

Применение L-карнитина в общей врачебной практике¹

Ж. Сизова, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Ших, доктор медицинских наук, профессор,
А. Махова, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
E-mail: sizova-klinfarma@mail.ru

Представлены результаты ряда экспериментальных и клинических исследований, доказывающих перспективность применения L-карнитина в клинике внутренних болезней. Прием L-карнитина в дополнение к основной этиопатогенетической терапии вследствие его антиоксидантных и антигипоксантных свойств 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: кардиология, L-карнитин, P450 CYP 3A4, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность, межлекарственное взаимодействие, антиоксидант, антигипоксант.

В настоящее время центр внимания клинической медицины смещается в сторону персонализированной медицины, основу которой составляют повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии благодаря ее 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 коррекции ряда патологических состояний. Однако, как правило, врачи не учитывают возможное влияние витаминов и витаминоподобных веществ на активность изоферментов цитохрома, метаболизирующих ЛС, что, как показано в ряде исследо-

¹Данная статья основана на исследовании, впервые опубликованном в журнале «Терапевтический архив», 2019; 1 (Сизова Ж.М., Ших Е.В., Махова А.А. Применение L-карнитина в общей врачебной практике // Тер. арх. — 2019; 91 (1): 114–120 [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]. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000040).

ваний, может вести к изменениям фармакологического ответа на лекарственную терапию [1, 2].

L-карнитин — производное аминокислоты лизина. Он 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 путем его многостадийного эндогенного биосинтеза 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, содержащих L-карнитин, абсорбция его составляет 14–18% 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, 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 (ЖК) в качестве основного субстрата для образования аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), такие как скелетная мускулатура и сердечные мышцы. Одна из основных функций L-карнитина — транспорт ЖК (преимущественно — длинноцепочечных) через внутреннюю мембрану в матрикс митохондрии для образования АТФ в процессе β -окисления [3]. С этой целью одни специфические митохондриальные ферменты переносят ЖК на L-карнитин с образованием ацилкарнитинов, а 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 признаков дефицита L-карнитина [3, 9]. Однако младенцы, особенно недоношенные, рождаются с низкими запасами L-карнитина, что ставит их в группу риска по его дефициту, учитывая высокие темпы роста в данной возрастной группе.

ПЕРВИЧНЫЙ ДЕФИЦИТ КАРНИТИНА

Генерализованная форма первичного дефицита L-карнитина. Первичный системный дефицит кар-

нитина 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 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 в назначении фармакологических доз L-карнитина, что 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, появляются 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. В число наследственных причин входят 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 приводить к накоплению органических кислот, которые впоследствии удаляются из организма в форме ацилкарнитиновых эфиров с мочой, что может вызвать системное истощение запасов 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). Один из примеров причин исключительно приобретенного дефицита L-карнитина — хроническое применение пивалат-конъюгированных антибиотиков. Пивалат представляет собой ЖК 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 карнитина [11]. Кроме того, пациенты с почечной недостаточностью, которых лечат гемодиализом (ГД), подвергаются риску вторичного дефицита L-карнитина, поскольку ГД удаляет L-карнитин из крови [14].

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

Эндогенный биосинтез L-карнитина катализируется согласованным действием 5 различных ферментов. Для этого процесса требуются 2 незаменимые аминокислоты (лизин и метионин), железо (Fe^{2+}), витамин B_6 , ниацин в форме никотинамидадениндинуклеотида (NAD) и витамин С [12]. Один из самых ранних симптомов дефицита витамина С – усталость, являющаяся симптомом 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].

Доказано, что кормление ацетил-L-карнитином 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 пожилых крыс 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 ($n=160$) половина пациентов с диагнозом ИМ были рандомизированы для приема 4 г/сут перорального L-карнитина в дополнение к стандартной фармакологической терапии. После 1 года лечения смертность оказалась значительно ниже в группе дополнительного приема L-карнитина, чем в контрольной группе (1,2 против 12,5%), а приступы стенокардии были статистически значимо менее частыми [22].

