

ІВАНОВА М.Д.

Національний медичинський університет імені А.А. Богомольца, г. Київ

РОЛЬ ЛЕВОКАРНИТИНА В СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОФИЛЯ И ПАЦИЕНТОВ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

L-карнитин (лат. *levocarnitum*, другие названия — L-карнитин, левокарнитин, витамин B_T, витамин B₁₁) — природное вещество, родственное витаминам группы В.

В отличие от витаминов карнитин синтезируется в организме человека, поэтому его иногда называют витаминоподобным веществом [1].

Карнитин оказывает непосредственное влияние на метаболизм жирных кислот, облегчая их поступление в митохондрии клеток и предоставляя таким образом субстрат для окислительных процессов и образования энергии. Эти процессы являются звеном цикла Кребса, который представляет собой ключевой этап дыхания клеток [2].

Жирные кислоты используются в качестве субстрата образования энергии во всех тканях, кроме головного мозга. При избыточном поступлении жирных кислот карнитин облегчает и усиливает их утилизацию. Проще говоря, карнитин — это вещество, которое помогает организму превращать жир в энергию. В норме оно образуется в печени и почках и накапливается в скелетных мышцах, сердце, головном мозге и сперме [3].

Синтез левокарнитина требует участия витаминов С, B₃, B₆, B₉, B₁₂, железа, лизина, метионина и ряда ферментов. В норме организм способен самостоятельно обеспечить необходимый уровень карнитина, однако существует ряд патологических состояний и врожденных дефектов, при которых уровни выработки карнитина организмом снижены. В таких случаях используются препараты карнитина для коррекции метаболических нарушений.

К врожденным нарушениям обмена веществ с первичной и вторичной недостаточностью карнитина относятся глутаровая ацидурия, метилмалоновая ацидурия, пропионовая ацидемия, недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы и другие. Первичный дефицит наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется в виде печеночной энцефалопатии, нарушения сердечной деятельности, угнетения высшей нервной деятельности. Вторичный дефицит карнитина лежит в основе различных миопатий. Оба варианта напрямую или опосредованно могут привести к развитию почечной недостаточности.

Приобретенный дефицит карнитина может возникнуть при нарушении синтетических функций организма — по причине заболеваний печени и/или почек, при недостаточном питании, повышенном расходе (стресс, интоксикация, физические нагрузки, беременность), повышенном выделении (потеря при гемодиализе), нарушении усвоения (панкреатическая недостаточность).

Поступление карнитина с пищей возможно при потреблении мяса, птицы, рыбы, молочных продуктов.

Рекомендуемая суточная доза L-карнитина составляет:

- для взрослых — до 300 мг;
- для детей от 7 до 18 лет — 100–300 мг.

Недостаточность карнитина определяется биохимическим методом по сверхнизкой концентрации свободного карнитина в плазме менее 20 мкмоль/л через неделю после приема препарата и может проявляться одновременно низкими концентрациями в тканях и/или моче.

В качестве вспомогательного средства карнитин применяется для роста мышечной массы (анаболическое действие) и активации жирового обмена, в роли антигипоксического и антиоксидантного агента. Карнитин активизирует распад жиров, стимулирует окисление жирных кислот, участвует в транспорте их в митохондрии, уменьшает таким образом накопление жира в тканях, способствует снижению содержания в организме холестерина. Анаболическое действие карнитина проявляется в участии в синтезе аминокислот и обмене фосфолипидов, он повышает выносливость, восстановительные способности организма, усиливает прирост мышечной ткани.

Еще одна важная функция вещества — дезинтоксикационная. Карнитин помогает организму избавляться от отходов, возникающих при окислительном разложении сложных веществ (в том числе липидов). Антиоксидантное действие вещества способствует детоксикации ксенобиотиков, имея особое значение

© Іванова М.Д., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

при интоксикации организма и нарушении функции печени и/или почек.

Карнитин имеет широкое применение в различных отраслях медицины, выступая как в роли пищевой добавки, так и в качестве дополнения к существующей терапии.

