

Перспективы метаболической терапии критических состояний

И. Н. Пасечник, Е. И. Скобелев

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

Цель обзора: обсуждение возможностей метаболической терапии у больных в критических состояниях.

Основные положения. В статье подчеркивается, что патогенез полиорганной недостаточности у пациентов при жизнеугрожающей патологии связан с гипоксическими изменениями в тканях. Излагаются теоретические и экспериментальные предпосылки применения L-карнитина у больных в критических состояниях. Подробно описываются клинические эффекты L-карнитина при целом ряде критических состояний, в том числе при септическом шоке, остром инфаркте миокарда, цереброваскулярной патологии, почечной недостаточности.

Заключение. Карнитин играет важную роль в энергетическом обеспечении клеток организма человека в нормальных условиях и при заболеваниях. При целом ряде жизнеугрожающих состояний отмечен дефицит L-карнитина вследствие его повышенного потребления и теперь, что обосновывает целесообразность применения препаратов L-карнитина при критических состояниях.

Ключевые слова: критические состояния, полиорганная недостаточность, L-карнитин.

Future of Metabolic Treatment in Critical-Care Medicine

I. N. Pasechnik, E. I. Skobelev

Central State Medical Academy at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

Objective of the Review: To discuss the possibilities of metabolic treatment to help critically ill patients.

Key Points: In patients with life-threatening conditions, the pathogenesis of multi-organ failure is related to hypoxia-induced tissue changes, the authors show. They provide theoretical and experimental data that support the use of L-carnitine to treat critically ill patients. The paper includes a detailed description of L-carnitine's clinical effects when it is used in a number of critical conditions, such as septic shock, acute myocardial infarction, cerebrovascular disorders, and renal failure.

Conclusion: Both in normal and abnormal conditions, carnitine plays an important role in providing cells with energy. Many life-threatening conditions are associated with L-carnitine deficiency, which is resulted from its enhanced intake and increased loss. This supports the use of L-carnitine in critical conditions.

Keywords: critical conditions, multi-organ failure, L-carnitine.

Под термином «критическое состояние» (КС) понимают состояние пациента, при котором необходима коррекция жизненно важных функций организма человека или замена их в общей системе интенсивного лечения [8]. Проявления КС, как правило, неспецифичны, т. е. сходные и однотипные нарушения функций отдельных органов или деятельности целых систем организма возникают и развиваются под воздействием различных этиологических факторов. Отмечено, что при септическом шоке, у больных с острым коронарным синдромом, инсультом, массивной кровопотерей, разлитым гнойным перитонитом или деструктивным панкреатитом, ожогами, отравлениями и другой патологией возникают схожие синдромы. Это может быть острая недостаточность кровообращения, острый респираторный дистресс-синдром, коматозное состояние, различные варианты печеночной и почечной недостаточности и т. д. Возникновение синдромов, как правило, не связано с характером заболевания, от вида патологии скорее зависят сроки и частота их возникновения. Поэтому в основу рассмотрения КС в современной медицине положен синдромный подход.

Кроме того, при КС, как правило, не наблюдается возникновение одного изолированного синдрома, состояние «критического» больного характеризуется комплексом патологических синдромов. Обычно выявляются признаки несостоятельности не одного, а нескольких органов или поражение различных звеньев физиологических систем. Например, система транспорта кислорода может нарушаться не только в результате повреждения легких, но и вследствие недоста-

точности кровообращения либо патологических изменений метаболизма. При острой печеночной недостаточности в результате поражения печени возникает не только глубокое расстройство метаболических функций, но и нарушение нервной деятельности. Для описания состояния поражения органов и систем при КС в литературе появился термин «полиорганная недостаточность» (ПОН). Важно подчеркнуть, что большинство пациентов в КС умирает не от острых катастроф, а от проявления недостаточности многих органов.

На начальных этапах развития КС поражения органов и систем носят функциональный характер и, как правило, бывают обратимыми при проведении патогенетически обоснованной терапии. Далее вследствие прогрессирования основного заболевания или неадекватной терапии поражение органов и систем принимает деструктивный характер, и прогноз основного заболевания становится сомнительным. Профилактические мероприятия при КС бывают гораздо эффективнее, чем лечебные.

Патогенез возникновения и течения ПОН крайне сложен и до конца не ясен. Важнейшим этиологическим фактором полиорганной дисфункции является гипоксия, развивающаяся вследствие нарушений микроциркуляции, интоксикационных расстройств и иммунного конфликта. В условиях гипоксии происходит переключение с аэробного на анаэробный путь синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) — основного источника энергии в организме человека. Анаэробный путь менее эффективен с точки зрения получения энергетических субстратов и приводит к накоплению большого количества

Пасечник Игорь Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а. E-mail: pasigor@yandex.ru

Скобелев Евгений Иванович — к. м. н., доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а. E-mail: scobelev@hotmail.com

молочной кислоты и развитию внутриклеточного ацидоза. Восстановление перфузии и доставки кислорода к ранее ишемизированным тканям сопряжено с феноменом реперфузионных повреждений, который связан с генерацией активированных форм кислорода (АФК). АФК способны повреждать как внутриклеточные структуры (митохондрии, ДНК и т. д.), так и мембраны клетки. Стоит заметить, что в условиях гипоксии происходит активация множества систем (кининовой, комплемента, коагуляции), а также периферических клеток крови — нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, макрофагов. При этом наблюдается выброс большого количества крайне агрессивных медиаторов, что образно рассматривается как «метаболическая анархия». Вот почему вопросам метаболической терапии при КС в последнее время уделяется пристальное внимание. Отдельной темой обсуждения коррекции нарушений обмена веществ при ПОН является использование L-карнитина ввиду его многокомпонентного влияния на метаболические процессы.

Карнитин — природное вещество, близкое к витаминам группы В (витамин В₇), — впервые было выделено из мышечной ткани в 1905 г. отечественными учеными В. С. Гулевичем и Р. П. Кримбергом. В 1927 г. посредством лабораторного синтеза была установлена его химическая структура. Биологической активностью обладает L-изомер карнитина, или L-карнитин (левокарнитин), который частично образуется в организме, а частично поступает с пищей. В 1958 г. L-карнитин был синтезирован в лабораторных условиях, и это послужило мощным стимулом для изучения его эффектов. В 1980-е годы L-карнитин стал коммерчески доступным, с тех пор отмечается рост числа публикаций о его влиянии на метаболизм при различных заболеваниях [1, 3].

Востребованность L-карнитина связана с его участием в энергетических процессах, протекающих в митохондриях. Основная метаболическая функция L-карнитина — транспорт длинноцепочечных жирных кислот через митохондриальную мембрану. В митохондриях они подвергаются β-окислению и дальнейшему метаболизму с образованием АТФ. Причем интенсивность синтеза АТФ зависит от скорости поступления жирных кислот внутрь митохондрий. Ключевым участником этого процесса является L-карнитин, который выступает в роли челнока, перенося длинноцепочечные жирные кислоты через мембрану. Таким образом, от содержания L-карнитина в клетках зависит эффективность энергетического обмена с участием жиров [21]. Кроме того, L-карнитин включен в модуляцию внутриклеточного гомеостаза кофермента А в матриксе митохондрий, дезинтоксикацию избытка уксусной и ряда других органических кислот, а также принимает участие в гликолизе, обмене кетоновых тел и холина [27]. Важно заметить, что D-форма карнитина, а также смесь D- и L-изомеров токсичны, поэтому в клинике можно использовать только L-карнитин [10].

В нормальных условиях L-карнитин содержится во всех органах, в особенно больших количествах — в тканях, требующих высокого энергетического обеспечения: в мышцах, миокарде, мозге, печени и почках. Потребность в L-карнитине у взрослых людей при обычных обстоятельствах варьирует от 200 до 500 мг/сут, а в условиях стресса и патологических состояний может увеличиваться в несколько раз. За счет эндогенного синтеза обеспечивается около 10% потребности в L-карнитине [10]. В России L-карнитин представлен в виде лекарственного средства Элькар (компания ПИК-ФАРМА), которое выпускается как для приема *per os*, так и для парентерального введения, что особенно важно для больных в КС.

Недостаточность L-карнитина может иметь различные причины. Врожденный дефицит связан с генетически детерминированным аутосомно-рецессивным дефектом L-карнитина, что проявляется резкой мышечной слабостью и гипотонией, тяжелой кардиомиопатией, жировой дистрофией печени и почек. Вторичный дефицит встречается гораздо чаще и обусловливается как недостаточным поступлением с пищей, так и повышенным потреблением при заболеваниях [1, 12, 20].

Участие L-карнитина в процессах энергообмена клетки, а также подтвержденное экспериментальными данными снижение его уровня при целом ряде синдромов и заболеваний (ИБС, шок, почечная/печеночная недостаточность и т. д.) послужили основаниями для широкого использования L-карнитина в клинической практике [23–25].

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Наиболее известной работой, продемонстрировавшей эффективность L-карнитина при остром инфаркте миокарда (ОИМ), является рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование CEDIM-2, выполненное в Италии [26]. Изначально для достижения целей исследования планировалось набрать 4000 больных ОИМ, однако из-за недостаточной скорости набора пациентов число участников было снижено до 2300 человек. Все больные получали лечение ОИМ в соответствии со стандартами. Тромболизис был проведен в 78% случаев в контрольной группе (с применением плацебо) и в 76,9% случаев — в основной (с использованием L-карнитина), внутрикоронарное вмешательство выполнялось соответственно в 10,9% и 11,9% случаев. Плацебо или L-карнитин назначали внутривенно по 9 г/сут в течение 5 дней, далее *per os* по 4 г/сут. Основной комбинированной конечной точкой являлась частота развития сердечной недостаточности или летального исхода, дополнительной точкой — смертность в течение 5 дней. За 6 месяцев в контрольной и основной группах умерли соответственно 75 и 67 больных. Разница в показателе летальности за этот период составила 12% и не имела статистической значимости ($p = 0,26$). Однако летальность в первые 5 дней была значимо ниже в группе L-карнитина в сравнении с плацебо (2,3% и 3,8% соответственно, $p = 0,041$). Таким образом, авторы получили данные о снижении ранней смертности у пациентов с ОИМ. Следует отметить, что по предварительным расчетам, выполненным до начала исследования, для получения статистически значимых различий в достижении первичной конечной точки (снижение летальности на 20% в течение 6 месяцев) требовалось набрать не менее 4000 больных. В целом исследование дало положительный результат — снижение ранней летальности от ОИМ при добавлении L-карнитина к стандартной терапии.

Отечественные ученые исследовали эффективность L-карнитина (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения, компания ПИК-ФАРМА) у пациентов с ОИМ передней локализации (критерий включения — снижение фракции выброса (ФВ) менее 40%) [9]. Контрольную группу составили 24 пациента со стандартным лечением, основную — 35 пациентов, которым помимо этого ежедневно в течение 5 дней проводили внутривенные инъекции L-карнитина по 500–1000 мг в 100 мл физиологического раствора. В результате исследования было установлено, что у больных, получающих L-карнитин, средняя длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) имеет тенденцию к снижению по сравнению с контролем, а ФВ ЛЖ к 5–7-м суткам от начала введе-

ния препарата ускоренно нарастает относительно таковой у пациентов контрольной группы: рост с $35,5 \pm 0,9\%$ до $45,4 \pm 1,2\%$ против роста с $35,8 \pm 0,7\%$ до $40,1 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$). Выявлен дозозависимый эффект L-карнитина — статистически значимая положительная корреляция суммарной дозы препарата, полученной каждым пациентом, с ФВ ЛЖ, повторно определенной на 5–7-е сутки заболевания ($r = 0,67$; $p < 0,05$). Механизм действия L-карнитина авторы объясняют наличием у него кардиопротективных мембраностабилизирующих свойств, что подтверждается ускоренным снижением средней активности кардиоспецифических ферментов крови — МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК) на 3–5-е сутки заболевания ($p < 0,05$), а также общей КФК ($p < 0,05$) и тропонина Т ($p < 0,01$).