В контролируемом клиническом исследовании у 96 пациентов с сердечной недостаточностью (СН) применение внутривенного L-карнитина (5 г болюсно с последующим введением 10 г/сут в течение 3 дней) после ИМ позволило достичь более выраженного снижения уровня таких маркеров повреждения сердечной мышцы, как креатинкиназа-МБ и тропонин-1 [23].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 60 мужчинам и женщинам с диагнозом острого ИМ назначали либо внутривенный L-карнитин (6 г/сут) на 7 дней, затем –

перорально 3 г/сут в течение 3 мес либо плацебо [24]. Через 3 мес смертность в 2 группах не различалась. В более крупном плацебоконтролируемом исследовании с участием 472 пациентов, которых лечили в отделении интенсивной терапии, в течение 24 ч после первичного ИМ случайным образом назначали либо внутривенную терапию L-карнитином (9 г/сут) на 5 дней, а затем – пероральный L-карнитин (6 г/сут) на 12 мес либо плацебо. Обе группы получали также стандартную комплексную терапию [25, 26]. Несмотря на отсутствие значительных различий в смертности или частоте формирования хронической СН (ХСН), объем левого желудочка (ЛЖ) был значительно ниже в группе, получавшей L-карнитин, в конце 1-го года наблюдения. Это свидетельствует о том, что терапия L-карнитином может ограничивать неблагоприятные исходы острого ИМ на сердечной мышце. На основании этих данных проведено рандомизированное плацебоконтролируемое исследование у 2330 пациентов с острым ИМ.

Целью исследования было определить влияние добавления к фармакотерапии L-карнитина на частоту формирования СН 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 СН и 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 реанимации 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 таковой в контрольной группе – с $35,8\pm 0,7$ до $40,1\pm 0,9\%$ ($p<0,05$) [28].

Заслуживают внимания результаты пилотного плацебоконтролируемого 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 ($AQTc$), начиная со 2-х 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 ($p<0,0001$). Показатели выраженности снижения QTc на протяжении всего периода наблюдения достоверно свидетельствовали 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 (КДО) объема, способствуя повышению сократительной функции миокарда ЛЖ сердца, в то время как введение плацебо вызывало менее выраженное уменьшение КСО, но значительное увеличение КДО ($p=0,0004$). Наиболее выраженные изменения ФВ отмечены у пациентов с исходно сниженной ФВ, причем достоверное ее 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 подавляющим 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 под влиянием L-карнитина тормозит образование пероксинитрита — цитотоксического агента, необратимо взаимодействующего с различными белковыми мишенями, который образуется при действии супероксиданионов на радикалы NO. Таким образом, L-карнитин увеличивает биодоступность NO — универсального регулятора эндотелиальных клеток как периферических сосудов, так и коронарных артерий, снижая тем самым нагрузку на сердце при ИМ [32].

Недавно показано, что L-карнитин в фармакологических концентрациях обладает антиокислительной активностью и способен дозозависимо 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 значимо снижало спонтанное и индуцированное химическим агентом образование радикалов кислорода преактивированными фагоцитами крови [33].

Добавление L-карнитина к стандартной комплексной терапии СН изучено в нескольких клинических исследованиях. Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование у 70 пациентов с СН показало, что 3-летняя выживаемость была значительно выше в группе, получавшей L-карнитин перорально в дозе 2 г/сут, чем в группе, получавшей плацебо [34]. Для оценки эффективности применения L-карнитина при лечении пациентов с ХСН проведен метаанализ 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 — 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; $p<0,01$), конечного систолического размера ЛЖ — ВРС: -4,06 мм ($p<0,01$), конечного диастолического размера ЛЖ — ВРС: -4,79 мм ($p<0,01$) и конечного систолического объема ЛЖ — ВРС: -20,16 мл; 95% доверительный интервал: от -35,65 до 4,67 ($p<0,01$). Однако межгрупповых различий по таким показателям, как смертность от любых причин, тест 6-минутной ходьбы и количество нежелательных явлений, не выявлено. Авторы заключили, что терапия L-карнитином у пациентов с ХСН эффективна с точки зрения улучшения клинических симптомов и функций сердца, снижает уровень BNP и NT-proBNP и хорошо переносится пациентами.

