

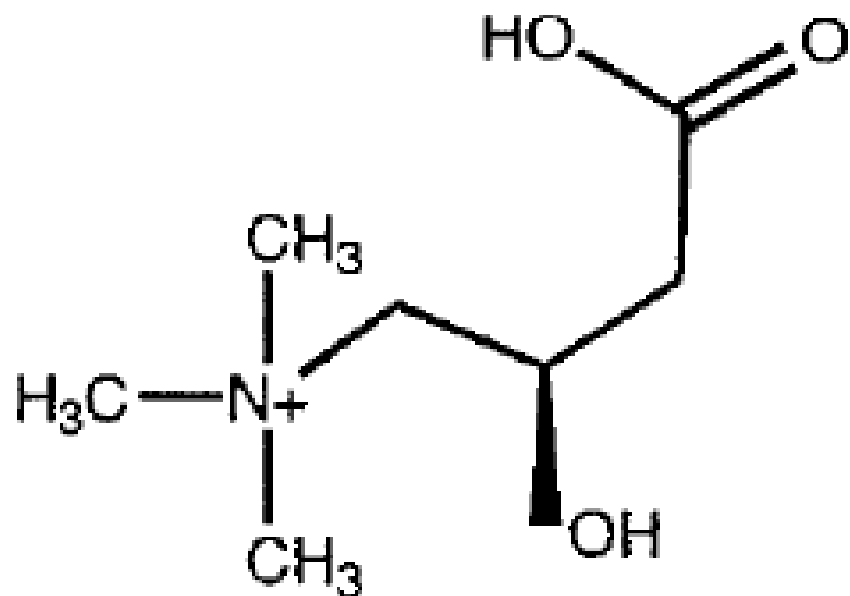
L-карнитин и его антагонисты

**Менеджер по препарату
ООО «ПИК-ФАРМА»
Романчиков Александр
Москва, 2011**

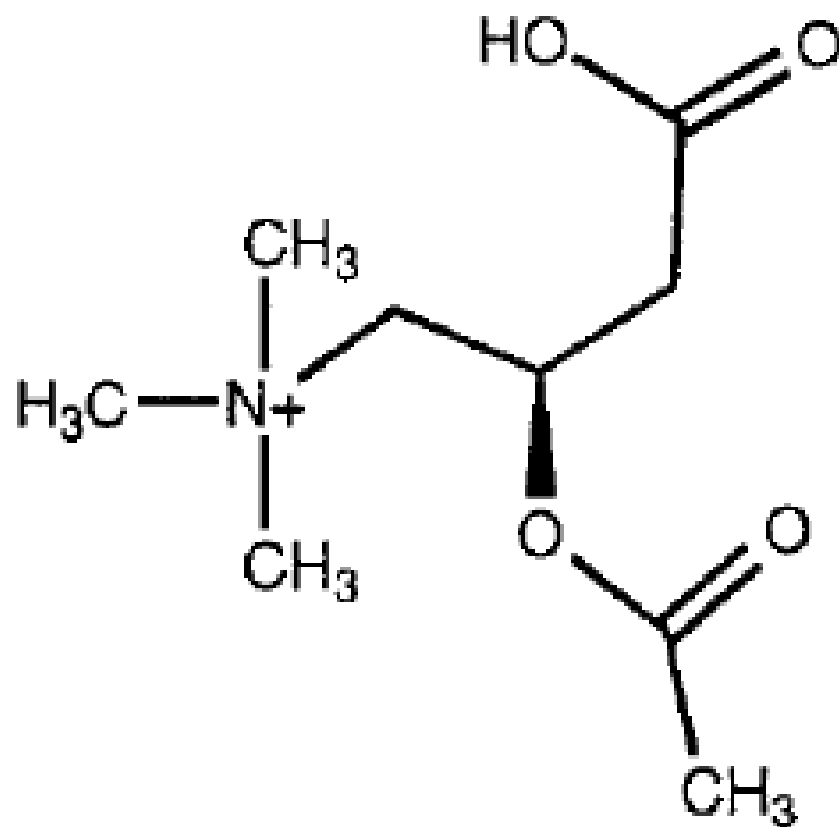
Содержание

- Обзор зарубежных исследований
- Отечественные исследования

Природные L-формы



L-карнитин



ацетил-L-карнитин

Зарубежные исследования

Милдронат

Снижение метаболизма жирных кислот на фоне дефицита L-карнитина приводит к аккумуляции липидов в скелетных мышцах, миокарде и печени крыс. При этом, наблюдается разрушение миофибрилл, накопление больших агрегатов митохондрий и жировых включений в скелетных мышцах и миокарде.

Gilbert E // Pathology.17(2):161-71; 1985 Apr

При милдронат-индуцированном карнитиндефиците у крыс обнаружен микрокапельный стеатоз с небольшим количеством крупных жировых включений

Spaniol M, et al // Eur J Biochem.268(6):1876-87; 2001 Mar

Зарубежные исследования

Милдронат

После 3-6 недельной карнитиндефицитной диеты с милдронатом 0,2 мг/г веса у крыс наблюдалось снижение содержания карнитина на 83-85% в плазме и на 66-72% в печени, ухудшение метаболизма жирных кислот и стеатоз. Стеатоз был обусловлен увеличением содержания в плазме триглицеридов липопротеинов очень низкой плотности, фосфолипидов, а также пролиферацией пероксисом в гепатоцитах, что явилось следствием накопления жирных кислот и длинноцепочечных ацил-CoA в цитозоле гепатоцитов.