Положительное влияние L-карнитина на течение ОКС продемонстрировано М. Г. Глезер и соавт. [4–6]. В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование были включены 58 больных с ОКС [6]. Пациентам первой группы в течение 3 суток внутривенно назначали L-карнитин (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения, компания ПИК-ФАРМА) по 2 г 2 раза в сутки, далее в течение 11 дней — по 2 г/сут; больным второй группы — плацебо. У всех больных на 1–3-и сутки и на 12–15-е сутки от момента поступления в стационар оценивали структурные и функциональные показатели сердца при проведении ЭхоКГ. Введение L-карнитина на протяжении 12–15 дней приводило к статистически значимому уменьшению конечно-систолического и конечно-диастолического объемов сердца (КСО и КДО: $p = 0,04$ и $p < 0,001$ соответственно), в то время как при введении плацебо значимо увеличился КДО ($p = 0,0004$), а изменение КСО не имело статистической значимости. Наряду с этим у больных со сниженной ФВ ЛЖ при назначении L-карнитина регистрировали ее возрастание. При выполнении тканевой доплерографии обнаружили, что L-карнитин, в отличие от плацебо, улучшает скорость движения отдельных сегментов ЛЖ, это свидетельствовало о более раннем восстановлении его сократительной функции. На основании полученных данных авторами сделан вывод, что применение L-карнитина уменьшает выраженность постинфарктного ремоделирования сердца [6].

Кроме того, у этих же пациентов изучили влияние L-карнитина на скорректированный интервал QT (QT_c) и дисперсию QT_c . Известно, что увеличение QT_c рассматривается как маркер неблагоприятного прогноза, а рост дисперсии QT_c отражает электрическую нестабильность миокарда, которая может явиться субстратом для возникновения угрожающих жизни аритмий при ОКС. Добавление L-карнитина к стандартной терапии ОКС уже на 2-й день статистически значимо уменьшило выраженность дисперсии QT_c , и к 12–14-м суткам снижение дисперсии QT_c составило $-46,9 \pm 12,4\%$, тогда как в группе больных, получавших только стандартную терапию, снижение было значимо меньше: $-19,3 \pm 28,3\%$ ($p < 0,000$), — т. е. внутривенное введение L-карнитина в ранние сроки ОКС ускорило процессы восстановления региональной однородности реполяризации желудочков [4]. В целом в группе L-карнитина наблюдали снижение QT_c к 12–14-му дню терапии с $457,5 \pm 39,5$ мс до $413,2 \pm 30,5$ мс ($p < 0,0001$), при назначении плацебо динамика не достигала статистической значимости. У пациентов с исходным QT_c более 400 мс снижение интервала было значимым в обеих группах, но в группе L-карнитина оно регистрировалось с первых суток, а в группе плацебо — с седьмых. При исходном QT_c менее 400 мс значимое снижение QT_c отмечалось лишь в группе

L-карнитина, где оно начиналось с 7-х суток. Таким образом, по данным исследования, внутривенное назначение больным с ОКС L-карнитина приводит к уменьшению интервала QT_c , который рассматривается как маркер неблагоприятного исхода заболевания [5].

Обобщая результаты публикаций, посвященных применению L-карнитина у пациентов с ОКС, необходимо отметить его положительный эффект в ранние сроки терапии и хорошую переносимость.

МОЗГОВОЙ ИНСУЛЬТ

Наличие у L-карнитина антиоксидантных свойств и способности предотвращать апоптоз оказалось полезным для больных с мозговым инсультом. В открытом параллельном проспективном сравнительном контролируемом рандомизированном исследовании изучали эффективность различных схем назначения L-карнитина в сравнении с плацебо [2]. Больным первой группы L-карнитин (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения, компания ПИК-ФАРМА) в течение 10 дней вводили внутривенно в дозе 1000 мг/сут за два приема, далее переходили на пероральное применение, во второй группе применяли L-карнитин в дозе 3000 мг/сут (по 1500 мг 2 раза в день) внутривенно 10 дней с последующим переходом на прием *per os*, в контрольной группе L-карнитин не назначали. Тяжесть и течение инсульта оценивали на основании клинических признаков, баллов по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale — шкала инсульта Национального института здоровья США), индекса Бартелла, данных МРТ. Все пациенты получали максимально унифицированную терапию в соответствии с рекомендациями Европейской организации по проблемам инсульта (European Stroke Network).

В результате исследования удалось установить, что применение L-карнитина в качестве нейропротектора начиная с первых суток заболевания позволяет уменьшить сроки восстановления пациентов, а следовательно, способствует более быстрой их активизации и уменьшению количества осложнений, связанных с длительной вынужденной иммобилизацией [2]. Наиболее выраженный регресс неврологической симптоматики и наиболее полное функциональное восстановление отмечались у пациентов с кардиоэмболическим инсультом. По мнению авторов, это связано с выраженным кардиопротективным действием L-карнитина. Улучшая метаболизм миокарда, он способствует поддержанию адекватной системной гемодинамики у пациентов с кардиальной патологией. Выбранный способ его введения (внутривенно в течение первых 10 суток с последующим переходом на внутренний прием) показал достаточную эффективность. При этом существенного различия между дозами 1 и 3 г/сут выявлено не было. Вероятно, это связано с избыточностью дозы 3 г/сут, можно предположить, что доза L-карнитина 1 г/сут является необходимой и достаточной для пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

ОСТРЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Интересными представляются данные о применении L-карнитина (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения, компания ПИК-ФАРМА) на догоспитальном этапе у больных с острой формой патологии ЦНС [7]. В исследование включили пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и другими острыми

ми цереброваскулярными поражениями (ОЦВП), если они сопровождались какой-либо формой угнетения сознания или астеновегетативными расстройствами на фоне соматической патологии. В группе L-карнитина ОНМК диагностировали у 67 больных, ТИА — у 12, другую ОЦВП — у 16 человек. В контрольной группе соотношение нозологий по числу больных составляло 48 : 9 : 19. L-карнитин на догоспитальном этапе назначали в дозе 1000 мг внутривенно на физиологическом растворе, в дальнейшем рекомендовали принимать внутрь. Эффективность терапии L-карнитином оценивали на основании объективных (гемодинамика, неврологическая симптоматика) и субъективных данных (жалобы, изменение поведенческих реакций и эмоциональные проявления).

В результате исследования у 52,6% больных группы L-карнитина наблюдали очевидный положительный эффект, у 17,9% — умеренно положительный, у 29,5% изменений в состоянии не было [7]. В контрольной группе динамики в неврологической симптоматике и психоземotionalном статусе не зафиксировали. При детальном анализе наилучший эффект от L-карнитина выявили у пациентов с угнетением сознания в виде оглушения или сомнолентии; у больных в коматозном состоянии статистически значимых улучшений в состоянии пациентов не обнаружили. В заключение авторы делают вывод о целесообразности использования L-карнитина у больных с ОЦВП на догоспитальном этапе с последующим продолжением его приема.

СЕПСИС

Имеется опыт успешного применения L-карнитина при сепсисе с обнадеживающими результатами исследований. Еще в 1991 г. была опубликована работа, свидетельствующая о положительном влиянии этого лекарственного средства на показатели гемодинамики и оксигенацию при ПОН [15].

В исследовании, представленном в 2014 г., приводятся данные о результатах изучения эффективности L-карнитина в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у больных септическим шоком [22]. У всех пациентов выраженность ПОН, оцененная по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment Score — шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом), превышала 5 баллов. Пациентам первой группы при поступлении в ОРИТ внутривенно болюсно вводили 4 г L-карнитина в течение 2–3 минут, далее 8 г в 1000 мл физиологического раствора в течение 12 часов; больным второй группы — плацебо. Первичной целью исследования считали снижение выраженности ПОН по шкале SOFA на 2 балла через 24 часа от начала терапии, вторичной целью — выживаемость пациентов.

Через 24 часа тяжесть состояния снизилась на 2 балла у 7 из 16 пациентов в группе L-карнитина и у 8 из 15 больных в группе плацебо ($p = 0,59$), через 48 часов эти показатели составили соответственно 10/16 и 7/15 и тоже не имели статистически значимых различий ($p = 0,37$) [22]. Однако показатели 28-дневной летальности были значимо ниже в группе L-карнитина: 4/16 против 9/15 ($p = 0,048$). Летальность в течение года по группам не различалась ($p = 0,06$). Серьезных побочных эффектов при назначении L-карнитина в исследовании не выявлено. Авторы считают обнадеживающим снижение 28-дневной летальности у больных септическим шоком и предлагают провести исследования эффективности L-карнитина с включением большего числа пациентов.

ПОЧЕЧНАЯ И ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

У больных с печеночной недостаточностью, развившейся на фоне цирроза печени, был выявлен дефицит L-карнитина. Одновременно у всех пациентов регистрировали признаки печеночной энцефалопатии различной выраженности. В клинических исследованиях установлено, что назначение L-карнитина сопровождается снижением степени печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени [13, 18]. Эффективность L-карнитина была изучена также в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 24 пациентов с печеночной комой [19]. Больным первой группы ($n = 13$) назначали L-карнитин внутривенно, а больным второй группы ($n = 11$) — плацебо. В группе L-карнитина у 10 больных наблюдали положительную динамику по уровню сознания и у 8 пациентов отметили позитивные сдвиги на электроэнцефалограмме. В группе сравнения стандартная терапия сопровождалась снижением признаков энцефалопатии лишь у 2 пациентов. Авторы связывают положительные эффекты L-карнитина с его способностью улучшать энергетический баланс клеток.

Значимые изменения уровня L-карнитина выявлены у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), что обусловлено как снижением синтеза L-карнитина, так и элиминацией во время процедуры гемодиализа (ГД). Установлено, что потери L-карнитина за одну процедуру ГД могут составлять 190–2100 ммоль [11]. Частыми осложнениями у больных ХПН, находящихся на ГД, являются гипотензия и мышечные судороги. Имеются работы, подтверждающие позитивное влияние L-карнитина на частоту возникновения и выраженность этих осложнений. Так, в слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у больных ХПН, находящихся на ГД, было изучено влияние L-карнитина на показатели гемодинамики [16]. Установлено, что под влиянием терапии L-карнитином концентрация этого вещества в плазме статистически значимо возрастает: по данным исследования, она увеличилась с $22,3 \pm 7,1$ до $140,3 \pm 57,5$ ммоль/л, а у пациентов, получавших плацебо, — с $15,8 \pm 2,8$ до $94,8 \pm 50,4$ мкмоль/л. Одновременно в группе L-карнитина регистрировали увеличение фракции выброса с $61,8 \pm 16,0\%$ до $64,4 \pm 13,8\%$ ($p < 0,05$ в сравнении с исходными данными), а также значимое снижение частоты эпизодов гипотонии [16]. В другом плацебо-контролируемом исследовании у больных с терминальной стадией почечной недостаточности была показана способность L-карнитина снижать частоту мышечных судорог [17].

