компания ПИК-ФАРМА) в условиях отделения реанима-

ции и интенсивной терапии при синдроме малого выброса у больных с острым ИМ. Инъекции препарата Элькар при остром ИМ снижали на 82% содержание тропонина в крови на 5–7-й день госпитализации ($p<0,01$). Фракция выброса (ФВ) ЛЖ в группе L-карнитина ускоренно нарастала к 5–7-м суткам с $35,5\pm 0,9$ до $45,4\pm 1,2\%$ по сравнению с контрольной группой – с $35,8\pm 0,7$ до $40,1\pm 0,9\%$ ($p<0,05$) [28]. Заслуживают внимания результаты пилотного плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности инъекций L-карнитина (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл) при лечении ОКС. Терапия L-карнитином снижала дисперсию корригированного интервала QT (ΔQTc) начиная со вторых суток лечения ($p=0,008$), и на 12–14-е сутки наблюдения межгрупповое различие составило 27,6% ($p<0,0001$) [29].

В группе пациентов, получавших L-карнитин, уменьшение QTc наблюдалось уже на 2-е сутки заболевания и составило 32,8 мс ($p<0,0001$). Значения выраженности снижения QTc на протяжении всего периода наблюдения были достоверно в пользу назначения L-карнитина и к 12–14-му дню составили в группе L-карнитина $9,3\pm 7,3\%$, в группе плацебо – $2,0\pm 8,2\%$ ($p=0,002$) [30].

Лечение L-карнитином приводило к достоверному ($p<0,0001$) уменьшению конечного систолического (КСО) и конечного диастолического объемов (КДО), тем самым способствуя повышению сократительной функции миокарда ЛЖ сердца, в то время как введение плацебо приводило к менее выраженному уменьшению КСО, но к значительному увеличению КДО ($p=0,0004$). Наиболее выраженные изменения ФВ отмечены у пациентов с исходно сниженной ФВ, причем достоверное увеличение отмечено только у пациентов, получавших L-карнитин ($p=0,00002$). Эти данные позволяют полагать, что введение L-карнитина уменьшает степень раннего постинфарктного ремоделирования ЛЖ [31].

Сердечная недостаточность

Известно, что L-карнитин является прямым антиоксидантом, удаляющим образовавшиеся радикалы кислорода, а также подавляет их генерацию ферментами в цитоплазме клеток и непосредственно в дыхательной цепи митохондрий, поскольку L-карнитин образует комплексы с ионами Fe^{2+} и Cu^{2+} в их активных центрах. Снижение уровня активных форм кислорода (АФК) под влиянием L-карнитина тормозит образование пероксинитрита – цитотоксического агента, необратимо взаимодействующего с различными белковыми мишенями, который образуется при действии супероксид-анионов на радикалы NO. Таким образом, L-карнитин увеличивает биодоступность NO – универсального регулятора эндотелиальных клеток как периферических сосудов, так и коронарных артерий, тем самым снижая нагрузку на сердце при ИМ [32].

Недавно показано, что L-карнитин в фармакологических концентрациях обладает антиокислительной активностью и способен дозозависимым образом снижать системный окислительный стресс у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Добавление L-карнитина (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл) в образцы крови этих пациентов значительно снижало спонтанное и индуцированное химическим агентом образование радикалов кислорода преактивированными фагоцитами крови [33].

Добавление L-карнитина к стандартной комплексной терапии сердечной недостаточности изучено в нескольких клинических исследованиях. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование у 70 пациентов с сердечной недостаточностью показало, что трехлетняя выживаемость была значительно выше в группе, получавшей L-карнитин