Spaniol M, et al. // J Lipid Res.44(1):144-53; 2003 Jan

После 3-6 недельной карнитиндефицитной диеты с милдронатом у крыс наблюдалось снижение содержания карнитина в плазме на 70-85%, что привело к систолической дисфункции левого желудочка и снижению сократительного резерва миокарда.

Zaugg CE et al. // Cell Mol Life Sci.60(4):767-75; 2003 Apr

Зарубежные исследования

D-карнитин

Абсорбция изомеров в кишечнике имеет насыщаемый характер. Высокие концентрации D-изомера карнитина блокируют транспорт L-карнитина в тонком кишечнике и обратную реабсорбцию в почках

Gross C.J. et al // Biochim.Biophys.Acta.772(2) 209-219. 1984

Gross C.J. et al // Biochim.Biophys.Acta.886(3):425-433. 1986

Duran J.M .et al // J.Membr.Biol. 185(1):65-74.2002

Высокая концентрация D-карнитина может снижать и без того низкую биодоступность L-карнитина, вызывая тем самым конкурентный дефицит L-карнитина на уровне взаимодействия с одними и теми же транспортными системами в кишечнике крыс

Rebouche C J. // J.Nutr. 113(10):1906-1913. 1983

Зарубежные исследования

D-карнитин

После абсорбции в кишечнике D-карнитин конкурирует с внеклеточным L-карнитином за одни и те же транспортные системы и приводит к значительному снижению L-карнитина в скелетных мышцах и миокарде

Molstad P. // Biochim.Biophys.Acta.597(1):166—173.1980

Paulson D.J. // Life Sci.,v.28,№26,p.2931-2938; 1981

Выраженное снижение L-карнитина в сыворотке, сердце и менее значительное в скелетных мышцах наблюдали как у взрослых, так и у неполовозрелых ювенильных крысят, получавших D-карнитин в течение 32 дней

Rebouche C J. // J.Nutr.113(10):1906-1913.1983

Arancio O.et al // Pharmacol.Res.21(2):163-168.1989

Зарубежные исследования

D-карнитин

В миоцитах скелетной мускулатуры и сердца крыс D-, L-карнитин имеют похожий транспортный механизм

Rebouche C. J. // Biochim.Biophys.Acta.471:145-155.1977

Vary T.C, Neely I.R. // Am.J.Physiol.242:H585-H592.1982

Внутриклеточный транспорт D-карнитина приводит к потере L-карнитина. Снижение концентрации L-карнитина в миокарде и скелетной мышце крыс наблюдали уже через 4 дня введения D-карнитина, что приводило к функциональным нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы: понижению давления в левом желудочке и сократимости миокарда

Paulson D.J. // Life Sci.,v.28,№26,p.2931-2938; 1981

Зарубежные исследования

Токсичность D-карнитина

Ученые из Университета короля Сауда (King Saud University) в Саудовской Аравии (Saudi Arabia) изучая роль L-карнитина в развитии диэтилнитрозамин-индуцированного карциногенеза печени крыс с дефицитом карнитина вызванным милдронатом, пришли к выводам:

D-карнитин не компенсирует дефицит L-карнитина в печени

недостаток L-карнитина становится фактором риска возникновения рака печени

длительный прием L-карнитина может предотвратить развитие рака печени

Зарубежные исследования

Токсичность D-карнитина

Токсический эффект D-карнитина описывался у пациентов:

подлежащих диализу при почечной недостаточности

Bazzato G. et al // Lancet. 1:1041-1042. 1979

De Grandis D. et al // J.Neur.Sci. 46:365-371. 1980

на фоне адриомициновой (доксирубициновой) кардиомиопатии

Maccari F. et al // Biomedicine. 35:65-67. 1981

Strohm G. et al // Arch.Path.Lab.Med. 106:181-185. 1982

при ишемическом повреждении миокарда

Garzya G. et al // Int.J.Tiss.Reac. 11:175-180. 1980

Kosolcharoen P. et al // Curr. Ther. Res. 30:753-764. 1981

Shug A. et al // Arch.Biochem.Biophys. 187:25-33. 1978

Thomsen I. et al // Am.J.Cardiol. 43:300-306. 1979

Whitmer J. et al // J.Biol.Chem. 253:4305-4309. 1978

FDA о D-карнитине

Токсичность D-карнитина

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о **выраженных токсических эффектах D-карнитина со стороны скелетной и сердечной мускулатуры, проявляющихся миастенией и аритмиями**. Указанные симптомы исчезают после введения L-карнитина.

По причине отрицательного влияния D-карнитина на организм человека **Департамент пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) запретил в 1984 г использование D- и DL-карнитина**

Отечественные исследования

Сравнительная оценка влияния милдроната, стереоизомеров и рацемата карнитина на:

- показатели кардио- и гемодинамики
- изменения миокарда, скелетной мускулатуры и печени
- физическую работоспособность

Авторы:

А.А. СПАСОВ чл.-кор. РАМН проф

И.Н. ИЕЖИЦА

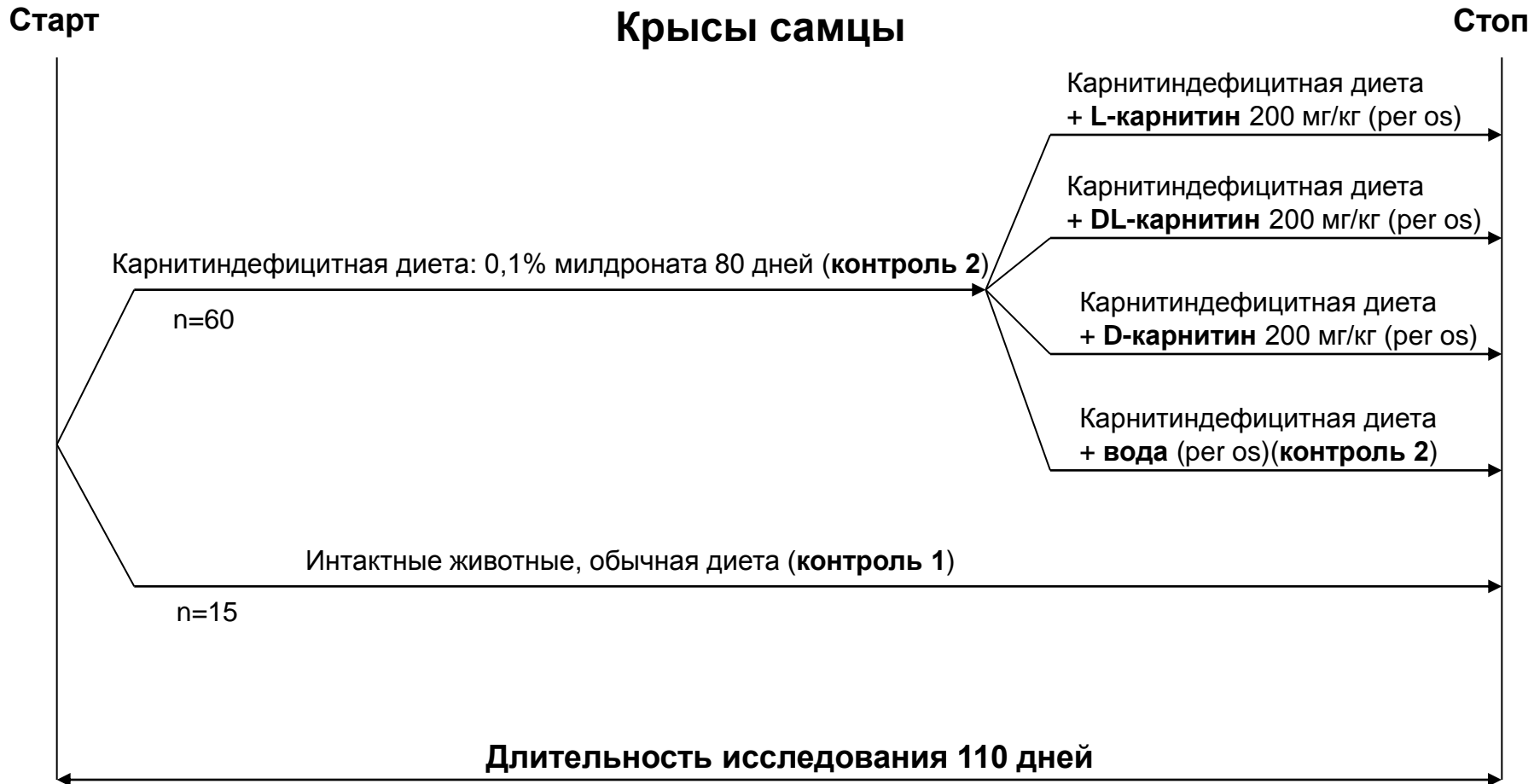
В.Б. ПИСАРЕВ чл.-кор. РАМН проф

Г.Л. СНИГУР

М.С. КРАВЧЕНКО

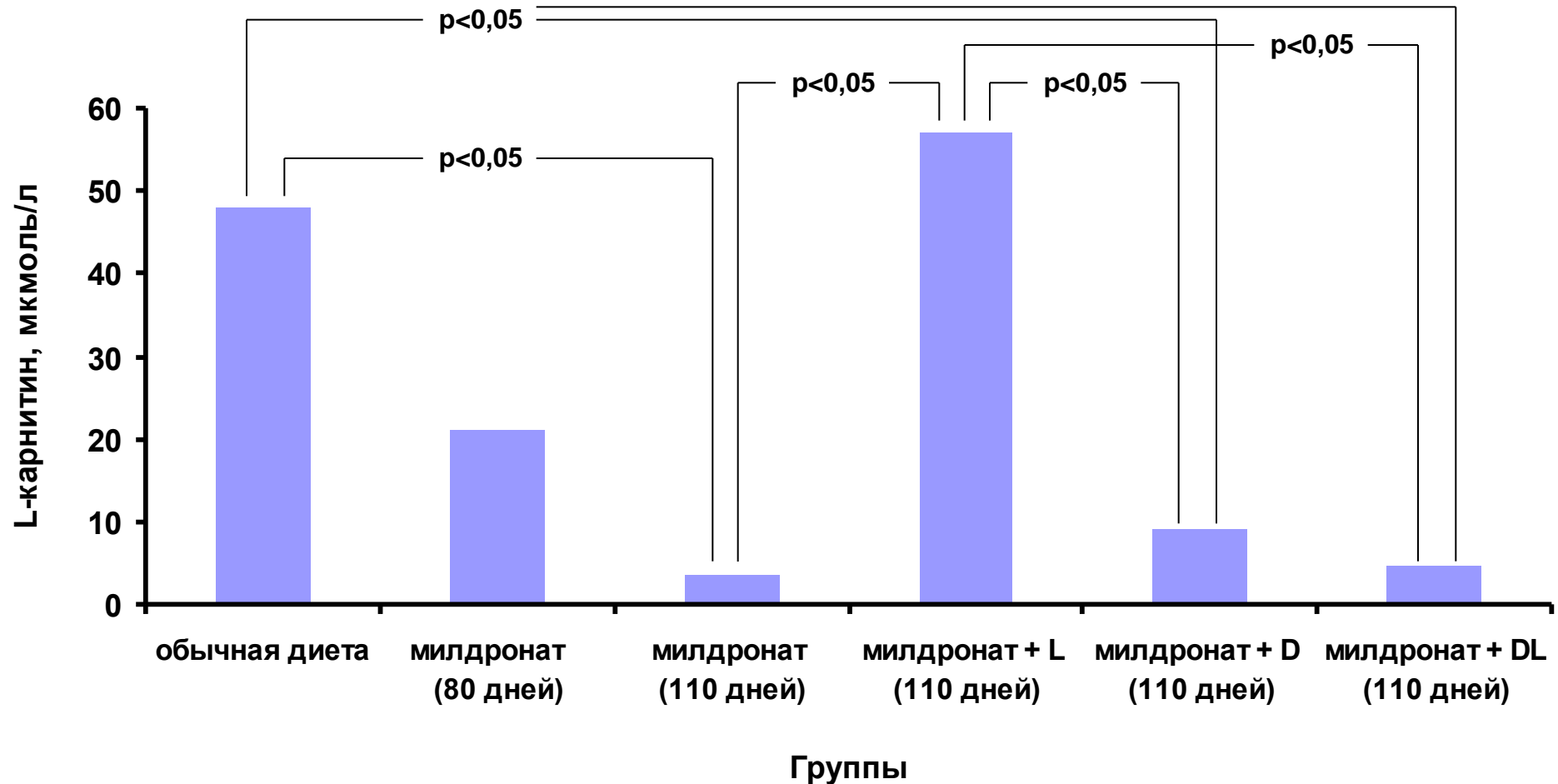
НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, 2006 г