В 2003 г. были опубликованы результаты конференции Национального почечного фонда США (National Kidney Foundation), посвященные консенсусу по L-карнитину, которые позволили сделать следующие выводы: 1) несмотря на ограниченное количество исследований по применению L-карнитина у больных ХПН, находящихся на ГД, специалисты склоняются к целесообразности назначения его пациентам в связи со множеством положительных эффектов в отношении возникающих при ГД осложнений; 2) многие исследования демонстрируют снижение эпизодов гипотензии во время ГД [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент не вызывает сомнения важная роль L-карнитина в энергетическом обеспечении клеток организма человека в нормальных условиях и при заболеваниях. При целом ряде жизнеугрожающих состояний отмечен дефицит L-карнитина вследствие его повышенного потребления

и потерь. Имеются убедительные данные о пользе назначения препаратов L-карнитина, прежде всего парентерально, при критических состояниях. Безусловно, дальнейшие

исследования позволят выработать оптимальные схемы терапии с включением L-карнитина для широкого спектра нозологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д. М. Реалии и перспективы применения L-карнитина в кардиологии // *Рос. кардиол. журн.* 2013. № 5. С. 73–80.
2. 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 // *Рус. мед. журн. Неврология. Психиатрия.* 2011. № 9. С. 588–591.
3. Вёрткин А. Л. L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты // *Consilium Medicum. Прил. «Неврология и ревматология».* 2012. № 1. С. 82–86.
4. Глезер М. Г., Киселева А. Е., Асташкин Е. И. Влияние L-карнитина на дисперсию интервала QT у пациентов с острым коронарным синдромом // *Кардиология.* 2015. № 3. С. 4–9.
5. Глезер М. Г., Киселева А. Е., Асташкин Е. И. Влияние L-карнитина на ЧСС и QTc у пациентов с острым коронарным синдромом // *Сердце: журн. для практикующих врачей.* 2015. № 2. С. 78–84.
6. Глезер М. Г., Киселева А. Е., Прокофьева Е. Б., Асташкин Е. И. Влияние L-карнитина на эхокардиографические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом // *Сердечная недостаточность.* 2015. № 4. С. 234–240.
7. Жуков В. А., Ельчинская Л. Э., Леонтьева А. В., Алфимова А. В. и др. Элькар (левокарнитин): возможности срочной энергетической коррекции нарушений метаболизма в головном мозге при острой цереброваскулярной патологии // *Врач скорой помощи.* 2011. № 2. С. 41–46.
8. Рябов Г. А. Синдромы критических состояний. М.: Медицина, 1994. 368 с.
9. 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 // *Ишемическая болезнь сердца.* 2013. № 3. С. 43–46.
10. Спасов А. А., Иежица И. Н. Стереофармакологические особенности карнитина // *Рус. физиол. журн.* 2005. № 12. С. 42–47.
11. Ahmad S. L-carnitine in dialysis patients // *Semin. Dial.* 2001. Vol. 14. N 3. P. 209–217.
12. Angelini C., Trevisan C., Isaya G., Pegolo G. et al. Clinical varieties of carnitine and carnitine palmitoyltransferase deficiency // *Clin. Biochem.* 1987. Vol. 20. N 1. P. 1–7.
13. DaVanzo W. J., Ullian M. E. L-carnitine administration reverses acute mental status changes in a chronic hemodialysis patient with hepatitis C infection // *Clin. Nephrol.* 2002. Vol. 57. N 5. P. 402–405.
14. Eknoyan G., Latos D. L., Lindberg J. Practice recommendations for the use of L-carnitine in dialysis-related carnitine disorder. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 41. N 4. P. 868–876.
15. Gasparetto A., Corbucci G. G., de Blasi R. A., Blasi R. A. et al. Influence of acetyl-L-carnitine infusion on haemodynamic parameters and survival of circulatory-shock patients // *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 1991. Vol. 11. N 2. P. 83–92.
16. Kudoh Y., Aoyama S., Torii T., Chen Q. et al. Hemodynamic stabilizing effects of L-carnitine in chronic hemodialysis patients // *Cardiorenal. Med.* 2013. Vol. 3. N 3. P. 200–207.
17. Lynch K. E., Feldman H. I., Berlin J. A., Flory J. et al. Effects of L-carnitine on dialysis-related hypotension and muscle cramps: a meta-analysis // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52. N 5. P. 962–971.
18. Malaguarnera M., Pistone G., Astuto M., Dell'Arte S. et al. L-Carnitine in the treatment of mild or moderate hepatic encephalopathy // *Dig. Dis.* 2003. Vol. 21. N 3. P. 271–275.
19. Malaguarnera M., Pistone G., Astuto M., Vecchio I. et al. Effects of L-acetylcarnitine on cirrhotic patients with hepatic coma: randomized double-blind, placebo-controlled trial // *Dig. Dis. Sci.* 2006. Vol. 51. N 12. P. 2242–2247.
20. Nanni G., Pittiruti M., Giovannini I., Boldrini G. et al. Plasma carnitine levels and urinary carnitine excretion during sepsis // *JPEN.* 1985. Vol. 9. N 4. P. 483–490.
21. Opie L. H. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium // *Am. Heart J.* 1979. Vol. 97. N 3. P. 375–388.
22. Puskarich M. A., Kline J. A., Krabill V., Claremont H. et al. Preliminary safety and efficacy of L-carnitine infusion for the treatment of vasopressor-dependent septic shock: a randomized control trial // *JPEN.* 2014. Vol. 38. N 6. P. 736–743.
23. Rebouche C. J., Engel A. G. Carnitine metabolism and deficiency syndromes // *Mayo Clin. Proc.* 1983. Vol. 58. N 8. P. 533–540.
24. Rizzon P., Biasco G., Di Biase M., Boscia F. et al. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects // *Eur. Hear J.* 1989. Vol. 10. N 6. P. 502–508.
25. Shag A. L., Thomsen J. H., Folts J. D., Bittar N. et al. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during ischaemia and anoxia // *Arch. Biochem. Biophys.* 1978. Vol. 187. N 1. P. 25–33.
26. Tarantini G., Scrutinio D., Bruzzic P., Boni L. et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction // *Cardiology.* 2006. Vol. 106. N 4. P. 215–223.
27. Xi L., Brown K., Woodworth J., Shim K. et al. Maternal dietary L-carnitine supplementation influences fetal carnitine status and stimulates carnitine palmitoyltransferase and pyruvate dehydrogenase complex activities in swine // *J. Nutr.* 2008. Vol. 138. N 12. P. 2356–2362. ■

Библиографическая ссылка:

Пасечник И. Н., Скобелев Е. И. Перспективы метаболической терапии критических состояний // *Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология.* 2015. № 8 (109) — № 9 (110). С. 22–27.

РОЛЬ И МЕСТО L-КАРНИТИНА В ЦИТОПРОТЕКЦИИ И КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Пациенты с метаболическим синдромом (МС) имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, что делает необходимым не только выявление, но и своевременную коррекцию этих состояний. Терапевтические мероприятия при лечении пациентов с МС направлены на основные звенья патогенеза синдрома и его осложнений: ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, дислипидемию и артериальную гипертензию.

Между тем свободной остается ниша для препаратов мультитаргетного действия, одновременно влияющих на несколько факторов риска, объединенных одной патогенетической основой. В качестве возможного кандидата можно рассматривать L-карнитин. В обзоре описаны кардиопротективный, нейропротективный, нефропротективный и гепатопротективный эффекты L-карнитина, отмечено его благоприятное влияние на углеводный, жировой и белковый обмен, что позволяет рассматривать препарат в качестве универсального регулятора метаболических процессов в организме у пациентов с МС и различными его проявлениями.

Ключевые слова: метаболический синдром, регуляция метаболизма, цитопротекция, органопротекция, L-карнитин.

ROLE AND LOCATION OF L-CARNITINE IN CYTOPROTECTION AND CORRECTION OF METABOLIC PROCESSES IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Trukhan D.I.

Patients with metabolic syndrome (MS) have an increased risk of developing cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus, which makes it necessary not only to identify, but also to timely correct these conditions. Therapeutic measures in the treatment of patients with MS are directed to the main links of the pathogenesis of the syndrome and its complications: obesity, insulin resistance, violation of carbohydrate metabolism, dyslipidemia and arterial hypertension.

Meanwhile, the niche remains for multi-potent drugs, simultaneously affecting several risk factors, united by a single pathogenetic basis. As a possible candidate, L-carnitine can be considered. The review describes cardioprotective, neuroprotective, nephroprotective and hepatoprotective effects of L-carnitine, its favorable effect on carbohydrate, fat and protein metabolism is noted, which allows treating the drug as a universal regulator of metabolic processes in the body in patients with MS and its various manifestations.

Keywords: metabolic syndrome, metabolic regulation, cytoprotection, organoprotection, L-carnitine.

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии (АГ).

Основным критерием МС является центральный (абдоминальный) тип ожирения (объем талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). К дополнительным критериям МС относятся: уровень артериального давления (АД) >140 и 90 мм рт. ст. или лечение артериальной гипертензии (АГ) препаратами; повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин); повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ $\geq 7,8$ и < 11,1 ммоль/л при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л; нарушенная гликемия натощак (НГН) – повы-

шенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и < 7,0 ммоль/л при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л; комбинированное нарушение НГН/НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и < 7,0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и < 11,1 ммоль/л. Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных [1].

Пациенты с МС имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа, что делает необходимым не только выявление, но и своевременную коррекцию этих состояний. Использование понятия МС дает возможность прогнозировать уровень распространенности ССЗ, смертности вследствие ССЗ, СД 2-го типа и всех причин в определенных популяциях во всем мире.

Своевременная диагностика и коррекция отдельных компонентов МС предотвращает развитие и прогрессирование тяжелых кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений. Терапевтические мероприятия при лечении

пациентов с МС направлены на основные звенья патогенеза синдрома и его осложнений: ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, дислипидемию и АГ.

Вместе с тем свободной остается ниша для препаратов мультитаргетного действия, одновременно влияющих на несколько факторов риска, объединенных одной патогенетической основой.

В качестве возможного кандидата рассмотрим L-карнитин. Впервые карнитин выделили в 1905 г. российские ученые В.С. Гулевич и П.З. Кримберг из экстракта мышечных тканей. С момента открытия карнитина прошло более 100 лет, и за это время накоплен огромный фактический материал о его распространении в природе, биологических функциях, а также применении в медицине [3–6].

По мере совершенствования методов молекулярной биологии удалось установить, что карнитин является необходимым компонентом β -окисления жирных кислот, которое происходит в энергетических «станциях» клетки – митохондриях. С одной стороны, он обеспечивает транспорт длинно- и короткоцепочечных молекул жирных кислот через митохондриальную мембрану в матрикс органеллы (процесс β -окисления жирных кислот происходит именно там, в результате чего высвобождается энергия, в которой нуждается организм), с другой – карнитин доставляет в цитоплазму ацетил-Ко-А – вещество, необходимое для синтеза жирных кислот, происходящего в цитоплазме клетки. Благодаря воздействию карнитина на соотношение свободного и ацилированного Ко-А регулируется интенсивность энергетического метаболизма в тканях. При участии карнитина выполняется еще одна важная миссия – освобождение клеток от токсичных органических кислот – промежуточных продуктов окислительных процессов. Благодаря способности карнитина осуществлять транспорт биологически активных веществ через мембранные структуры за пределы митохондрии выводятся токсичные продукты распада. Следовательно, карнитин – важный фактор обеспечения нормального энергетического статуса клетки [4, 7].