СТЕНОКАРДИЯ

Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование у 200 пациентов со стенокардией напряжения показало, что назначение дополнительно к стандартной комплексной терапии 2 г/сут L-карнитина на 6 мес значительно снижало экстрасистолию в состоянии покоя, а также повышало переносимость физической нагрузки [36]. Кроме того, согласно данным рандомизированного плацебоконтролируемого перекрестного исследования, у 44 мужчин со стенокардией напряжения 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 таковой в группе плацебо [37]. В более раннем рандомизированном плацебоконтролируемом 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 таковым на фоне 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 выраженность электрокардиографических признаков ишемии во время физических нагрузок. Метаанализ 13 исследований ($n=3629$) показал, что L-карнитин у больных с ИМ снижает риск смерти от любых причин на 27% ($p=0,05$), риск желудочковых нарушений ритма — на 65% ($p<0,0001$) и приступов стенокардии — на 40% ($p<0,00001$) [39].

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

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ / ГЕМОДИЛИЗ

При ГД дефицит L-карнитина возникает вследствие удаления данного вещества и его предшественников из системы кровообращения. Нарушение реабсорбции L-карнитина почками также может способствовать дефициту L-карнитина у пациентов с терминальной стадией заболевания почек, находящихся на ГД. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило использование L-карнитина у пациентов на ГД 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 ГД, 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, леченных ГД, показано, что лечение L-карнитином повышало уровень гемоглобина в исследованиях, проведенных до назначения рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО), обычно применяемого для лечения анемии у пациентов на ГД. Показано также, что регулярное применение L-карнитина уменьшает необходимую дозу ЭПО и снижает резистентность к ЭПО [41]. Более того, в 2 последних исследованиях использована терапия L-карнитином на ГД с уменьшенной госпитализацией [42, 43]. Национальный фонд почек (NKF) не рекомендует рутинное введение L-карнитина всем пациентам, находящимся на ГД [44]. Однако NKF и другие консенсусные группы предлагают введение L-карнитина пациентам на ГД, которые не отвечают на стандартную терапию и (или) имеют определенные симптомы, такие как мышечные судороги или гипотония во время ГД, сильную усталость, слабость скелетных мышц или миопатию, кардиомиопатию и анемию, требующую больших доз ЭПО [44]. Для пациентов, находящихся на ГД, рекомендовано внутривенное введение L-карнитина в дозе 20 мг/кг в конце сеанса ГД [45]. Пероральный прием L-карнитина не рекомендуется использовать у пациентов на ГД из-за возможного накопления потенциально токсичных метаболитов [46].

ДИСКРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ. ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

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 ЖК (СЖК) при острой и хронической ишемии, а также выявлена прямая корреляция между концентрацией СЖК в спинномозговой жидкости и вероятностью ишемического инсульта (ИИ), особенно его кардиоэмболического подтипа [47].

В.И. Головкин и соавт. исследовали внутривенное введение 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; контрольную группу составили лица, получавшие 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 всестороннее клиническое и инструментальное исследование – мультиспиральная компьютерная томография, ультразвуковая диагностика, электрокардиография, применены специальные опросники для диагностики когнитивных нарушений и тест с 6-минутной ходьбой 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 широкое применение L-карнитина у больных с ДЭ и кардиоцеребральным синдромом благодаря его кардиотропным, метаболическим и нейропротективным свойствам [48].

Предполагается, что антиоксидантные свойства левокарнитина препятствуют развитию апоптоза и предотвращают дальнейшее повреждение нервной ткани в результате ИИ, что он 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, получавших максимально унифицированную терапию в соответствии с рекомендациями Европейской организации по проблемам инсульта. В 2 группах вмешательства Элькар® вводили 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 различались по клиническим характеристикам пациентов. В ходе исследования между группами, получавшими препарат Элькар®, и группой контроля выявлены достоверные различия в выраженности регресса невро-

логического 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 ИИ. В группе контроля таких различий не выявлено.

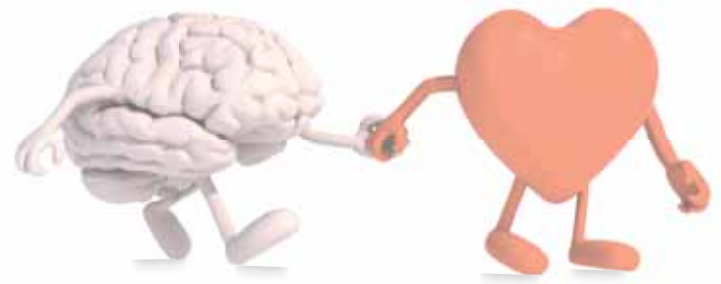
При мониторинге функционального восстановления пациентов к 21-м суткам наблюдалась статистически значимая тенденция к увеличению индекса Бартел (индекс повседневной активности) в группах, получавших Элькар®, по сравнению с группой контроля. Между группами с разным режимом дозирования препарата Элькар® достоверных различий в динамике тяжести инсульта и каких-либо различий по значению индекса Бартел не выявлено [50].