Дизайн исследования



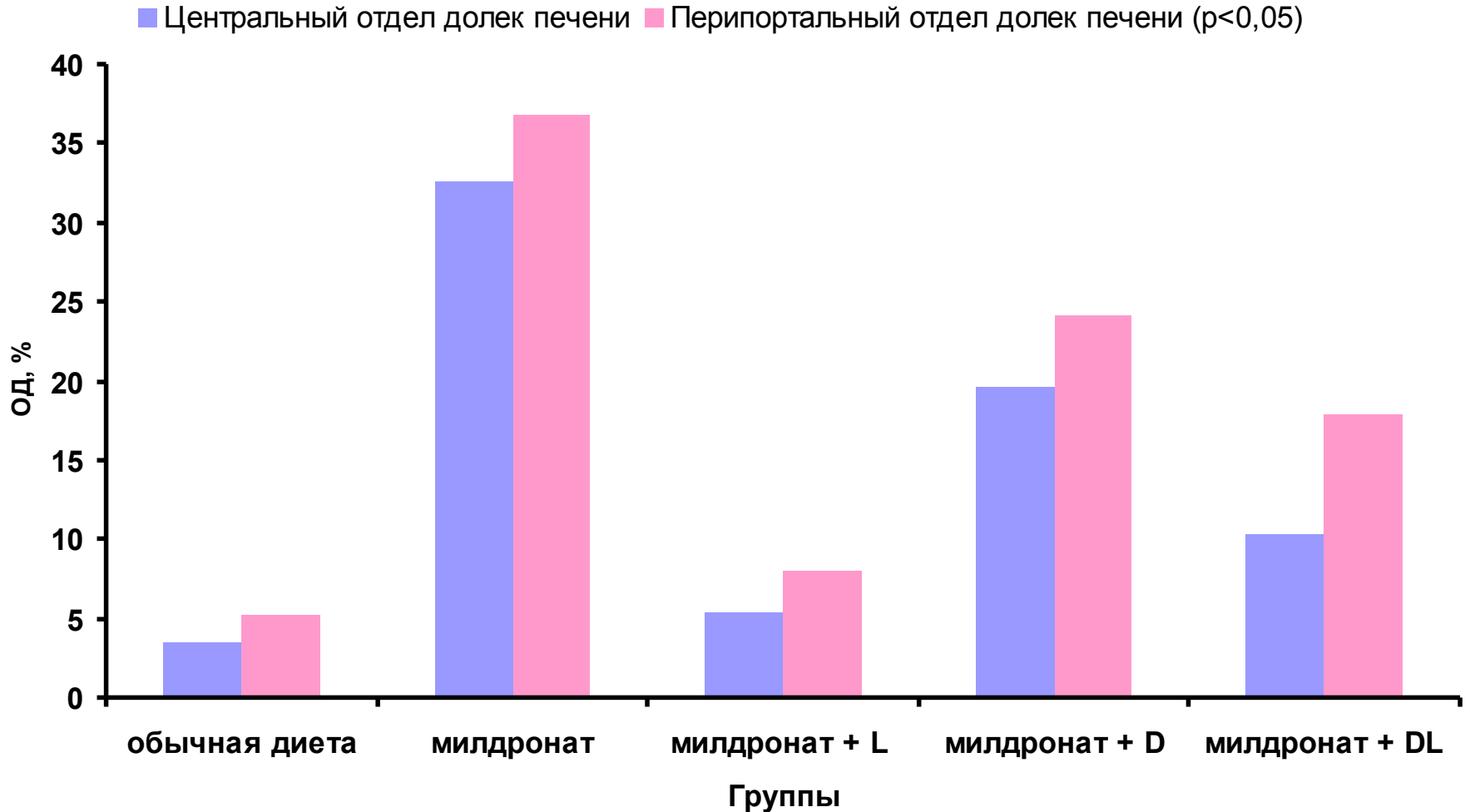
Влияние милдроната и карнитина на содержание L-карнитина