Суточная потребность в карнитине индивидуальна и составляет для взрослых 200–500 мг/сут. Однако при повышенных физических, психоэмоциональных нагрузках, заболеваниях и особых состояниях организма (беременность, лактация, стресс) потребность в карнитине возрастает в 4–20 раз. Уровень карнитина в организме обеспечивается за счет эндогенного синтеза и поступления с пищей (наибольшее его количество содержится в красном мясе и мясных субпродуктах). Однако количество карнитина, синтезируемого организмом из лизина и метионина, составляет лишь 10% от реальной потребности.

Причин развития дефицита карнитина может быть несколько. Это генетические аномалии, вследствие которых снижена его продукция, недостаток витаминов С, В1, В6, В12, фолиевой кислоты, железа, а также некоторых аминокислот и специфических ферментов. Показано, что стабильный оптимальный уровень синтеза карнитина устанавливается только к 15 годам.

Карнитин представляет собой эссенциальный субстрат для карнитин-пальмитоилтрансферазы-1, которая обеспечивает транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии. Изучение рацемической смеси D- и L-форм карнитина показало, что выраженной биологической активностью обладает только левовращающий изомер карнитина – L-карнитин [5, 8].

Карнитин был одобрен FDA (Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США) в 1985 г. для лечения «первичного дефицита карнитина», а позднее в 1992 г. для лечения «вторичного дефицита карнитина», которое включало большинство соответствующих метаболических нарушений, связанных с низким или аномальным содержанием карнитина в плазме [9].

L-карнитин участвует и регулирует многочисленные жизненно важные процессы, протекающие в организме человека [10, 11]. Способность L-карнитина утилизировать жирные кислоты в качестве субстрата для энергетического метаболизма широко используется в разных областях медицины, в частности для коррекции избыточной массы тела [12, 13], в комплексе мероприятий по увеличению мышечной массы в спортивной медицине [14–18]. На основе анализа литературы научно обосновано применение L-карнитина у спортсменов, особенно с сердечно-сосудистыми и иммунными расстройствами [17].

На возможность использования L-карнитина при МС и сопутствующих сердечно-сосудистых факторах риска указывается в обзоре канадских исследователей [19]. В обзоре китайских исследователей обосновываются перспективы применения L-карнитина для лечения сердечной дисфункции, связанной с метаболическими заболеваниями, такими как ожирение и диабет [20].

Изучение опыта применения в педиатрической практике и взрослых пациентов различных форм L-карнитина (для перорального и парентерального введения) в России и в зарубежных исследованиях позволяет вести речь о многоцелевом органопротективном эффекте L-карнитина [21].

Кардиопротективный эффект L-карнитина продемонстрирован в экспериментальных и клинических исследованиях. В китайском экспериментальном исследовании показано, что L-карнитин может оказывать антиоксидантное и NO-модулирующее действие, что, вероятно, способствует его кардиозащитным эффектам [22]. В обзоре иранских ученых рассматривались экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo*, в клинических испытаниях которых изучались защитные эффекты L-карнитина и его производных на эндотелиальную дисфункцию и агрегацию тромбоцитов в патологических условиях. Проведенный анализ позволил авторам отметить клиническое значение L-карнитина в качестве возможного варианта для поддержания нормальной гомеостатической функции сосудистой сети и предотвращения активации тромбоцитов [23]. Еще в 2 китайских исследованиях, экспериментальном [24] и клиническом [25], показано, что L-карнитин ослабляет потерю сердечной функции путем ингибирования образования активных форм кислорода (АФК) и апоптоза в миокарде [24].

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что систематическое применение L-карнитина у животных обеспечивает стойкое снижение концентрации липидов в сыворотке крови, а также в паренхиме печени [26]. В греческом клиническом исследовании совместное введение L-карнитина с симвастатином было связано со значительным снижением уровня липопротеинов сыворотки крови по сравнению с монотерапией симвастатином у пациентов со смешанной гиперлипидемией [27].

В отечественном обзоре [28] отмечается, что в основе кардиопротективного и других цитопротективных эффектов L-карнитина лежит сложный комплекс процессов, связанных со снижением уровня АФК в экстремальных состояниях клеток, который обусловлен системным увеличением антиоксидантной защиты, осуществляемой на разных уровнях, по разным механизмам. L-карнитин является прямым и опосредованным антиоксидантом, увеличивает экспрессию, синтез и активность антиоксидантных ферментов, а также протективных агентов (GSH, сиртуины, HSPs и др.). Подавляет активность ферментов, образующих АФК, в результате связывания металлов с переменной валентностью (Fe²⁺, Cu²⁺) в их активных центрах. Прерывает и предупреждает образование АФК в цепных реакциях, выступая в качестве ловушек начальных радикалов. L-карнитин разлагает пероксиды и превращает их в неактивные, нетоксические продукты. Участвует в репарации и восстановлении поврежденных макромолекул и тем самым сохраняет жизнеспособность клеток в условиях оксидативного стресса. Центральным механизмом действия L-карнитина является его влияние на клеточную редокс-сигнализацию и совокупность факторов транскрипции генов, контролирующих антиоксидантные и противовоспалительные процессы, снижение активности которых спасает клетки сердечно-сосудистой системы от повреждений и гибели, вызываемой различными видами стрессов, включая оксидантный стресс.

Кардиопротективный эффект L-карнитина уже в течение длительного времени успешно используется в педиатрической кардиологии [29–34].

Уровень L-карнитина в миокарде снижается при ишемической болезни сердца (ИБС), остром инфаркте миокарда (ОИМ) и сердечной недостаточности различного генеза [5, 29, 35]. К настоящему времени накоплен определенный опыт применения L-карнитина у пациентов с различными формами ИБС и кардиомиопатиями [36–40].

Положительный клинический эффект L-карнитина при стенокардии подтвержден в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, показавших достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке и времени до развития депрессии сегмента ST на электрокардиограмме при проведении нагрузочных проб [5, 41, 42]. При этом отмечается, что антиангинальный и противоишемический эффект L-карнитина не связан с изменением артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, а обусловлен, по-видимому, лишь улучшением метаболизма миокарда и сохранением запасов АТФ в период ишемии [5, 28, 43].

В исследовании CEDIM [44] было показано, что добавление к терапии больных с передним ОИМ естественной субстанции L-карнитина эффективно защищает сердце от дегенеративных изменений, ведущих к хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смерти.

Наиболее известной и значимой работой, продемонстрировавшей эффективность L-карнитина при остром инфаркте миокарда (ОИМ), является рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование CEDIM-2, выполненное в Италии [45], в котором было отмечено снижение ранней летальности от ОИМ при добавлении L-карнитина к стандартной терапии.

Раствор для инъекций L-карнитина продемонстрировал положительное дозозависимое инотропное действие при введении больным с синдромом малого выброса в остром периоде инфаркта миокарда [39, 40]. В иранском клиническом исследовании показано, что L-карнитин положительно влияет на физическую и эмоциональную подшкалу вопросника MacNew, может улучшить прогноз после ИМ и может быть потенциальным вмешательством для улучшения качества жизни и вторичной профилактики ИМ [46].

Большое значение имеет предупреждение под влиянием L-карнитина фатальных аритмий, спровоцированных ишемией миокарда и дисметаболическими нарушениями [37, 38, 47].

В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для оценки влияния лечения L-карнитином у пациентов с ХСН показано, что его применение эффективно для пациентов с ХСН в улучшении клинических симптомов и сердечных функций, снижая уровни сыворотки BNP и NT-proBNP [48].

В течение последнего года опубликованы исследования, свидетельствующие об эффективной кардиопротекции L-карнитином в кардиохирургии при коронарной ангиопластике [49] и протезировании сердечных клапанов [50].

В аспекте курации пациента с МС представляется актуальным не только кардиопротективный эффект и позитивное влияние L-карнитина на липидный спектр, но и на уровень АД [51, 52].

Несомненный интерес представляют результаты исследований, посвященных влиянию карнитина на метаболизм глюкозы. Было показано, что его введение в организм больных СД обеспечивает повышение чувствительности к инсулину, соответственно, снижая резистентность к нему [21, 53]. Более того, было установлено, что регулярное потребление с пищей карнитина обеспечивает снижение концентрации глюкозы, определяемой в периферической крови натощак [54].

Представляют интерес и результаты экспериментального исследования, посвященного изучению возможности использования L-карнитина у животных с ожирением и экспериментальным СД [55], в котором ведение L-карнитина обеспечивало снижение концентрации глюкозы в крови. В ряде исследований при использовании L-карнитина отмечено повышение чувствительности к инсулину, а также более высокая утилизация в митохондриях свободных жирных кислот [21, 56–58].

Немецкими исследователями в обобщающем обзоре данных [59], полученных как из экспериментальных исследований, так и из клинических наблюдений, сообщают о воздействии либо добавлении L-карнитина или дефицита карнитина в организме на параметры гомеостаза глюкозы и чувствительности к инсулину, показано, что как у людей, так и у животных отмечено улучшение толерантности к глюкозе, особенно при наличии инсулинорезистентности. По мнению авторов обзора, добавление L-карнитина может быть эффективным инструментом для улучшения использования глюкозы у пациентов с ожирением и диабетом 2-го типа [59].

У детей, больных сахарным диабетом 1-го типа, отмечено благоприятное влияние на метаболизм глюкозы и эффективность применения препарата L-карнитина в составе комплексной кардиометаболической терапии для профилактики диабетической кардиопатии [60]. Тенденция к улучшению показателей углеводного обмена отмечена и при использовании L-карнитина при лечении такого осложнения СД, как диабетическая полинейропатия [61, 62].

АГ и СД в настоящее время являются основными причинами развития хронической болезни почек (ХБП) [63–65]. В этой связи благоприятным для пациента с МС будет нефропротективный эффект L-карнитина. В литературном обзоре, включавшем все опубликованные клинические и экспериментальные исследования по нефропротективному эффекту L-карнитина при нефротоксических реакциях, вызванных лекарственными средствами, L-карнитин, благодаря его антиоксидантным, противовоспалительным и антиапоптотическим свойствам, был предложен в качестве препарата выбора, особенно в отношении повреждения почек, вызванного цисплатином [66]. L-карнитин также может быть использован в качестве потенциальной терапевтической стратегии против рецидива мочекаменной болезни. L-карнитин защищает трубчатые эпителиальные клетки от последующей адгезии кристаллов моногидрата оксалата кальция [67].

Дефицит карнитина в организме развивается при хроническом гемодиализе [68, 69]. Пероральный прием L-карнитина (750 мг/день) улучшает липидный профиль у пациентов на гемодиализе [70]. В сравнительном исследовании [71] у пациентов, принимавших L-карнитин, достоверно реже отмечались такие сопутствующие симптомы, как слабость, гипотония и мышечные судороги ($p < 0,05$). В другом исследовании пероральный прием L-карнитина пациентами, получающими гемодиализ, улучшал не только ощущения мышечного дискомфорта, но также сопутствующие желудочно-кишечные расстройства и нарушения кишечного микробиоценоза [72]. Еще в одном исследовании [73] его авторы отмечают, что терапия L-карнитином является разумным подходом к снижению системного воспаления и его осложнений у пациентов на хроническом гемодиализе. Использование L-карнитина перед сеансами гемодиализа эффективно уменьшает число эпизодов внутридиализной гипотензии [74].