При 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 2-го этапа постинсультной реабилитации. Эффективность лечения оценивали на 1-й, 7–10-й и 28–30-й дни терапии по шкалам NIHSS, MFI-20, HADS и визуальной аналоговой шкале и индексу Бартел. 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, зависящих от посторонней помощи (индекс Бартел) [51].

Результаты клинических исследований показывают перспективность применения L-карнитина в клинике внутренних болезней. L-карнитин назначают в дополнение к основной патогенетической терапии. При этом вопрос межлекарственных взаимодействий остается неизученным.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ L-КАРНИТИНА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ВОЗМОЖНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЛС НА УРОВНЕ СУР P450 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 применяться для исследования субстрат-ингиби-



Наполнит энергией сердце и мозг

- ♥ Действует на патогенез кардиоцеребрального синдрома:¹
 - оптимизирует энергообеспечение миокарда
 - улучшает кровоснабжение головного мозга
- ♥ Повышает эффективность реабилитации больных при ишемическом инсульте^{2,3}
- ♥ Снижает риск сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда⁴⁻⁷
- ♥ Обладает высоким профилем безопасности, хорошо переносится^{1-3, 8, 9}



Ref. №: ЛСР-002224/08

www.elkar.ru

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 - Бодылов М.К., Стаховская Л.В. и соавт. РМЖ. Неврология. Психиатрия. 2011; 9: 588–90.
4 - Piceto S. et al. J Am Coll Cardiol. 1995; 2: 380–7.
5 - Глезер М.Г. и соавт. Кардиология. 2016; 9: 69–74.
6 - Диниколантонио 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.
9 - Сизова Ж.М., Ших Е.В., Махова А.А. Терапевтический архив. 2019; 91: 114–20.



торного потенциала СУР 3А4, поскольку не требует реконструирования электрон-транспортной системы; донором электронов для восстановления цитохрома Р450 и начала каталитической реакции служит электрод [52].

Ранее нами с помощью электроанализа исследовано влияние на электрохимическое восстановление цитохрома Р450 3А4 витаминов-антиоксидантов (А, С, Е) и витаминоподобных веществ — таурина, комплекса Кудесан, содержащего коэнзим Q₁₀ и витамин Е, а также лекарственных препаратов этоксида, мексида, цитохрома С [53]. Мы выявили модулирующее действие препаратов данных групп на каталитическую активность цитохрома Р450 3А4, в связи с чем хотелось бы отметить возможное влияние указанных лекарственных соединений-антиоксидантов на метаболизм одновременно назначаемых препаратов при их применении в составе комплексной фармакотерапии.

При изучении влияния L-карнитина на каталитическую активность цитохрома Р450 3А4 электрохимическими методами с целью прогнозирования возможных взаимодействий с ЛС 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 Р450 3А4, что снижает вероятность возникновения межлекарственного взаимодействия на уровне метаболизма лекарственных препаратов, метаболизирующихся Р450 3А4, при использовании L-карнитина в составе комплексной фармакотерапии [52].

Таким образом, результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показывают перспективность применения L-карнитина в клинике внутренних болезней. L-карнитин назначают в составе стандартной комплексной фармакотерапии. Проведенные нами экспериментальные исследования показали отсутствие влияния L-карнитина на активность системы СУР 3А4 Р450, которая метаболизирует большинство лекарственных препаратов, что говорит о его хорошем профиле безопасности с точки зрения межлекарственных взаимодействий. Данную информацию необходимо учитывать врачам разных 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/Reference

1. Кукес В.Г., Сычев Д.А. Персонализированная медицина: новые возможности для повышения безопасности фармакотерапии // Ремедиум. – 2010; 10: 38–40 [Kukes V.G., Sychev D.A. Personalized medicine: new possibilities to improve the safety of pharmacotherapy // Chem. – 2010; 10: 38–40 (in Russ.)].