Содержание L-карнитина в плазме крови крыс получавших перорально милдронат в дозе 1 мг/г в течение 110 дней, а также стереоизомеры карнитина начиная с 81 дня



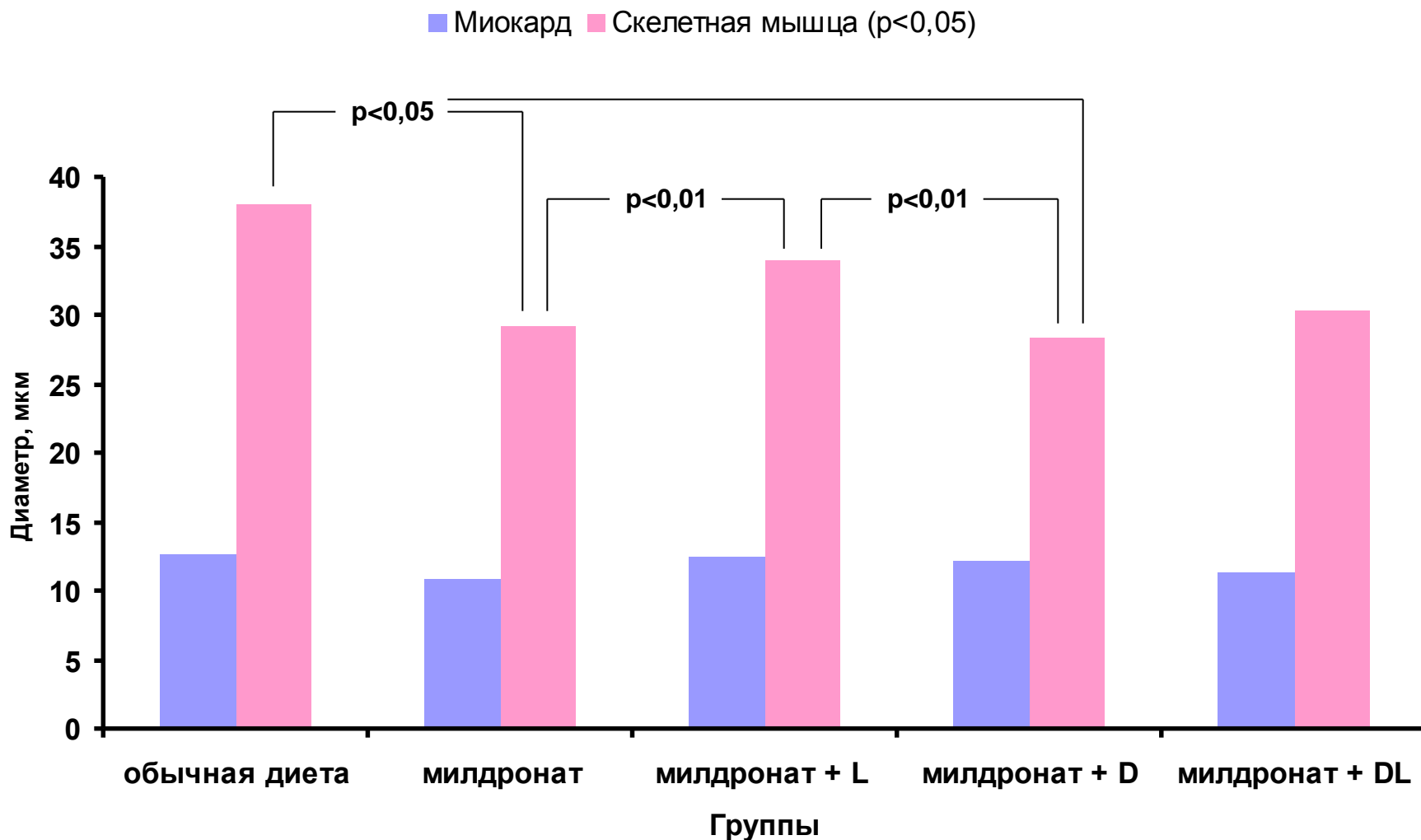
Влияние милдроната и карнитина на структуру гепатоцитов

Объемные доли (ОД) липидных включений гепатоцитов в исследуемых группах крыс на 110 день