перорально в дозе 2 г/сут, по сравнению с группой, получавшей плацебо [34]. Для оценки эффективности применения L-карнитина при лечении пациентов с ХСН проведен мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [35]. В исследование включены результаты 17 РКИ с участием 1625 пациентов с ХСН. Применение L-карнитина в лечении ХСН связано со значительным улучшением общей эффективности [отношение шансов (ОШ)=3,47, $p<0,01$], увеличением ФВ ЛЖ [взвешенная разность средних (ВРС): 4,14%; $p=0,01$], ударного объема (ВРС: 8,21 мл; $p=0,01$), сердечного выброса (ВРС: 0,88 л/мин; $p<0,01$) и соотношения Е/А (ВРС: 0,23; $p<0,01$). Терапия L-карнитином значительно снизила уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) в крови (ВРС: -124,60 пг/мл; $p=0,01$), уровень N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP; ВРС: -510,36 пг/мл; $p<0,01$), конечно-систолического размера ЛЖ (ВРС: -4,06 мм; $p<0,01$), конечно-диастолического размера ЛЖ (ВРС: -4,79 мм; $p<0,01$) и КСО ЛЖ [ВРС: -20,16 мл; 95% доверительный интервал (ДИ) от -35,65 до 4,67, $p<0,01$]. Однако не выявлено межгрупповых различий по таким показателям, как смертность от любых причин, тест 6-минутной ходьбы и количество нежелательных явлений. Авторы заключили, что терапия L-карнитином у пациентов с ХСН эффективна для улучшения клинических симптомов и функций сердца, снижает уровень BNP и NT-proBNP и хорошо переносится пациентами.

Стенокардия

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование у 200 пациентов со стенокардией напряжения показало, что назначение дополнительно к стандартной комплексной терапии 2 г/сут L-карнитина в течение 6 мес значительно снижало экстрасистолию в состоянии покоя, а также повышало переносимость физической нагрузки [36]. Кроме того, рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование у 44 мужчин со стенокардией напряжения показало, что пероральный прием 2 г/сут L-карнитина в течение 4 нед значительно повышал толерантность к физической нагрузке, регистрируемую путем изучения депрессии сегмента ST во время тренировки по сравнению с группой плацебо [37]. В более раннем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 47 мужчин и женщин со стабильной стенокардией напряжения добавление к стандартной терапии 2 г/сут L-карнитина перорально в течение 3 мес увеличило продолжительность дозированной физической нагрузки и уменьшило время, необходимое для восстановления сегмента ST после физической нагрузки, по сравнению с плацебо [38]. Таким образом, в ряде исследований установлено, что добавление перорального L-карнитина в комплексную терапию пациентов со стабильной стенокардией напряжения улучшает переносимость физической нагрузки и снижает электрокардиографические признаки ишемии во время физических нагрузок. Выполненный мета-анализ 13 исследований (3629 больных) показал, что L-карнитин у больных с ИМ снижает шанс смерти от любых причин на 27% ($p=0,05$), риск желудочковых нарушений ритма на 65% ($p<0,0001$) и на 40% – риск приступов стенокардии ($p<0,00001$) [39].

Эти многообещающие результаты еще раз подтверждают необходимость проведения дальнейших масштабных исследований для определения клинической значимости применения L-карнитина у данной группы пациентов.

Хроническая почечная недостаточность /гемодиализ

При гемодиализе дефицит L-карнитина возникает вследствие удаления данного вещества и его предшественников из системы кровообращения. Также нарушение ре-

абсорбции L-карнитина почками может способствовать дефициту L-карнитина у пациентов с терминальной стадией заболевания почек, находящихся на гемодиализе. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило использование L-карнитина у пациентов с гемодиализом для профилактики и лечения дефицита L-карнитина [40]. Уменьшение запасов L-карнитина в организме может привести к развитию ряда патологических состояний, наблюдаемых у пациентов, находящихся на диализе, включая мышечную слабость и усталость, аномалии липидного спектра плазмы и рефрактерную анемию. В систематическом обзоре, содержащем анализ результатов 18 рандомизированных исследований с участием 482 пациентов, находящихся на диализе, продемонстрировано, что лечение L-карнитином повышает уровень гемоглобина в исследованиях, проведенных до назначения рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО), обычно применяемого для лечения анемии у пациентов с диализом. Также показано, что регулярное применение L-карнитина уменьшает необходимую дозу ЭПО и снижает резистентность к ЭПО [41]. Более того, в двух последних исследованиях использована терапия L-карнитином на гемодиализе с уменьшенной госпитализацией [42, 43]. Национальный фонд почек (NKF) не рекомендует рутинное введение L-карнитина всем пациентам, находящимся на диализе [44]. Однако NKF и другие консенсусные группы предлагают введение L-карнитина пациентам на гемодиализе, которые не отвечают на стандартную терапию и/или имеют определенные симптомы, такие как мышечные судороги или гипотония во время диализа, сильную усталость, слабость скелетных мышц или миопатию, кардиомиопатию и анемию, требующую больших доз ЭПО [44]. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендовано внутривенное введение L-карнитина в дозе 20 мг/кг массы тела в конце сеанса диализа [45]. Пероральный прием L-карнитина не рекомендуется использовать у пациентов на гемодиализе из-за возможного накопления потенциально токсичных метаболитов [46].