В иранском клиническом исследовании продемонстрировано, что пероральный прием L-карнитина оказы-

вает нефропротективный эффект и предотвращает развитие нефропатии, индуцированной рентгенконтрастными препаратами [75].

Японские ученые показали, что перевод пациентов на парентеральное введение L-карнитина вместо перорального улучшает профили липидов, тем самым поддерживая клиническую полезность в/в введения L-карнитина для лечения пациентов, находящихся на гемодиализе [76]. В другом исследовании внутривенное введение 2 г карнитина в каждом гемодиализе (3 раза в неделю) в течение 8–10 месяцев уменьшало на 10% дозы дарбепозитина альфа, необходимые для поддержания адекватных уровней гемоглобина. При этом наблюдалось существенное увеличение насыщения плазминовым трансферинем, увеличение фракции выброса левого желудочка и снижение плазменных мозговых натрий-уретических пептидов [77].

Практически у всех пациентов с МС имеется жировая дистрофия гепатоцитов, и почти у половины обнаруживается стеатогепатит, что позволяет рассматривать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) в качестве печеночного компонента МС [2, 78, 79]. В этой ситуации становится полезным гепатопротективный эффект L-карнитина [80].

Известно, что низкий уровень карнитина связан с повышенным риском острой печеночной недостаточности [81]. В эксперименте показан гепатопротективный эффект введения L-карнитина при синдроме Рейе [82]. В другой экспериментальной работе на фоне введения L-карнитина отмечено снижение осаждения липидов, увеличение метаболитов, связанных с β -окислением и значительное снижение уровней жирных кислот в печени [83].

В нескольких клинических исследованиях было зафиксировано успешное лечение гепатотоксичности, вызванной аспарагиназой и другими цитостатиками при использовании L-карнитина [84]. Описаны позитивные эффекты L-карнитина у пациентов с циррозом печени [85]. Кроме этого, L-карнитин может быть и эффективным дополнительным компонентом в комплексной противовирусной терапии хронического гепатита С [86].

На сегодняшний день к числу наиболее часто используемых L-карнитин отраслей медицины относится, наряду с кардиологией, и неврология [87–89]. В последние годы наблюдается значительный интерес к терапевтическому потенциалу L-карнитина и его ацетилированного производного ацетил-L-карнитина для нейропротекции при ряде расстройств, включая гипоксию – ишемию, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Альцгеймера и другие заболевания и состояния.

В экспериментальных исследованиях получены доказательства того, что L-карнитин и ацетил-L-карнитин могут улучшить энергетический статус, снизить окислительный стресс и предотвратить последующую гибель клеток в моделях повреждения ЦНС взрослых, новорожденных и детей [90]. Также в экспериментальном исследовании L-карнитин способствовал разрешению церебрального вазоспазма после субарахноидального кровоизлияния [91]. У мужчин старческого возраста, страдающих цереброваскулярной болезнью в форме дисцирку-

ляторной энцефалопатии с кардиоцеребральным синдромом, в комплексном лечении с использованием внутривенного введения L-карнитина (100 мг/мл) были получены достоверные различия в пользу использования L-карнитина по сравнению с обычным лечением сосудорасширяющими и ноотропными препаратами. До и после лечения было проведено психологическое тестирование для диагностики когнитивных нарушений и физическая нагрузочная проба с 6-минутной ходьбой для оценки состояния кардиореспираторной системы [87].

В эпилептологии L-карнитин считается стандартным антидотом при остром отравлении вальпроевой кислотой и основным средством для коррекции токсического действия вальпроатов (гипераммониемия, гепатотоксичность, психические и когнитивные нарушения) [92].

Имеются убедительные подтверждения эффективности применения карнитина у больных не только с остры-

ми, но и хроническими расстройствами мозгового кровообращения, в частности дисциркуляторной энцефалопатией, вертебрально-базиллярной недостаточностью. Длительность курса лечения и суточные дозы L-карнитина определяются индивидуально [5, 8].

В исследованиях последних лет отмечены положительные эффекты L-карнитина у пациентов с остеоартрозом [93], гипотиреозом [94-96], вульгарной пузырчаткой (Pemphigus vulgaris) [97].

Таким образом, L-карнитин обладает кардиопротективным, нейропротективным, нефропротективным и гепатопротективным эффектами, оказывает благоприятное влияние на углеводный, жировой и белковый обмены, что предполагает возможность его применения в качестве универсального регулятора метаболических процессов в организме у пациентов с метаболическим синдромом и различными его проявлениями.



ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2013. 42 с. URL: <http://medpoiskpro.ru/terapiya/klinicheskie-rekomendatsii-po-kardiologii-2013>
2. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности. *Consilium Medicum*, 2016, 8: 68-74
3. Alesci S, Manoli I, Costello R et al. Carnitine: the science behind a conditionally essential nutrient. *Ann NY Acad Sci*, 2004, 1033: 1-197.
4. Pittner F, Lohninger A, Pittner G. Editorial: 100 years research on carnitine. *Monatsh Chem*, 2005, 136: 1255-544.
5. Верткин А.Л. L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты. *Неврология и ревматология*. (Прил.), 2012, 1: 83-6.
6. Хорошилов И. Карнитин: роль в организме и возможности терапевтического применения при разных заболеваниях. *Врач*, 2017, 3: 2-6.
7. Noordali H, Loudon BL, Frenneaux MP, Madhani M. Cardiac metabolism - a promising therapeutic target for heart failure. *Pharmacol Ther*, 2017 Aug 15. pii: S0163-7258(17)30211-5.
8. Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., Ханмурзаева С.Б. Применение карнитина у пациентов с диабетической полинейропатией. *Consilium Medicum*, 2017, 19(2): 136-40.
9. Buist NR. Historical Perspective on Clinical Trials of Carnitine in Children and Adults. *Ann Nutr Metab*, 2016, 68(Suppl 3): 1-4.
10. Lohninger A, Pittner G, Pittner F. L-Carnitine: New Aspects of a Known Compound - A Brief Survey. *Monatsh. Chem.*, 2005, 136(8): 1255-68.
11. Surai PF. Antioxidant action of carnitine: molecular mechanisms and practical applications. *EC Veterinary Science*, 2015, 2(1): 66-84.
12. Ключников С.О. Перспективы применения L-карнитина в педиатрии. *Consilium Medicum*, 2007, Прил. 2: 116-9.
13. Маркелова И.А., Балькова Л.А. и др. Применение метаболической терапии для оптимизации толерантности юных спортсменов к физическим нагрузкам. *Педиатрия*, 2008, 4: 51-5.
14. Балькова Л.А., Солдатов О.М., Ивянский Л.А., Феррапонтова О.В. Обоснование использования L-карнитина в спортивной медицине. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2010, 5: 90-7.
15. Ивянский С.А., Солдатов О.М., Щёкина Н.В. и др. Новые аспекты применения L-карнитина в спортивной практике. *Ульяновский медицинский журнал*, 2012, 3: 97-103.
16. Хорошилов И.Е., Андриянов А.И. Оптимальное питание и нутриционно-метаболическая поддержка спортсменов высокой квалификации. *Вопросы питания*, 2015, 53: 74.
17. Radzhabkadiyev RM, Korosteleva MM, Evstratova VS et al. L-carnitine: properties and perspectives for use in sports practice. *Vopr Pitani*, 2015, 84(3): 4-12.
18. Яковлева Л.В., Шангареева Г.Н. Вариабельность сердечного ритма и психологические особенности юных хоккеистов в спорте высших достижений. *Практика педиатра*, 2016, 4: 11-7.
19. Johri AM, Heyland DK, Héту MF et al. Carnitine therapy for the treatment of metabolic syndrome and cardiovascular disease: evidence and controversies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014 Aug, 24(8): 808-14.
20. Zhang Y, Fang X, Dai M et al. Cardiac-specific down-regulation of carnitine palmitoyltransferase-1b (CPT-1b) prevents cardiac remodeling in obese mice. *Obesity (Silver Spring)*, 2016 Dec, 24(12): 2533-43.
21. Xu Y, Jiang W, Chen G et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Adv Clin Exp Med*, 2017 Mar-Apr, 26(2): 335-8.
22. Zhao M, Jiang Q, Wang W et al. The Roles of Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide in Perfluorooctanoic Acid-Induced Developmental Cardiotoxicity and L-Carnitine Mediated Protection. *Int J Mol Sci*, 2017 Jun 8, 18(6). pii: E1229.
23. Mohammadi M, Hajhossein Talasaz A, Alidoosti M. Preventive effect of L-carnitine and its derivatives on endothelial dysfunction and platelet aggregation. *Clin Nutr ESPEN*, 2016 Oct, 15: 1-10.
24. Fan Z, Han Y, Ye Y et al. L-Carnitine preserves cardiac function by activating p38 MAPK/Nrf2 signalling in hearts exposed to irradiation. *Eur J Pharmacol*, 2017 Jun 5, 804: 7-12.
25. Cui YJ, Song CL, Chen F et al. Myocardial protective effect of L-carnitine in children with hand, foot and mouth disease caused by Coxsackie A16 virus. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2017 Aug, 19(8): 908-12.
26. Sachan DS, Yatim AM. Suppression of aflatoxin B1-induced lipid abnormalities and macromolecule-adduct formation by L-carnitine. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 1992, 11: 205-10.
27. Florentin M, Elisaf MS, Rizos CV et al. L-Carnitine/Simvastatin Reduces Lipoprotein (a) Levels Compared with Simvastatin Monotherapy: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Lipids*, 2017 Jan, 52(1): 1-9.
28. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Медицинский совет*, 2016, 10: 104-10.
29. Леонтьева И.В., Сухоруков В.С. Значение метаболических нарушений в генезе кардиомиопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*, 2006, 2: 12-4.
30. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J et al. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab (Lond)*, 2010 Apr 16, 7: 30.
31. Чечуров В.В., Леонтьева И.В., Сухоруков В.С. и др. Эффективность энерготропной терапии у детей с миокардиодистрофией. *Вопросы практической педиатрии*, 2011, 6: 77-81.
32. Марушко Ю.В., Гишак Т.В., Марушко Е.Ю. Применение левокарнитина в комплексном лечении детей с невропатическим кардитом. *Педиатрия. Восточная Европа*, 2015, 3 (11): 80-9.
33. Гнусеев С.Ф., Иванова И.И., Самошкина Л.К. и др. Особенности течения заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей с маленькими аномалиями сердца. *Практика педиатра*, 2016, 3: 5-9.
34. Гарина С.В., Балькова Л.А., Назарова И.С. и др. Постгипоксическая кардиопатия у новорожденных: новые возможности лечения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2017, 1: 28-36.
35. Yoshihisa A, Watanabe S, Yokokawa T et al. Associations between acylcarnitine to free carnitine ratio and adverse prognosis in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*, 2017 Aug, 4(3): 360-4.
36. Helton E, Darragh R, Francis P et al. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy. *Pediatrics*, 2001, 105: 1260-70.
37. Lango R, Smolenski R, Narkiewicz M et al. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res*, 2001, 51: 21-9.
38. 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, 2: 58-65.
39. 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.
40. Семиголовский Н.Ю. Применение левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда. *Российский семейный врач*, 2013, 1: 45-9.
41. Ferrari R, Merli E, Cicchitelli G et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carni-