Влияние милдроната и карнитина на диаметр миоцитов

Диаметр миоцитов в исследуемых группах крыс на 110 день

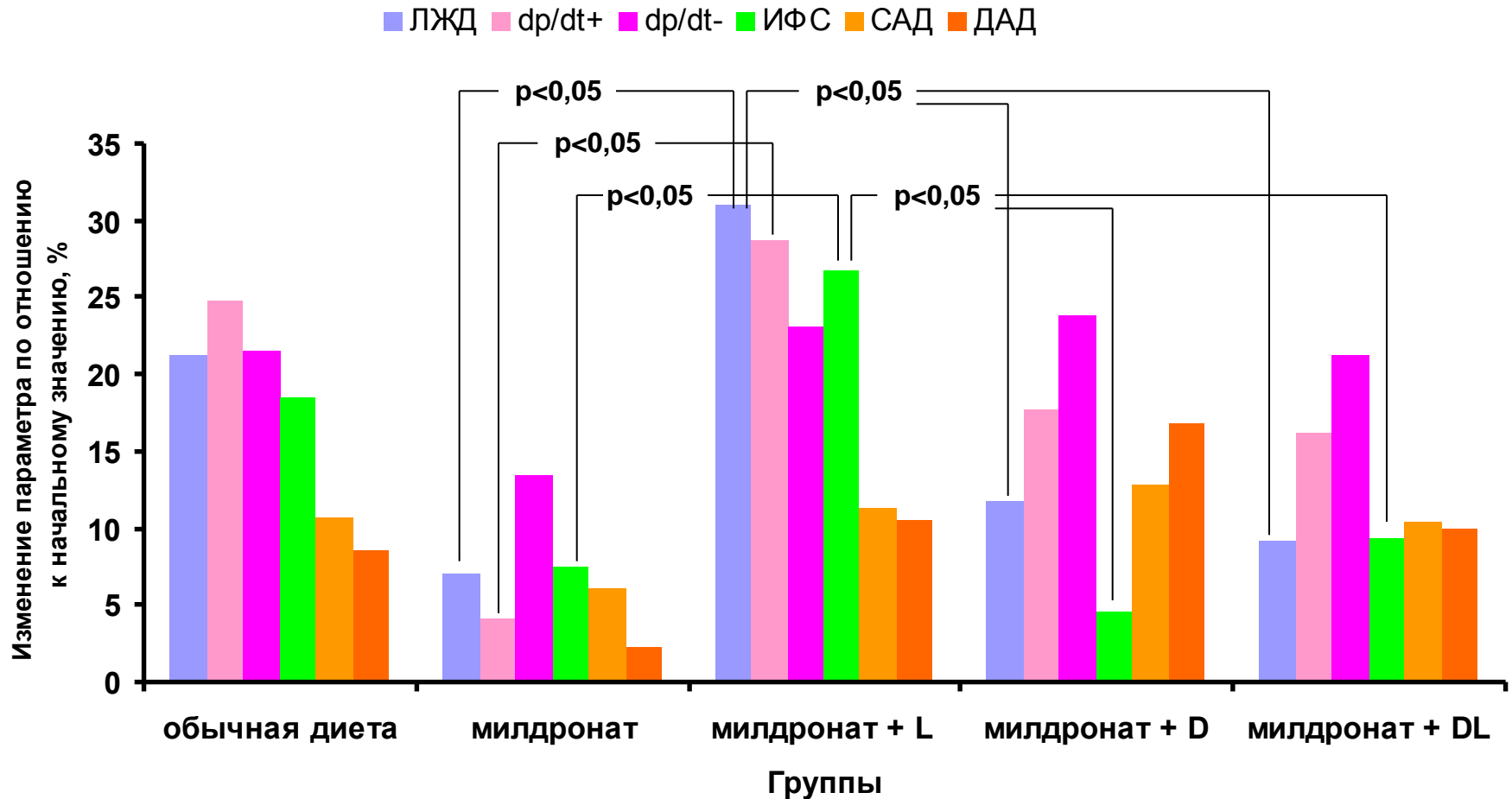


Спасов А.А., Иезица И.Н. и др. изменения миокарда, скелетной мускулатуры и печени у крыс в условиях карнитиндефицитной диеты и после введения оптических изомеров карнитина. // Морфология, 2006, Том 129, № 3, с. 48-51

НИИ Фармакологии Волгоградского ГМУ

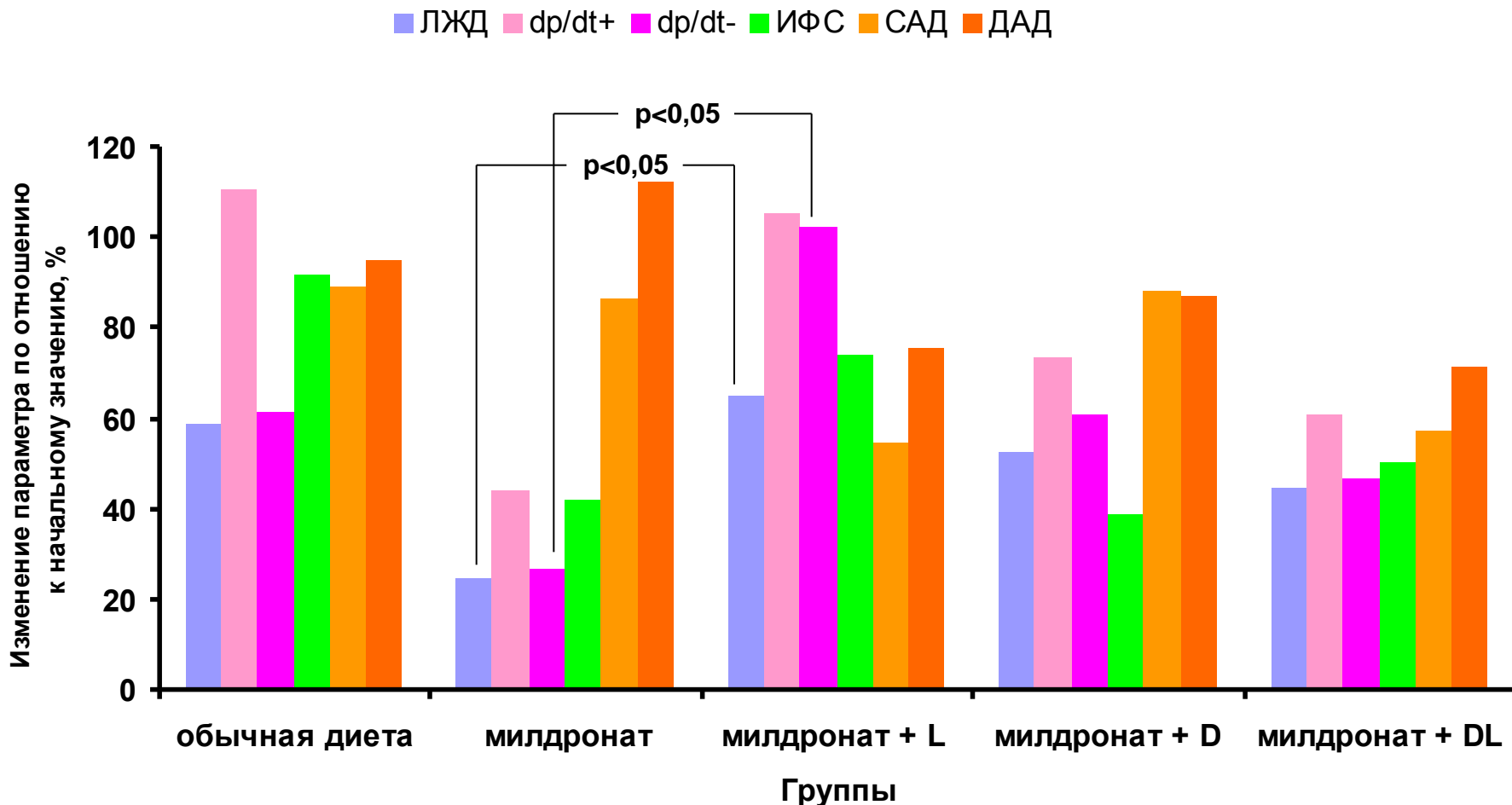
Влияние милдроната и карнитина на функциональные возможности миокарда