2. Махова А.А. Влияние нагрузочных доз витаминов группы В на фармакокинетику и фармакодинамику НПВП. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010; 107 с. [Makhova A.A. Influence of therapeutic doses of vitamins B on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the NSAIDs. Diss. ... PhD. M., 2010; 107 p. (in Russ.)].

3. Rebouche C Carnitine. In: Shils M.E., Shike M., Ross A.C., Caballero B., Cousins R.J., eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 10th ed. / Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006; 537–44.

4. Rebouche C. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism // Ann. NY Acad. Sci. – 2004; 1033: 30–41.

5. De Grandis D., Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, doubleblind, placebo-controlled study // Drugs RD. – 2002; 3 (4): 223–31.

6. Gross C., Henderson L., Savaiano D. Uptake of L-carnitine, D-carnitine and acetyl-L-carnitine by isolated guinea-pig enterocytes // Biochim Biophys Acta. – 1986; 886 (3): 425–33.

7. Foster D. The role of the carnitine system in human metabolism // Ann. NY Acad. Sci. – 2004; 1033: 1–16.

8. 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 E.I., Glezer M.G. Effect of L-carnitine on oxidative stress at cardiovascular diseases // Cardiology and Cardiovascular Surgery. – 2012; 6 (2): 58–65 (in Russ.)].

9. Lombard K., Olson A., Nelson S. et al. Carnitine status of lactoovo vegetarians and strict vegetarian adults and children // Am. J. Clin. Nutr. – 1989; 50 (2): 301–6.

10. 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.

11. Stanley C. Carnitine deficiency disorders in children // Ann. NY Acad. Sci. – 2004; 1033: 42–51.

12. 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; 217–56.

13. Pons R., De Vivo D. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes // J. Child Neurol. – 1995; 10 (Suppl. 2): 8–24.

14. 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.

15. 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.

16. Costell M., O'Connor J., Grisolia S. Age-dependent decrease of carnitine content in muscle of mice and humans // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1989; 161 (3): 1135–43.

17. Hagen T., Ingersoll R., Wehr C. 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.

18. Pesce V., Fracasso F., Cassano P. et al. Acetyl-L-carnitine supplementation to old rats partially reverts the age-related mitochondrial decay of soleus muscle by activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha-dependent mitochondrial biogenesis // Rejuvenation Res. – 2010; 13 (2–3): 148–51.

19. Gomez L., Heath S., Hagen T. 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.

20. Hagen T., 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.

21. Liu J., Head E., Gharib A. 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.

22. Davini P., Bigalli A., Lamanna F. et al. Controlled study on L-carnitine therapeutic efficacy in post-infarction // Drugs Exp. Clin. Res. – 1992; 18 (8): 355–65.

23. Xue Y., Wang L., Liu H. et al. L-carnitine as an adjunct therapy to percutaneous coronary intervention for non-ST elevation myocardial infarction // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2007; 21 (6): 445–8.