Дисциркуляторная энцефалопатия. Ишемический инсульт (ИИ)

Поскольку L-карнитин обладает мощными антиоксидантными и нейропротективными свойствами, доказанными по результатам исследований *in vitro*, в экспериментах на животных, его активно изучают в неврологической практике у пациентов со снижением когнитивных функций и при терапии инсультов. Известна и доказана токсическая роль свободных жирных кислот при острой и хронической ишемии, а также выявлена прямая корреляция между концентрацией свободных жирных кислот в спинномозговой жидкости и вероятностью ИИ, особенно при кардиоэмболическом подтипе [47].

В.И. Головкин и соавт. провели исследование внутривенного введения отечественного препарата L-карнитина (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл) у мужчин (основная группа) старческого возраста, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II и III степени с кардиоцеребральным синдромом, по сравнению с контрольной группой, в которой принимали стандартную терапию [48].

В группе исследования левокарнитин применялся в дозе 1 г/сут однократно в течение 10 дней в комплексе с основной этиопатогенетической терапией. Проведено как всестороннее клиническое и инструментальное [мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), ультразвуковая диагностика (УЗДГ), электрокардиография (ЭКГ)] исследование, так и применены специальные опросники для диагностики когнитивных нарушений и 6-минутный тест ходьбы для

оценки толерантности к физической нагрузке. Через 10 дней терапии увеличилась дистанция ходьбы, статистически значимо повысились когнитивные функции у пациентов по данным неврологических тестов (таблица Шульте, тест Мини-Ког, рисование часов). Ученые рекомендуют прием L-карнитина за счет его кардиотропных, метаболических и нейропротекторных свойств к широкому применению у больных с ДЭ и кардиоцеребральным синдромом [48].

За счет своих антиоксидантных свойств предполагается, что левокарнитин препятствует развитию апоптоза и предотвращает дальнейшее повреждение нервной ткани в результате ИИ; снижает уровень лактата в ишемическом очаге возможно за счет переключения энергетического ресурса с анаэробного гликолиза на цикл Кребса [49]. Применение препарата Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл исследовано у пациентов в остром периоде ИИ, находившихся на максимально унифицированной терапии в соответствии с рекомендациями Европейской организации по проблемам инсульта. В двух группах вмешательства Элькар вводился внутривенно 2 раза в сутки в дозах 500 и 1500 мг в течение 10 дней. Затем в течение 10 дней больные принимали препарат Элькар 20% раствор для приема внутрь перорально по 1 чайной ложке 2 раза в сутки. На начало исследования группы вмешательства и группа контроля статистически не отличались по клиническим характеристикам пациентов. В ходе исследования между группами на терапии препаратом Элькар и группой контроля выявлены достоверные различия в выраженности регресса неврологического дефекта по шкале NIHSS (шкала оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США), в то время как у пациентов группы контроля разница по шкале NIHSS на 1-е и 21-е сутки наблюдения была недостоверна. У пациентов с кардиоэмболическим патогенетическим вариантом инсульта, получавших Элькар, тяжесть заболевания уменьшалась достоверно в большей степени, чем у пациентов с атеротромботическим вариантом. В группе контроля таких различий не выявлено. При мониторинге функционального восстановления пациентов к 21-м суткам наблюдалась статистически значимая тенденция к увеличению индекса Бартела (индекс повседневной активности) в группах, получавших Элькар, по сравнению с группой контроля. Между группами с различным режимом дозирования препарата Элькар достоверных различий в динамике тяжести инсульта и каких-либо различий по значению индекса Бартела не выявлено [50]. В исследовании безопасности и эффективности применения L-карнитина у больных в раннем восстановительном периоде ИИ использовали внутримышечное введение препарата Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней с повторным курсом через 10 дней в комплексной терапии II этапа постинсультной реабилитации. Эффективность лечения оценивали на 1-, 7–10- и 28–30-й дни терапии по шкалам: NIHSS, MFI-20, HADS и ВАШ (визуальная аналоговая шкала) и по индексу Бартела. Применение L-карнитина у больных с ИИ заметно повысило их удовлетворенность своим состоянием. На фоне терапии значимо снизилась частота жалоб как церебрального, так и общесоматического характера, что сочеталось с достоверным уменьшением тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS. Кроме того, значимо снизился уровень общей астении и психоэмоциональных нарушений, что привело к уменьшению доли больных, зависимых от постоянной помощи (индекс Бартела) [51].