Влияние нагрузки объемом (введение в/в 0,3 мл 0,9% NaCl на 100 г веса) на кардио- и гемодинамику крыс в исследуемых группах на 110 день



Влияние милдроната и карнитина на функциональные возможности миокарда

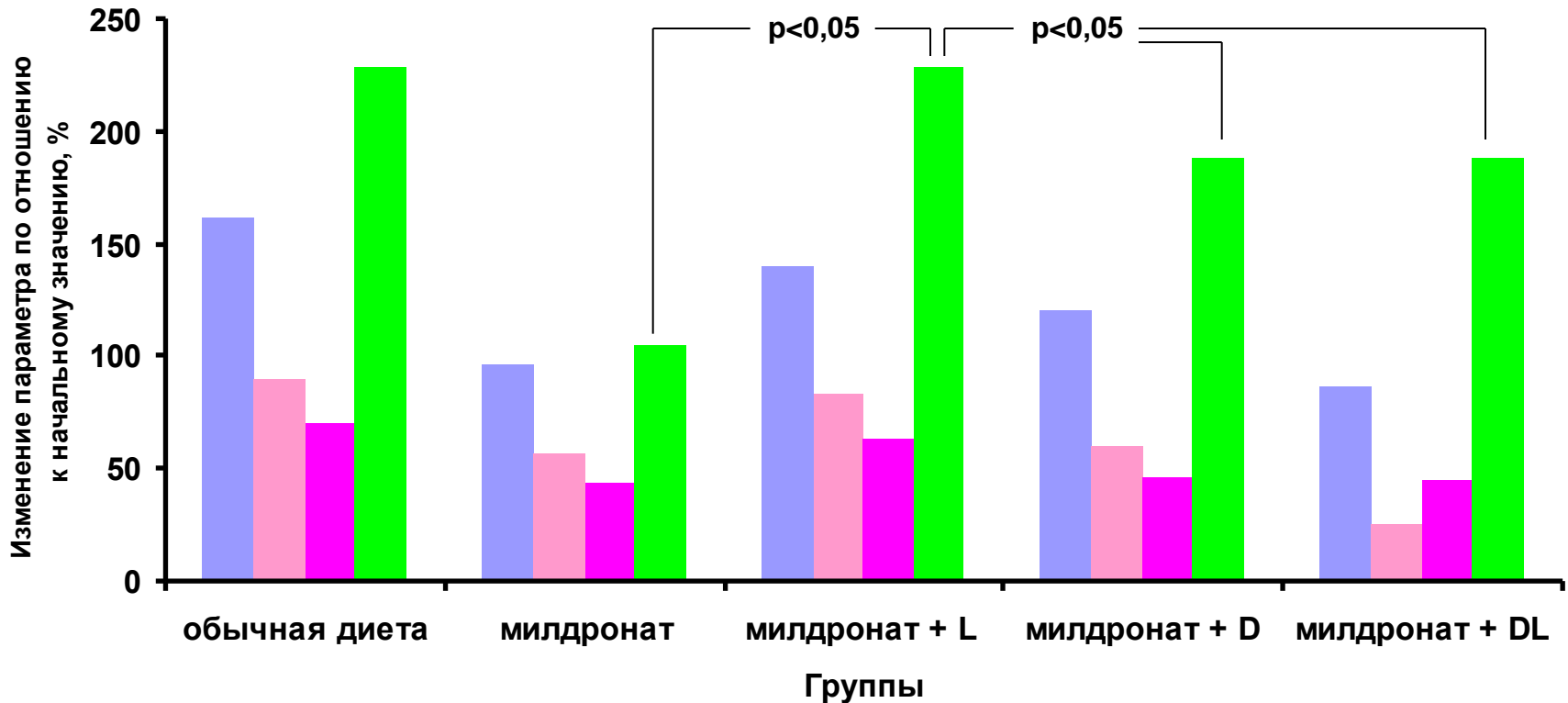
Влияние адреналина (введение в/в 0,1 мл на 100 г веса) на кардио- и гемодинамику крыс в исследуемых группах на 110 день



