

Применение L-карнитина в общей врачебной практике

Ж.М. Сизова, Е.В. Ших, А.А. Махова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. 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

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (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 etiopathogenic 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 многостадийного 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 (Fe^{2+}), витамин B_6 , ниацин в форме никотинамидадениндинуклеотида (NAD) и также витамин C [12]. Один из самых ранних симптомов дефицита витамина C – 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: 0000-0001-6589-7654

Махова Анна Александровна – к.м.н., доцент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней; e-mail: annabramova@gmail.com; ORCID: 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: 0000-0002-1242-7074

В одном из исследований доказано, что кормление ацетил-L-карнитинно 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 скорректированного 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 СУРР450 3А4

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 СУР 3А4, 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 3А4 витаминов-антиоксидантов (А, С, Е) и витаминopodobных веществ таурина; комплекса Кудесан, содержащего коэнзим Q₁₀ и витамин Е, а также лекарственных препаратов этоксида, мексидола, цитохрома С [53]. Мы выявили модулирующее действие данных групп препаратов на каталитическую активность цитохрома P450 3А4, 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 3А4 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 3А4. Таким образом, это снижает вероятность возникновения межлекарственного взаимодействия на уровне метаболизма лекарственных препаратов, метаболизирующихся P450 3А4, 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 СУР 3А4 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 Ecodiografia 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 Ecodiografia 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 кардиocereбральным 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. 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