24. Iyer R., Gupta A., Khan A. et al. Does left ventricular function improve with L-carnitine after acute myocardial infarction? // J. Postgrad. Med. – 1999; 45 (2): 38–41.
25. 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.
26. Iliceto S., Scutrinio 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.
27. Tarantini G., Scutrinio D., Bruzzi P. et al. Metabolic treatment with L-Carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial // Cardiology. – 2006; 106 (4): 215–23.
28. Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А. и др. Положительные инотропные свойства левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013; 3: 43–6 [Semigolovskiy N.Yu., Vertinskiy E.K., Azanov B.A. et al. 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.)].
29. 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 M.G., Kiseleva A.E., Astashkin E.I. 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.)].
30. 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 M.G., Kiseleva A.E., Astashkin E.I. Effect of L-carnitine on CV and QTc in patients with acute coronary syndrome // The Heart. – 2015; 14 (2/82): 78–84 (in Russ.)].
31. Глезер М.Г., Киселева А.Е., Прокофьева Е.Б. и др. Влияние L-карнитина на эхокардиографические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом // Сердечная недостаточность. – 2015; 16 (4): 234–40 [Glezer M.G., Kiseleva A.E., Prokofieva E.B. et al. Effect of L-carnitine on echocardiographic parameters in patients with acute coronary syndrome // Heart Failure J. – 2015; 16 (4): 234–40 (in Russ.)].
32. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях // Мед. совет. – 2016; 10: 94–100 [Astashkin E.I., Glezer M.G. The effect of L-carnitine on oxidative stress in cardiovascular diseases // Medical advice. – 2016; 10: 94–100 (in Russ.)].
33. Асташкин Е.И., Глезер М.Г., Орехова Н.С. и др. Влияние L-карнитина на образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов с постинфарктным кардиосклерозом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016; 15 (5): 28–32 [Astashkin E.I., Glezer M.G., Orekhova N.S. et al. Influence of L-carnitine on reactive oxygen species production by blood phagocytes in postinfarction atherosclerosis patients // Cardiovascular therapy and prevention. – 2016; 15 (5): 28–32 (in Russ.)].
34. Rizos I. Three-year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration // Am. Heart J. – 2000; 139 (2 Pt. 3): 120–3.
35. Xiaolong Song, Huiyan Qu, Zongguo Yang et al. 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 R., Khan A., Gupta A. et al. L-carnitine moderately improves the exercise tolerance in chronic stable angina // J. Assoc. Physicians India. – 2000; 48 (11): 1050–2.
39. DiNicolantonio J., Lavie C., Fares H. et al. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and metaanalysis // Mayo Clin. Proc. – 2013; 88 (6): 544–51.
40. Guarnieri G., Situlin R., Biolo G. Carnitine metabolism in uremia // Am. J. Kidney Dis. – 2001; 38 (4 Suppl. 1): 63–7.
41. Hurot J., Cucherat M., Haugh M. et al. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002; 13 (3): 708–14.
42. Kazmi W., Obrador G., 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 E., Rao M., Gilbertson D. et al. Protective effect of intravenous levocarnitine on subsequent-month hospitalization among prevalent hemodialysis patients, 1998 to 2003 // Am. J. Kidney Dis. – 2007; 50 (5): 803–12.
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 D., 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. et al. 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 V.M., Kolesnikova T.N. 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. и др. Оценка безопасности и эффективности препарата «Элькар» (левокарнитин) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе // РМЖ. Неврология. – 2011; 11: 3–6 [Bodikhov M.K., Stakhovskaya L.V., Salimov K.A. et al. Evaluation of the safety and efficacy of the drug Elkar (l-carnitine) in patients with acute ischemic stroke in the carotid system // RMZh. 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 L.V., Bakhareva O.N., Sorokina K.B. 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 A., Shikh E., Kukes V. et al. Electroanalysis of cytochrome P450 3A4 catalytic properties with nanostructured electrodes: the influence of vitamin B group on diclofenac metabolism // BioNanoScience. – 2011; 1 (1–2): 46–52.
53. Махова А.А., Шумянцева В.В., Ших Е.В. и др. Регуляция активности ферментов метаболизма лекарственных препаратов – цитохромов P450 3A4 и 2C9 – биологически активными соединениями // Молекулярная медицина. – 2013; 5: 49–53 [Makhova A.A., Shumyantseva V.V., Shikh E.V. et al. Regulation of the activity of drug metabolism enzymes – cytochromes P450 3A4 and 2C9 – biologically active compounds // Molecular medicine. – 2013; 5: 49–53 (in Russ.)].

USE OF L-CARNITINE IN GENERAL MEDICAL PRACTICE

Professor Zh. Sizova, MD; Professor E. Shikh, MD; A. Makhova, Candidate of Medical Sciences

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

The paper presents the results of a number of experimental and clinical studies proving the prospects for using L-carnitine in the clinic of internal diseases. Due to its antioxidant and antihypoxant properties, L-carnitine used in addition to the main etiopathogenetic therapy is prescribed by cardiologists, nephrologists, neurologists, and gerontologists. The experimental studies previously conducted by the authors showed no effect of L-carnitine on cytochrome P450 3A4 activity, which lowers the risk of P450 (CYP) 3A4 metabolic drug interactions. When used as part of comprehensive pharmacotherapy, L-carnitine has an increased safety profile in comorbid patients taking the drug.

Key words: cardiology, L-carnitine, cytochrome P450 (CYP) 3A4, chronic heart failure, myocardial infarction, chronic renal failure, drug interactions, antioxidant, antihypoxant.