Влияние милдроната и карнитина на функциональные возможности миокарда

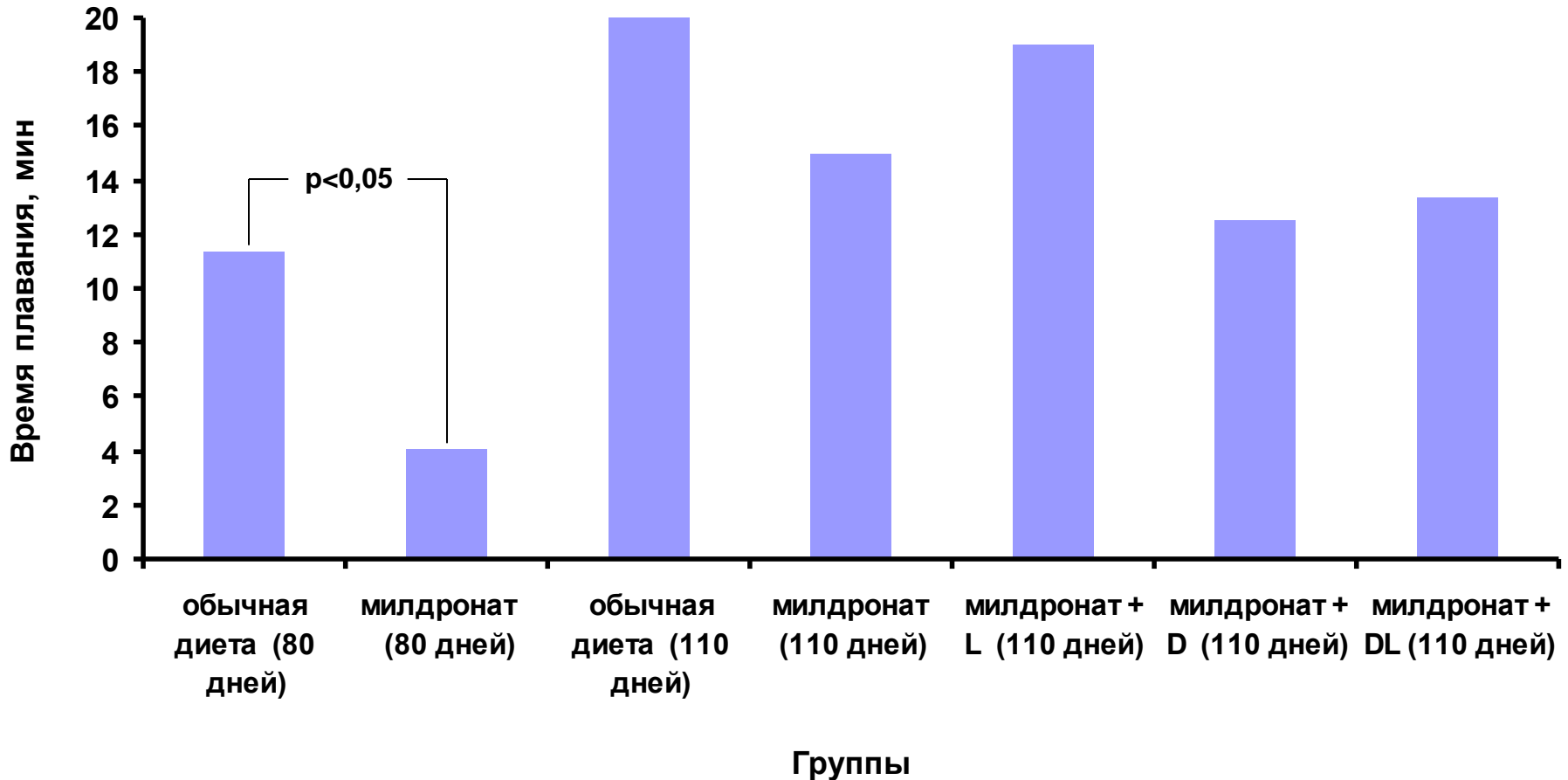
Влияние изометрической нагрузки (перезатие восходящей части дуги аорты) на кардиодинамику крыс в исследуемых группах на 110 день

■ ЛЖД ■ dp/dt+ ■ dp/dt- ■ ИФС



Влияние милдроната и карнитина на физическую работоспособность

Влияние милдроната и карнитина на длительность плавания крыс на поверхности воды



Спасов А.А., Иежица И.Н. 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. - Т.142, №10. - С.441-443.

НИИ Фармакологии Волгоградского ГМУ

Выводы

Милдронат:

- снижает содержание L-карнитина в плазме
- вызывает жировую дистрофию - увеличивает содержание в гепатоцитах липидных включений в 7-9 раз
- вызывает атрофию скелетных мышц - уменьшает диаметр мышечных волокон скелетной мускулатуры
- снижает функциональные резервы миокарда при функциональных пробах на прирост ЛЖД, $dp/dt+$, $dp/dt-$, ИФС
- уменьшает физическую работоспособность

Выводы

L-карнитин:

- компенсирует дефицит L-карнитина в плазме
- предотвращает развитие жировой дистрофии печени
- предотвращает развитие атрофии скелетных мышц
- восстанавливает функциональные резервы миокарда при функциональных пробах на прирост ЛЖД, $dp/dt+$, $dp/dt-$, ИФС
- восстанавливает физическую работоспособность

Выводы

D-, DL-карнитин:

- не компенсирует дефицит L-карнитина в плазме
- не предотвращает развитие жировой дистрофии печени
- не предотвращает развитие атрофии скелетных мышц
- не восстанавливает функциональные резервы сердца при функциональных пробах на прирост ЛЖД, $dp/dt+$, $dp/dt-$, ИФС
- не восстанавливает физическую работоспособность

Спасибо за внимание!