- tine on cardiovascular diseases: a review. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1033: 79-91.
42. Аронов Д.М. Реалии и перспективы применения L-карнитина в кардиологии. *Российский кардиологический журнал*, 2013, 5: 73-80.
 43. Пасечник И.Н., Скобелев Е.И. Перспективы метаболической терапии критических состояний. *Доктор.Ру*, 2015, 8-9: 22-7.
 44. Illiceto S, Scutrinio D, Bruzzi P et al. Effects of carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine Ecardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26(2): 380-7.
 45. Tarantini G, Scutrinio D, Bruzzi P et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. *Cardiology*, 2006, 106(4): 215-33.
 46. Sharifi MH, Eftekhari MH, Ostovan MA, Rezaianazadeh A. Effects of a therapeutic lifestyle change diet and supplementation with Q10 plus L-carnitine on quality of life in patients with myocardial infarction: A randomized clinical trial. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2017, 9(1): 21-8.
 47. Roussel J, Labarthe F, Thireau J et al. Carnitine deficiency induces a short QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2016 Jan, 13(1): 165-74.
 48. Song X, Qu H, Yang Z et al. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 6274854. doi: 10.1155/2017/6274854. Epub 2017 Apr 13.
 49. da Silva Guimarães S, de Souza Cruz W, da Silva L et al. Effect of L-Carnitine Supplementation on Reverse Remodeling in Patients with Ischemic Heart Disease Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Ann Nutr Metab*, 2017, 70(2): 106-10.
 50. Li M, Xue L, Sun H, Xu S. Myocardial Protective Effects of L-Carnitine on Ischemia-Reperfusion Injury in Patients With Rheumatic Valvular Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016 Dec, 30(6): 1485-93.
 51. Балькова Л.А., Ивянский С., Широкова А. и др. Оценка уровня артериального давления у детей, привлеченных к регулярным занятиям спортом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015, 6: 113-9.
 52. Сычева Ю.А., Горбачева И.А., Орехова Л.Ю. Применение метаболической терапии у полиморбидных больных с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне гипертонической болезни. *Пародонтология*, 2016, 2(79): 39-42.
 53. Mingrone G. Carnitine in type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1033: 99-107.
 54. Rahbar AR, Shakerhosseini R, Saadat N et al. Effect of L-carnitine on plasma glycemic and lipidemic profile in patients with type II diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr*, 2005, 59: 592-6.
 55. Power RA, Hulver MW, Zhang JY et al. Carnitine revisited: potential use as adjunctive treatment in diabetes. *Diabetologia*, 2007, 50: 824-32.
 56. Faradji V, Sotelo J. Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand*, 1990, 81: 402-6.
 57. Lopaschuk GD. Fatty Acid Oxidation and Its Relation with Insulin Resistance and Associated Disorders. *Ann Nutr Metab*, 2016, 68(Suppl 3): 15-20.
 58. Adeva-Andany MM, Calvo-Castro I, Fernández-Fernández C et al. Significance of L-carnitine for human health. *IJMB Life*, 2017 Jun 26. doi: 10.1002/ijmb.1646.
 59. Ringseis R, Keller J, Eder K. Role of carnitine in the regulation of glucose homeostasis and insulin sensitivity: evidence from in vivo and in vitro studies with carnitine supplementation and carnitine deficiency. *Eur J Nutr*, 2012 Feb, 51(1): 1-18.
 60. Иванов Д.А., Гнусаев С.Ф., Дианов О.А. Ранняя диагностика и профилактика кардиопатии у детей с сахарным диабетом I типа. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2005, 3: 19-24.
 61. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J et al. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab (Lond)*, 2010 Apr 16, 7: 30.
 62. Sergi G, Pizzato S, Piovesan F et al. Effects of acetyl-L-carnitine in diabetic neuropathy and other geriatric disorders. *Aging Clin Exp Res*, 2017 May 22. doi: 10.1007/s40520-017-0770-3.
 63. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни почек и мочевых путей. М.: Практическая медицина, 2011. 176 с.
 64. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Заболевания почек и мочевых путей: клиника, диагностика и лечение. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2017. 174 с.
 65. Трухан Д.И., Викторова И.А. Нефрология. Эндокринология. Гематология. СПб.: СпецЛит, 2017. 253 с.
 66. Jafari A, Dashti-Khavidaki S, Khalili H, Lessan-Pezeshki M. Potential nephroprotective effects of L-carnitine against drug-induced nephropathy: a review of literature. *Expert Opin Drug Saf*, 2013 Jul, 12(4): 523-43.
 67. Li S, Wu W, Duan X et al. L-Carnitine Protects Renal Tubular Cells Against Calcium Oxalate Monohydrate Crystals Adhesion Through Preventing Cells From Dedifferentiation. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(5): 582-92.
 68. Sgambat K, Moudgil A. Carnitine deficiency in children receiving continuous renal replacement therapy. *Hemodial Int*, 2016 Jan, 20(1): 63-7.
 69. Kamei D, Tsuchiya K, Nitta K et al. Association between resistance to erythropoiesis-stimulating agents and carnitine profile in patients on maintenance hemodialysis. *Nephrology (Carlton)*, 2017 Jun 13. doi: 10.1111/nep.13079.
 70. Naini AE, Sadeghi M, Mortazavi M et al. Oral carnitine supplementation for dyslipidemia in chronic hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2012 May, 23(3): 484-8.
 71. Zhang YM, Zhuo L, Hu J et al. Clinical significance of different carnitine levels for improving the prognosis of patients undergoing hemodialysis. *Ren Fail*, 2016 Nov, 38(10): 1654-8.
 72. Irie J, Kanno Y, Kikuchi R et al. L-Carnitine improves gastrointestinal disorders and altered the intestinal microbiota in hemodialysis patients. *Biosci Microbiota Food Health*, 2017, 36(1): 11-16.
 73. Khalatbari-Soltani S, Tabibi H. Inflammation and L-carnitine therapy in hemodialysis patients: a review. *Clin Exp Nephrol*, 2015 Jun, 19(3): 331-5.
 74. Ibarra-Sifuentes HR, Del Cueto-Aguilera Á, Gallegos-Arguijo DA et al. Levocarnitine Decreases Intradialytic Hypotension Episodes: A Randomized Controlled Trial. *Ther Apher Dial*, 2017 Aug 14. doi: 10.1111/1744-9987.
 75. Mohammadi M, Hajhossein Talasaz A, Alidoosti M et al. Nephroprotective Effects of L-Carnitine against Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Open-Labelled Clinical Trial. *J Tehran Heart Cent*, 2017 Apr, 12(2): 57-64.
 76. Fukami K, Yamagishi S, Sakai K et al. Effects of switching from oral administration to intravenous injection of L-carnitine on lipid metabolism in hemodialysis patients. *Clin Kidney J*, 2014 Oct, 7(5): 470-4.
 77. Aoki Y, Yamamoto T. Carnitine reduced erythropoietin dose required and improved cardiac function of patients on maintenance hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2017 May-Jun, 28(3): 477-482.
 78. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2012, 1: 3-9.
 79. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации врача первого контакта. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2014, 2: 10-5.
 80. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Бабина С.М. Имплементация комбинированных препаратов в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*, 2016, 08: 13-8.
 81. Sood V, Rawat D, Khanna R et al. Study of Carnitine/Acylcarnitine and Amino Acid Profile in Children and Adults With Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017 Jun, 64(6): 869-75.
 82. Ghonghadze M, Antelava N, Lilitashvili K et al. Action of L-carnitine, corvutin and their combination on functional state of liver in experimental model of reye syndrome in rats. *Georgian Med News*, 2017 Feb, (263): 105-11.
 83. Fujisawa K, Takami T, Matsuzaki A et al. Evaluation of the effects of L-carnitine on medaka (*Oryzias latipes*) fatty liver. *Sci Rep*, 2017 Jun 5, 7(1): 2749.
 84. Blackman A, Boutin A, Shimanovsky A et al. Levocarnitine and vitamin B complex for the treatment of pegasargase-induced hepatotoxicity: A case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract*, 2017 Jan 1: 1078155217710714.
 85. Sakai Y, Nishikawa H, Enomoto H et al. Effect of L-Carnitine in Patients With Liver Cirrhosis on Energy Metabolism Using Indirect Calorimetry: A Pilot Study. *J Clin Med Res*, 2016 Dec, 8(12): 863-869.
 86. Tsukuda Y, Suda G, Tsunematsu S et al. Anti-adipogenic and antiviral effects of L-carnitine on hepatitis C virus infection. *J Med Virol*, 2017 May, 89(5): 857-866.
 87. Головкин В.И., Зуев А.А., Привалова М.А., Абакаров Ш.А. Коррекция когнитивных нарушений и переносимости физической нагрузки у больных дисциркуляторной энцефалопатией с кардиоцеребральным синдромом. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*, 2012, 2: 58-61.
 88. Лобзин С.В., Головкин В.И., Попова Л.О. Карнитин и его производные при цереброваскулярных заболеваниях. *Российский семейный врач*, 2013, 1: 40-4.
 89. Баймеева Н.В., Птицина С.Н., Мирошниченко И.И. L-карнитин в свете психоневрологических заболеваний. *Психиатрия*, 2016, 3: 92-7.
 90. Ferreira GC, McKenna MC. L-Carnitine and Acetyl-L-carnitine Roles and Neuroprotection in Developing Brain. *Neurochem Res*, 2017 Jun, 42(6): 1661-75.
 91. Soyer A, Gokten M, Oge K, Soylemezoglu F. The effect of intravenous L-carnitine on vasospasm process in the experimental subarachnoid hemorrhage model. *Turk Neurosurg*, 2017 Mar 25. doi: 10.5137/1019-5149JTN.19257-16.2.
 92. Nakamura M, Nagamine T. The Effect of Carnitine Supplementation on Hyperammonemia and Carnitine Deficiency Treated with Valproic Acid in a Psychiatric Setting. *Innov Clin Neurosci*, 2015 Sep-Oct, 12(9-10): 18-24.
 93. Malek Mahdavi A, Mahdavi R, Kolahi S. Effects of L-Carnitine Supplementation on Serum Inflammatory Factors and Matrix Metalloproteinase Enzymes in Females with Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *J Am Coll Nutr*, 2016 Sep-Oct, 35(7): 597-603.
 94. An JH, Kim SG. L-carnitine supplementation in hypothyroidism [Letter to the Editor]. *Endocr J*, 2016 Oct 29, 63(10): 939-40.
 95. Benvenega S, Sindoni A. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with hypothyroidism on levothyroxine treatment [Letter to the Editor]. *Endocr J*, 2016 Oct 29, 63(10): 937-8.
 96. An JH, Kim YJ, Kim KJ et al. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with hypothyroidism on levothyroxine treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocr J*, 2016 Oct 29, 63(10): 885-95.
 97. Mohammadi H, Djalali M, Daneshpazhooch M et al. Effects of L-carnitine supplementation on biomarkers of oxidative stress, antioxidant capacity and lipid profile, in patients with pemphigus vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*, 2017 Aug 23. doi: 10.1038/ejcn.2017.131.