Результаты проведенных клинических исследований показывают перспективность применения L-карнитина в клинике внутренних болезней. Назначение L-карнитина проводится в качестве дополнения к основной патогенетической терапии. При этом вопрос межлекарственных взаимодействий остается не изученным.

Безопасность применения L-карнитина в составе комплексной фармакотерапии с точки зрения возможности взаимодействия с ЛС на уровне CYP450 3A4

Для прогнозирования межлекарственных взаимодействий на уровне метаболизма, скрининга возможных субстратов, индукторов, ингибиторов изоферментов цитохрома, нами использована экспериментальная электрохимическая методика *in electrode*. Она характеризуется воспроизводимостью измерений, которые могут использоваться для исследования субстрат-ингибиторного потенциала CYP 3A4, поскольку не требует реконструирования электрон-транспортной системы; донором электронов для восстановления цитохрома P450 и начала каталитической реакции служит электрод [52].

Ранее нами при помощи электроанализа исследовано влияние на электрохимическое восстановление цитохрома P450 3A4 витаминов-антиоксидантов (А, С, Е) и витаминopodobных веществ таурина; комплекса Кудесан, содержащего коэнзим Q₁₀ и витамин Е, а также лекарственных препаратов этосидола, мексидола, цитохрома С [53]. Мы выявили модулирующее действие данных групп препаратов на каталитическую активность цитохрома P450 3A4, в связи с этим хотелось бы отметить возможное влияние данных лекарственных соединений-антиоксидантов на метаболизм одновременно назначаемых препаратов при их применении в составе комплексной фармакотерапии.

При изучении влияния L-карнитина на каталитическую активность цитохрома P450 3A4 электрохимическими методами с целью прогнозирования возможных взаимодействий с лекарственными препаратами на уровне метаболизма показано, что этот препарат не влияет на каталитический ток, регистрируемый при взаимодействии маркерного субстрата с ферментом, т.е. не оказывает модулирующего действия на цитохром P450 3A4. Таким образом, это снижает вероятность возникновения межлекарственного взаимодействия на уровне метаболизма лекарственных препаратов, метаболизирующихся P450 3A4, при использовании L-карнитина в составе комплексной фармакотерапии [52].

Заключение

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показывают перспективность применения L-карнитина в клинике внутренних болезней. Назначение L-карнитина проводится в составе стандартной комплексной фармакотерапии. Проведенные нами экспериментальные исследования показали отсутствие влияния L-карнитина на активность системы CYP 3A4 P450, которая метаболизирует большинство лекарственных препаратов, что говорит о хорошем профиле безопасности данного препарата с точки зрения межлекарственных взаимодействий. Данную информацию необходимо учитывать врачам различных специальностей при выборе оптимального препарата с антиоксидантными и антигипоксантами свойствами при назначении его в комплексной терапии у коморбидных пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kukes V.G., Sychev D.A. Персонализированная медицина: новые возможности для повышения безопасности фармакотерапии. *Ремедиум*. 2010;(10):38-40 [Kukes VG, Sychev DA. Personalized medicine: new possibilities to improve the safety of pharmacotherapy. *Chem*. 2010;(10):38-40 (In Russ.)].
- Махова А.А. Влияние нагрузочных доз витаминов группы В на фармакокинетику и фармакодинамику НПВС: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. – 107 с. [Makhova AA. Influence of therapeutic doses of vitamins B on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the NSAIDs: diss. ... Phd. M., 2010. - 107 p. (In Russ.)].
- Rebouche CJ. Carnitine. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006:537-544.
- Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1033:30-41.
- De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levaccarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs RD*. 2002;3(4):223-31.
- Gross CJ, Henderson LM, Savaiano DA. Uptake of L-carnitine, D-carnitine and acetyl-L-carnitine by isolated guinea-pig enterocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1986;886(3):425-33.
- Foster DW. The role of the carnitine system in human metabolism. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1033:1-16.
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012;6(2):58-65 [Astashkin EI, Glezer MG. Effect of L-carnitine on oxidative stress at cardiovascular diseases. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2012;6(2):58-65 (In Russ.)].
- Lombard KA, Olson AL, Nelson SE, Rebouche CJ. Carnitine status of lactoovovegetarians and strict vegetarian adults and children. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(2):301-6.
- Nezu J, Tamai I, Oku A, et al. Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. *Nat Genet*. 1999;21(1):91-4.
- Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1033:42-51.
- Seim H, Eichler K, Kleber H. L(-)-Carnitine and its precursor, gamma-butyrobetaine. In: Kramer K, Hoppe P, Packer L, eds. *Nutraceuticals in Health and Disease Prevention*. New York: Marcel Dekker, Inc; 2001:217-256.
- Pons R, De Vivo DC. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol*. 1995;10(Suppl 2):8-24.
- Calvani M, Benatti P, Mancinelli A, et al. Carnitine replacement in end-stage renal disease and hemodialysis. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1033:52-66.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Vitamin C. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington D.C.: National Academy Press; 2000:95-185.
- Costell M, O'Connor JE, Grisolia S. Age-dependent decrease of carnitine content in muscle of mice and humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;161(3):1135-43.
- Hagen TM, Ingersoll RT, Wehr CM, 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.
- Pesce V, Fracasso F, Cassano P, Lezza AM, Cantatore P, Gadaleta MN. 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.
- Gomez LA, Heath SH, Hagen TM. 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.
- Hagen TM, 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.
- Liu J, Head E, Gharib AM, 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.
- 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):355-65.
- Xue YZ, Wang LX, Liu HZ, Qi XW, Wang XH, Ren HZ. L-carnitine as an adjunct therapy to percutaneous coronary intervention for non-ST elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(6):445-8.
- 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.
- Colonna P, Iliceto S. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial. Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico. *Am Heart J*. 2000;139(2 Pt 3):124-30.
- 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):380-7.
- Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, Boni L, Rizzon P, Iliceto S. Metabolic treatment with L-Carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. *Cardiology*. 2006;106(4):215-23.
- Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А., Иванова Е.В. Положительные инотропные свойства левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013;(3): 43-6 [Semigolovskiy NYu, Vertinskiy EK, Azanov BA, Ivanova EV. Positive inotropic properties of levocarnitine in low ejection syndrome among patients with acute myocardial infarction. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2013;(3):43-6 (In Russ.)].
- Глезер М.Г., Киселева А.Е., Асташкин Е.И. Влияние L-карнитина на дисперсию интервала QT у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология*. 2015;55(3):4-9 [Glezer MG, Kiseleva AE, Astashkin EI. The effect of L-carnitine on the dispersion of the QT interval in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology*. 2015; 55 (3): 4-9 (In Russ.)].
- Глезер М.Г., Киселева А.Е., Асташкин Е.И. Влияние L-карнитина на ЧСС и QTc у пациентов с острым коронарным синдромом. *Сердце*. 2015;14(2/82):78-84 [Glezer MG, Kiseleva AE, Astashkin EI. Effect of L-carnitine on CV and QTc in patients with acute coronary syndrome. *The heart*. 2015;14(2/82):78-84 (In Russ.)].
- Глезер М.Г., Киселева А.Е., Прокофьева Е.Б., Асташкин Е.И. Влияние L-карнитина на эхокардиографические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015;16(4):234-40 [Glezer MG, Kiseleva AE, Prokofieva EB, Astashkin EI. Effect of L-carnitine on echocardiographic parameters in patients with acute coronary syndrome. *Heart Failure J*. 2015;16(4):234-40 (In Russ.)].
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Медицинский Совет*. 2016;10:94-100. [Astashkin EI, Glezer MG. 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., 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 cardiosclerosis patients. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2016;15(5):28-32 (In Russ.)].
- Rizos I. Threeyear survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. *Am Heart J*. 2000;139(2 Pt 3):120-3.
- Xiaolong Song, Huiyan Qu, Zongguo Yang, Jingfeng Rong, Wan Cai and Hua Zhou. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled

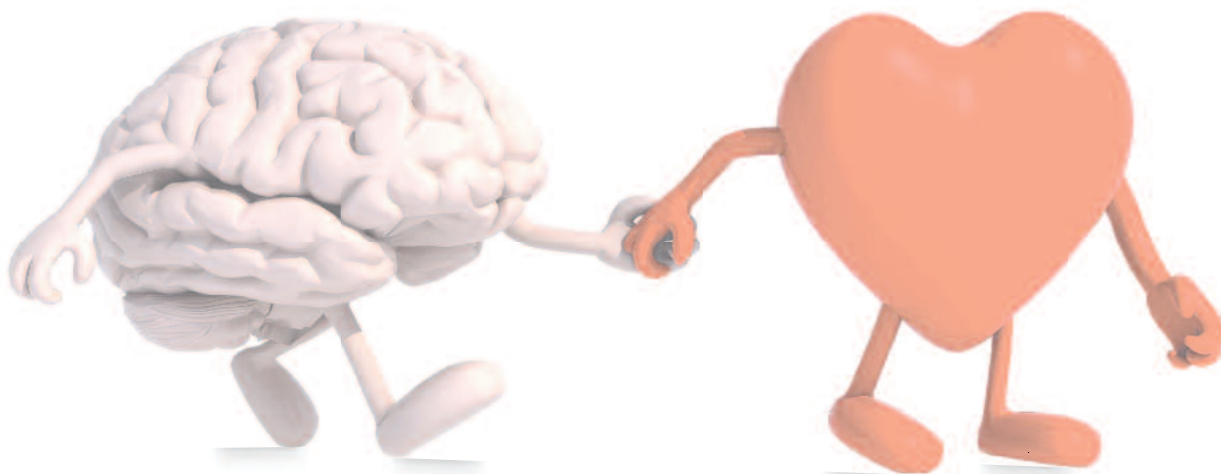
- Trials. *BioMed Research International*. 2017;(2017). Article ID 6274854, 11 p. doi:10.1155/2017/6274854
36. Cacciatore L, Cerio R, Ciarimboli M, et al. The therapeutic effect of L-carnitine in patients with exercise-induced stable angina: a controlled study. *Drugs Exp Clin Res*. 1991;17(4):225-35.
 37. 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.
 38. Iyer RN, Khan AA, Gupta A, Vajifdar BU, Lokhandwala YY. L-carnitine moderately improves the exercise tolerance in chronic stable angina. *J Assoc Physicians India*. 2000;48(11):1050-2.
 39. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, et al. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(6): 544-51.
 40. Guarneri G, Situlin R, Biolo G. Carnitine metabolism in uremia. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4 Suppl 1): 63-7.
 41. Hurot JM, 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.
 42. Kazmi WH, Obrador GT, Sternberg M, et al. Carnitine therapy is associated with decreased hospital utilization among hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2005;25(2):106-15.
 43. Weinhandl ED, Rao M, Gilbertson DT, Collins AJ, Pereira BJ. 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.
 44. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Diseases*. 2000;35(6 Suppl 2):1-140.
 45. Eknoyan G, Latos DL, 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.
 46. Schreiber B. Safety of oral carnitine in dialysis patients. *Semin Dial*. 2002;15(1):7
 47. 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.
 48. Головкин В., Зуев А., Привалова М. и др. Когнитивные нарушения и кардиореспираторная дисфункция при дисциркуляторной энцефалопатии с кардиоцеребральным синдромом. *Врач*. 2018;29(4):51-3 [Golovkin V, Zuev A, Privalova M, et al. Cognitive impairment and cardiorespiratory dysfunction in dyscirculatory encephalopathy with cardiocerebral syndrome. *Vrach (The Doctor)*. 2018;29(4):51-3 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2018-04-09
 49. Гусев Е.И., Кузин В.М., Колесникова Т.Н. и др. Карнитин – ведущий фактор регенерации нервной ткани. *Медицинский информационный вестник*. 1999 (февраль):11-23 [Gusev E., Kuzin VM, Kolesnikova TN. Carnitine is a leading factor in the regeneration of nervous tissue. *Medical Information Bulletin*. 1999 (February):11-23 (In Russ.)].
 50. Бодыхов М.К., Стаховская Л.В., Салимов К.А., Сун Чер И. Оценка безопасности и эффективности препарата «Элькар» (левокарнитин) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе. *РМЖ – Неврология*. 2011;11:3-6 [Bodikhov MK, Stakhovskaya LV, Salimov KA, Sun Cher I. Evaluation of the safety and efficacy of the drug Elkar (l-carnitine) in patients with acute ischemic stroke in the carotid system. *Breast Cancer - Neurology*. 2011;11:3-6 (In Russ.)].
 51. 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(Вып. 2): 65-9 [Chichanovskaya LV, Bakhareva ON, Sorokina KB. The study of the safety and efficacy of L-carnitine in patients in the early recovery period of ischemic stroke. *J Neurology and Psychiatry named after SS Korsakov*. 2017;12(Vol. –Вып. 2):65-9 (In Russ.)].
 52. Makhova AA, Shich EV, Kukes VG, Sizova OS, Ramenskaya GV, Shumyantseva VV, Bulko TV, Archakov AI, Usanov SA. 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.
 53. Махова А.А., Шумянцева В.В., Ших Е.В., Булко Т.В., Супрун Е.В., Кузиков А.В., Кукес В.Г., Арчаков А.И. Регуляция активности ферментов метаболизма лекарственных препаратов – цитохромов P450 3A4 и 2C9 – биологически активными соединениями. *Молекулярная медицина*. 2013;(5):49-53 [Makhova AA, Shumyantseva VV, Shikh EV, Bulko TV, Suprun EV, Kuzikov AV, Kukes VG, Archakov AI. Regulation of the activity of drug metabolism enzymes - cytochromes P450 3A4 and 2C9 - biologically active compounds. *Molecular medicine*. 2013;(5):49-53 (In Russ.)].