УДК 615.2:616.831

КАРНИТИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

С. В. Лобзин, В. И. Головкин, Л. О. Попова

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

CARNITINE AND ITS DERIVATIVES IN CEREBROVASCULAR DISEASES

S. V. Lobzin, V. I. Golovkin, L. O. Popova

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© С. В. Лобзин, В. И. Головкин, Л. О. Попова, 2013 г.

Анализируются возможности применения левокарнитина и его производного ацетилкарнитина в качестве нейротрофических, кардиотрофических и антигипоксических средств при цереброваскулярных заболеваниях и некоторых других неврологических расстройствах.

Ключевые слова: левокарнитин, ацетилкарнитин, цереброваскулярные заболевания

The possibilities of levocarnitine and its derivative acetylcarnitine as neurotrophic and cardiotropic antihypoxic funds in cerebrovascular diseases and other neurological disorders.

Keywords: levocarnitine, acetylcarnitine, cerebrovascular disease

Введение. Проблема острых нарушений коронарного и церебрального кровообращения в настоящее время остается главной для здравоохранения всех стран и народов. Цереброваскулярные заболевания находятся на втором месте по смертности от всех болезней системы кровообращения и являются первой причиной инвалидности населения [1]. После острого коронарного синдрома весьма вероятны следующие осложнения: нестабильная стенокардия с болями в груди или безболевая ишемия, нарушение сердечного ритма, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и развивающиеся на этом фоне гемогипоперфузии головного мозга кардиогенные нарушения мозгового кровообращения (инсульт, транзиторная ишемическая атака, дисциркуляторная энцефалопатия). Любая форма аритмии, экстрасистолии, ангиоспазм, застой в малом круге кровообращения истощают запасы такой аминокислоты, как карнитин, предназначенной для повышения бета-окисления жиров, 2/3 из которых идут на обеспечение сердца энергией. 2 г левокарнитина в сутки в течение месяца постинфарктной реабилитации вдвое сокращают вышеперечисленные осложнения постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) и предупреждают кардиомиопатию. 900 мг этого же препарата в сутки существенно улучшают состояние больных ХСН [2, 3]. Назначение 1500 мг ацетил-L-карнитина в течение 9–12 мес после инсульта в каротидном бассейне с гемиплегией предупреждает повторное нарушение мозгового

кровообращения и улучшает двигательные функции больных [4].

История вопроса. Аминокислота карнитин (биологически активной является ее левовращающая форма) синтезируется организмом взрослых из пищи, преимущественно из говядины, в достаточном количестве до 40-летнего возраста. По мере дальнейшего старения происходит снижение синтеза карнитина, а с ним уменьшается и метаболизм глутатиона, убихинона и мелатонина и, следовательно, появляются бессонница, повышенная утомляемость, частые воспалительные заболевания и дряблость мышц. Карнитин был обнаружен в мышечной ткани более 100 лет назад В. С. Гулевицем и Р. Кримбергом (1905). В 1927 г. была установлена его химическая структура. В 1958 г. И. Фритц установил, что L-карнитин повышает скорость расщепления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях с образованием ацетилкоэнзима А, участвующего в обмене АТФ. С этой фундаментальной работы начались исследования, позволившие в конце концов назвать карнитин сжигателем жира. Для клинической практики важно то, что карнитин способствует устранению самой разрушительной дислипидемии — сочетания высокой концентрации триглицеридов (ТГ) с низким уровнем антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [5]. Роль карнитина в энергетическом обмене оказалась более интересной: карнитин не только ускоряет окисление жиров с образованием АТФ, но и повышает уровень ферментации угле-

водов (крахмала и сахаров), а также помогает печени накапливать глюкозу в форме гликогена, который вступает в работу при повышенной физической нагрузке или истощающих заболеваниях. С помощью приема 2 г карнитина ежедневно бегуны-стайеры улучшали спортивные показатели на 6%, что достаточно было для превращения участника соревнований в чемпиона [6]. Работа А. Френкеля о необходимости карнитина для роста экспериментальных животных (1952) имела многочисленные продолжения, которые позволили провозгласить карнитин незаменимой аминокислотой если не для взрослых, то для маленьких детей, особенно находящихся на искусственном вскармливании. Были даже предложения назвать карнитин «витамином Вэби (Vb)» [7].

Еще большим энергизатором, чем карнитин, являются его ацильные производные, в частности ацетил-L-карнитин (АЛК), который без дополнительной траты организмом энергии способствует проникновению остатков жирных кислот из цитоплазмы митохондрий в их матрикс [8]. Обладая структурным сходством с ацетилхолином, АЛК восстанавливает умственную активность, улучшает настроение депрессивных больных, замедляет старение мозга по наблюдению за скоростью апоптоза и за состоянием больных болезнью Альцгеймера [9]. Кроме того, в эксперименте на крысах показана редукция накопления липофусцина (маркера старения клеток) в мозге при длительном использовании АЛК [10].

За последние 10 лет накоплены факты и о других разнообразных эффектах карнитина, которые не могут быть объяснены только его влиянием на энергетический обмен. Так, установлена способность карнитина защищать клетку от действия свободно-радикального окисления и оксидативного стресса [11]. Оказалось также, что карнитин предотвращает повреждающее действие такого мощного нейротоксина, как МФТП (1-метил-2-фенил-пиридин, или 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин). МФТП содержится в растениях, употребляемых в пищу аборигенами острова Гуам, где распространено заболевание «паркинсонизм + деменция», или болезнь острова Гуам [12]. Разумеется, это вызвало интерес исследователей болезни Паркинсона [13]. Имеются также отдельные работы по использованию АЛК при мозаичном синдроме Дауна [14] и гередитарной мозжечковой атаксии [15]. Но все же наиболее яркими и значимыми представляются результаты использования карнитина и его производных в клинической практике кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний.

Острый кардиocereбральный синдром. Известно, что сердечно-сосудистыми факторами ишемии мозга являются артериальная гипертензия (АГ), острый коронарный синдром (ОКС), мер-

цательная аритмия (МА) и гипертрофия левого желудочка сердца (ГЛЖ).

Одно из интереснейших исследований по применению L-карнитина в лечебной практике было проведено в Италии Дж. Тарантини с соавт. в 1997–2002 гг. [16]. Всего в это исследование было включено 2330 больных (1168 в группе карнитина и 1162 в группе плацебо). Изучалась смертность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) в течение 5 дней и развитие сердечной недостаточности и летального исхода в течение 6 мес постинфарктного периода. Карнитин вводили внутривенно в дозе 9 г/сут в первые 5 дней ОИМ и далее per os по 4 г/сут 6 мес подряд. Параллельно у 77,4% больных выполнен тромболизис, 79% получали ингибиторы АПФ и 68% — бета-адреноблокаторы. Установлено достоверное снижение 5-дневной смертности от ОИМ в группе карнитина на 39%. При дифференцированной оценке эффективности терапии карнитинном обнаружено более благоприятное (на 14%) действие карнитина при сердечной недостаточности 1-го класса (по Killip), чем у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 2–4-го класса. Кумулятивная 6-месячная частота смертности в группе карнитина была ниже на 12%, чем в группе плацебо. В заключение были сделаны стратегические рекомендации:

1. Сокращение сроков от ишемии до реваскуляризации (менее 5 часов).
2. Протекция ишемизированной ткани до момента реперфузии.
3. Предупреждение «роскошной» реперфузии, то есть феномена обкрадывания.

Метаболический эффект карнитина связали с уменьшением токсичности свободных жирных кислот, плазменный уровень которых увеличивается при ишемических поражениях тканей.

Ранее той же группой авторов [17] проведено эхокардиографическое исследование влияния карнитина на ремоделирование левого желудочка сердца после ОИМ. Оказалось, что карнитин оказывает значительное восстанавливающее действие на функцию и структуру ЛЖ в течение 12 мес после ОИМ: отсутствие значительного расширения ЛЖ позволяет говорить о профилактике аневризмы миокарда.

Для неврологов классическим примером острого кардиocereбрального синдрома является кардиоэмболический инсульт с инфарктом мозга или, в более легкой форме, транзиторная кардиогенная ишемия. Центральным местом терапии таких состояний является кардио- и нейропротекция.

Экспериментально доказанными и физиологически обоснованными нейропротективными свойствами обладает левокарнитин и его производные:

- 1) препятствие развитию апоптоза [18];
- 2) антиоксидантная активность [19];
- 3) уменьшение уровня лактата в очаге ишемии [20].

В 2011 г. в Москве проведено специальное исследование для определения дозы и эффективности применения левокарнитина («Элькар») у больных с каротидным инсультом (N = 40 чел.) [21]. Диагноз субтипов инсульта устанавливался на основании данных МРТ, УЗИ и ЭКГ согласно критериям TOAST. Динамика состояния больных отслеживалась по шкале тяжести инсульта (NIHSS) и индексу Бартелл. Элькар вводился внутривенно в первые 10 дней от возникновения инсульта в дозах 1 или 3 г и далее перорально до выписки больного из стационара.

Динамика неврологического статуса в баллах по NIHSS через 3 недели лечения в контрольной группе была незначительной: от 12,3 (4,9) до 10,8 (4,6), в группе получающих элькар положительно достоверной: от 10,4 (4,6) до 5,8 (3,8). Индекс повседневной двигательной активности Бартелл также различался в пользу эффективности элькара: 45,5 (33,1) балла в контрольной группе больных и 67,7 (31,4) балла в группе получающих элькар. Любопытно, что дозозависимой разницы в группах получающих элькар не выявлено. Интересным результатом исследования для понимания патогенеза кардиоцеребрального синдрома оказалось различие в степени восстановления двигательных функций у больных с кардиоэмболическим (КЭ) и атеротромботическим (АТ) подтипами ишемического инсульта. Так, по NIHSS, при АТ на 21-е сутки лечения различия в контрольной и опытной группах составляли 10,2 и 6,8 балла, а при КЭ — 10,8 и 4,1 балла соответственно. По индексу Бартелл аналогично: 40,0 и 60,0, и 55,0 и 90,0.

Авторы объясняют это выраженным кардиопротекторным действием левокарнитина. Элькар способствует поддержанию адекватной системной гемодинамики, что, в свою очередь, способствует сохранению жизнеспособности клеток пещеры.

Хронический кардиоцеребральный синдром. Хронический кардиоцеребральный синдром для невролога представлен так называемой дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), мультифокальной энцефалопатией, диабетической энцефалопатией с последствиями лакунарных инсультов при наличии у пациента проблем ПИКС, МА, кардиомиопатии с зонами гипокинезии на ЭКГ. Имеются работы, доказывающие эффективность левокарнитина при ДЭ и последствиях лакунарных инфарктов у пациентов с СД 2-го типа. Уменьшались такие проявления ДЭ, как когнитивно-мнестические нарушения (КМН): улучшались память, конкретное и абстрактное мышление. При диабетической энцефалопатии наблюдалось уменьшение гипергликемии, появлялась возможность уменьшить дозу гипогликемических лекарств, что авторы связывают с ингибированием перекисного окисления липидов [22].