Поступила 30.05.2018

Элькар®

левокарнитин

Наполнит энергией
сердце и мозг



- ♥ Эффективно уменьшает симптомы ХИМ, действуя на патогенез кардиоцеребрального синдрома ¹
- ♥ Повышает эффективность реабилитации больных при ишемическом инсульте ^{2,3}
- ♥ Снижает прирост КСО ЛЖ и риск сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда ⁴⁻⁷
- ♥ Хорошо переносится и обладает высоким профилем безопасности ^{1-3, 8}



Реклама

1 - Головкин В., Зуев А., Привалова М. и др. Врач. 2018; 29 (4): 51–3.
2 - Чичановская Л.В. и соавт. Журнал неврологии и психиатрии. 2017; 12; Вып. 2: 65-9.
3 - Бодыхов М.К., Стаховская Л.В. и соавт. РМЖ. Неврология. Психиатрия. 2011; 9: 588-90.
4 - Liceto S. et al. J Am Coll Cardiol. 1995; 2 : 380-7.
5 - Глезер М.Г., и соавт. Кардиология. 2016; 9: 69-74.
6 - Динниколантонио Дж. Дж. и соавт. РМЖ Кардиология. 2013; 12: 651-6.
7 - Эффективность и безопасность применения L-карнитина при ХСН: метаанализ РКИ. (Реферат). РМЖ. 2017; 20: 1471-80.
8 - Верткин А.Л. Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.) 2012; 1: 83-6.



ПИК-Фарма

www.elkar.ru