Дисциркуляторная энцефалопатия проявляется прогрессирующими многоочаговыми расстройствами функций головного мозга сосудистого генеза с клинической симптоматикой в виде острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) или субклинически в форме рассеянной неврологической симптоматики, так или иначе ограничивающих двигательные функции пострадавших. Проявлениями ДЭ могут являться когнитивно-мнестические нарушения (КМН), которые наблюдаются у 83,9% людей старше 60 лет [23–25]. Патогенетическим фактором ДЭ является сердечная недостаточность, приводящая к ограничению гемоперфузии головного мозга. Кардиальным маркером снижения дилатационного потенциала церебральных сосудов считается гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). При фибрилляции предсердий (ФП) добавляется еще один фактор повреждения мозга — это тромбоз.

Нами у 40 мужчин (открытое когортное проспективное исследование) старческого возраста, страдающих ДЭ с хроническим кардиоцеребральным синдромом, проведено лечение с использованием внутривенного введения отечественного препарата левокарнитина («Элькар») по 1 г/сут в течение 14 дней пребывания в стационаре. До и после лечения проведены психологическое тестирование для диагностики когнитивных нарушений (МиниКог, тест с таблицами Шульте) и физическая нагрузочная проба с 6-минутной ходьбой для оценки функции кардиореспираторной системы. Получены достоверные различия в пользу применения левокарнитина сравнительно с обычным лечением (группа сравнения — 20 больных мужчин того же возраста с ДЭ 1-й и 2-й стадий) сосудорасширяющими и ноотропными препаратами [26]. При анализе индивидуальных показателей замечено, что первые проявления действия левокарнитина регистрировались уже через 2–3 дня терапии в форме положительного эмоционального реагирования на улучшение проводимых тестов. Через 10 дней увеличение прохождения дистанции (показатель прироста) в опытной группе составил 132,05%, а в контрольной — 6,63%. Двигательные возможности увеличивались вместе с улучшением переносимости физической нагрузки ходьбой по показателям состояния кардиореспираторной системы (АД, ЧСС, одышка по Боргу). При оценке работоспособности по Шульте в опытной группе отмечено ее статистическое увеличение с $7,1 \pm 3,5$ до $10,5 \pm 4,5$ ($p < 0,05$). В контрольной группе увеличения работоспособности не наблюдалось: $4,3 \pm 2,0$ и $4,9 \pm 2,0$. Тест рисования часов в опытной группе выполняли на 10 баллов 20% человек до лечения и 50% — после. Количество баллов увеличилось в среднем с 6 до 8. В контрольной группе такие же показатели были соответственно у 15 и 20% и увеличение баллов про-

изошло с 4 до 6. Если запоминание слов в тесте МиниКог было удовлетворительным у всех пациентов до и после лечения, то отсроченное их воспроизведение в опытной группе улучшилось у всех пациентов, а в контрольной — только в половине случаев, при этом все слова в контрольной группе вспоминали только 10% испытуемых, а в опытной группе — 80%.

Интересны и другие исследования по улучшению когнитивно-мнестических возможностей в клинике и эксперименте. Исходя из имеющихся данных об участии метаболита карнитина АЛК в синтезе ацетилхолина в головном мозге, полученных чешскими коллегами [27], в США был выполнен ряд работ по применению АЛК при болезни Альцгеймера (БА) в свете гипотезы о ключевой роли бета-амилоидного пептида (БАП) в развитии дегенеративных заболеваний [28], изучено значение ростовых факторов в сдерживании деменции, определена роль нейротрансмиттеров в коррекции гиперактивного синдрома у мальчиков с генетической рестрикцией (fragile-X syndrome).

Получены предварительные результаты, указывающие на повышение альфа-секретазной активности и, следовательно, снижение уровня БАП. На животной модели токсической деменции эффект карнитина был похож на эффект ростового фактора BDNF [29]. У детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью с исходным коэффициентом умственного развития ниже 50 через год применения АЛК отмечены снижение агрессивности, повышение психосоциальной адапта-

ции и коэффициента умственного развития без использования токсических психостимуляторов типа риталина [30].

Заключение. Системное влияние левокарнитина на основные клинические проявления хронического кардиоцеребрального синдрома основано на нейродинамических процессах, обеспечивающих когнитивную функцию (активация, переключаемость, устойчивость к интеллектуальным и эмоциональным нагрузкам). Повышение переносимости физической нагрузки (ходьбы) происходит как в условиях стабилизации гемодинамических показателей (улучшение метаболизма миокарда), так и в результате улучшения корковой регуляции сложных двигательных актов (нейропротективное действие) в условиях ингибции анаэробного гликолиза [20].

Учитывая то, что многие авторы считают сомнительной целесообразность широкого применения антикоагулянтов и сосудорасширяющих средств у гериатрических пациентов в связи с феноменами вне- и внутримозгового обкрадывания и частыми геморрагическими осложнениями, основными направлениями ведения таких больных должны являться нормализация сердечно-сосудистой деятельности, метаболизма миокардиоцитов, нейропротекция на основе современных антиоксидантов, антигипоксантов и ноотропов [31]. В связи с вышеизложенным актуальным является развитие метабологии цереброваскулярных заболеваний энергетического и окислительного направления.

Литература

1. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // Ж. неврол. и психиатр. — 2007. — № 4. — С. 4–10.
2. Singh R. B., Niaz M. A., Agarwal P., Beegum R., Rastogi S. S., Sachan D. S. A randomized, double blind, placebo controlled trial of L-carnitine in suspected acute myocardial infarction // Postgrad. Med. J. — 1996. — Vol. 72. — P. 45–50.
3. Kobayashi A., Masumura Y., Yamazaki N. L-carnitine treatment for congestive heart failure — experimental and clinical study // Japan Circ. J. — 1992. — Vol. 56. — P. 86–94.
4. Patti F., Marano P., Cappello S. Effects of L-Acetylcarnitine on functional recovery of hemiplegic patients // Clin. Trials J. — 1988. — Vol. 25 (suppl. 1). — P. 87–101.
5. Regitz V. et al. Defective Myocardial Carnitine Metabolism in Congestive Heart Failure Secondary to Dilated Cardiomyopathy and to Coronary Hypertensive and Valvular Heart Diseases // Am. J. Cardiol. — 1990. — Vol. 65. — P. 755–60.
6. Giamberardino M. A., Dragani L., Valente R. et al Effects of prolonged L-carnitine administration on delayed muscle pain and CK release after eccentric effort // International Journal of Sports Medicine. — 1996. — Vol. 17. — P. 320–324.
7. Аткинс Р. Природная альтернатива лекарствам при лечении и профилактике болезней: Пер. с англ. — М.: Рипол классик, 1999. — 480 с.
8. Bremer J. Carnitin-metabolism and function // Physiol. Rev. — 1983. — Vol. 63. — P. 1420–1480.
9. Pettegrew J. W., Levine J., McClure R. J. Acetyl-L-carnitine: physical, chemical, metabolic and therapeutic properties — relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression // Molecular Psychiatry. — 2000. — Vol. 5. — P. 616–632.

10. *Amenta F., Ferrante F., Lucreziotti R.* Reduced lipofuscin accumulation in senescent rat by long-term acetyl-L-carnitine treatment // Arch. Gerontol. Geriatr. — 1989. — Vol. 9. — P. 147–153.
11. *Binienda Z.* Neuroprotective effects of L-carnitine in induced mitochondrial dysfunction // Ann. NY Acad. Sci. — 2003. — Vol. 993. — P. 289–295.
12. *Wang C., Sadovova N., Ali H.* L-carnitine protects neurons from 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced neuronal apoptosis in rat forebrain culture // Neuroscience. — 2007. — Vol. 144 (1). — P. 46–55.
13. *Bodis-Wollner I., Chung E., Ghilardi M. F. et al.* Acetyl-levo-carnitine protects against MPTP-induced parkinsonism in primates // J. Neural. Transm. Park. Dis. Dement. Sect. — 1991. — Vol. 3 (1). — P. 63–72.
14. *De Falco F. A., D'Angelo E., Grimaldi G.* Effect of the chronic treatment with L-acetylcarnitine in Down's syndrome // Clin. Ter. — 1994. — Vol. 144 (2). — P. 123–7.
15. *Sorbi S., Forleo P., Fani C., Piacentini S.* Double-blind, crossover, placebo-controlled clinical trial with L-acetylcarnitine in patients with degenerative cerebellar ataxia // Clin. Neuro-pharmacol. — 2000. — Vol. 23 (2). — P. 114–118.
16. *Tarantini G., Scrutinio D., Bruzzi P., Boni L., Rizzon P., Illiceto S.* Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial // Cardiology. — 2006. — Vol. 106. — № 4. — P. 215–223 (цит. по Рос. кард. ж. — 2011. — № 4. — С. 77–84).
17. *Illiceto S., Scrutinio D., Bruzzi P.* Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine ecocardiografia digitalizzata-infarcto miocardico (CEDIM) // Trial JACC. — 1995. — Vol. 26 (2). — P. 969–78.
18. *Konyavko M., Adachi S.* Regulation of the activity of caspases by L-carnitine and palmitoylcarnitine // FEBS Lett. — 2000. — Vol. 478. — P. 19–25.
19. *Гусев Е. И., Кузин В. М., Колесникова Т. Н. и соавт.* Карнитин — ведущий фактор регенерации нервной ткани // Мед. информ. вестник. — 1999 (февраль). — С. 11–23.
20. *Rosenthal R. E., Williams R., Bogaert Y. E. et al.* Prevention of postischemic canine neurological injury through potentiation of brain energy metabolism by acetyl-L-carnitine // Stroke. — 1992. — Vol. 23. — P. 1312–1317.
21. *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. Психиатрия. — 2011. — № 9. — С. 588–590.
22. *Суслина Э. А., Федорова Т. Н., Максимова М. Ю., Ким Е. К.* Антиоксидантная активность милдроната и L-карнитина при лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // Эксп. клин. фарм. — 2003. — Т. 66. — № 3. — С. 42–47.
23. *Бугрова С. Г.* Умеренные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16 (26). — С. 1726–1731.
24. *Левин О. С.* Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы // Cons. Med. — 2009. — № 11 (2). — С. 55–61.
25. *Шнейдер Н. А., Петрова М. М., Еремينا О. И.* Когнитивные нарушения у гипертоников: факторы риска и клиника // Практ. ангиол. — 2007. — № 4. — С. 52–6.
26. *Головкин В. И., Зуев А. А., Привалова М. А., Абакаров Ш. А., Тищенко О. В.* Кардиоцеребральный синдром и его коррекция левокарнитином: Мат. 10-го Всерос. съезда неврологов, Н. Новгород. — 2012. — С. 50–51.
27. *Švoboda Z., Kvitina J., Herink J. et al.* Galantamine antiacetylcholine sterase activity in rat brain influenced by L-carnitine // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub. — 2005. — Vol. 149 (2). — P. 335–337.
28. *Гаврилова С. И.* Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс, 2003. — 319 с.
29. *Yanker B. A.* Mechanisms of neuronal degeneration in Alzheimer's disease // Neuron. — 1996. — Vol. 16. — P. 921–932.
30. *Верткин А. Л.* L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты // Cons. Med. — 2012. — № 1. — С. 3–6.
31. *Яхно Н. Н., Захаров В. В.* Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений // Рус. мед. журн. — 2006. — № 9. — С. 86–91.

Автор:

Головкин Владимир Иванович — профессор кафедры неврологии имени С. Н. Давиденкова ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России

Адрес для контактов: golovkin@hotmail.com