Области применения:

— общие: способствует росту и развитию организма, снижает чувство голода и слабости, снижение веса за счет усиленного расхода жиров, анаболический эффект (наращивание мышечной массы), повышение энергии, увеличение резистентности организма, антиоксидантное действие, замедление деминерализации костей;

— кардиология: дополнение к схеме лечения стенокардии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, восстановление после ишемических событий;

— гастроэнтерология: хроническая печеночная недостаточность, цирроз печени, жировой гепатоз, анацидный и гипоацидный гастрит; жировая дистрофия;

— нефрология/урология: хроническая почечная недостаточность, интоксикационный синдром, со-проводительная терапия для пациентов, находящихся на гемодиализе, жировая дистрофия почек, нарушение сперматогенеза;

— эндокринология: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, ожирение, тиреотоксикоз, метаболический синдром, нарушение роста у детей;

— неврология: инсульт, энцефалопатия, болезнь Альцгеймера, полинейропатия;

— хирургия: дооперационная подготовка и послеоперационное восстановление;

— витальные функции: укрепление иммунитета, усиление когнитивной функции, интенсивная физическая нагрузка, истощение, синдром хронической усталости, абстинентный синдром и др.

Существует серия клинических исследований, доказывающих снижение уровня карнитина в организме при различных заболеваниях.

При сердечной недостаточности различными исследованиями было установлено снижение общего уровня карнитина в миокарде от 60 до 42 % от нормы. Уменьшение уровня карнитина проявлялось снижением функции сердца, оксидативным стрессом и повышенным уровнем гликолиза. Лечение карнитином позволило усилить гликолиз и, как следствие, восстановить функцию сердца, уменьшить явления оксидативного стресса. Другие исследования продемонстрировали, что левокарнитин уменьшает степень повреждения миокарда после ишемии и улучшает ре-перфузию путем сокращения токсичного эффекта высокого уровня свободных жирных кислот (возникает вследствие ишемии), а также путем улучшения метаболизма углеводов. Помимо повышения уровня транспорта жирных кислот в митохондрии левокарнитин снижает внутримитохондриальное соотношение ацетил-КоА и свободного КоА, таким образом

повышая окислительную активность. Доставка карнитина и насыщение им миокарда позволяет предотвратить потерю высокоэнергетических фосфатных депо, снизить явления ишемического повреждения и улучшить восстановление миокарда в итоге.

Клинически карнитин показал противоишемические, антиангиистические, антиангиальная свойства. Механизм этих улучшений был установлен после оценки биохимических анализов крови 472 пациентов.

Механизм снижения явлений ишемии и реперфузии включает несколько этапов и может быть спроецирован на большинство органов и систем человека:

— предотвращение накопления длинноцепочечного ацил-КоА, способствующего выработке свободных радикалов поврежденными вследствие гипоксии митохондриями;

— улучшение восстановительных механизмов мембранных фосфолипидов, поврежденных вследствие оксидативного стресса;

— подавление аритмии;

— снижение уровня запущенного ишемией апоптоза.

Доказано снижение уровня карнитина в миокарде у пациентов с дилатационной кардиомиопатией [4–6].

Развитие **стеатоза печени** связывают с карнитиновой недостаточностью, что также связано с дисфункцией митохондрий. Существуют исследования об использовании L-карнитина в качестве нового дополнения к лечению неалкогольного стеатогепатита. Было проведено рандомизированное контролируемое исследование с участием 80 пациентов с клиническим диагнозом неалкогольного стеатогепатита. Результатом было улучшение биохимических показателей крови: показателей печеночных ферментов (достоверное снижение показателей АСТ ($P = 0,000$), АЛТ ($P = 0,000$), ГГТП ($P = 0,007$) в сравнении с исходными показателями и группой «плацебо + диета»), липидного профиля (через 24 недели после начала исследования произошло достоверное снижение уровня общего холестерина ($P = 0,000$) и холестерина липопротеидов низкой плотности), также наблюдалось достоверное снижение уровня гликемии ($P = 0,000$), инсулинерезистентности ($P = 0,000$), С-реактивного белка ($P = 0,004$) и TNF- α ($P = 0,000$) в группе «L-карнитин + диета» в сравнении с исходными показателями и группой «плацебо + диета» [7].

Другие исследования показали результаты в виде значительного снижения уровня сывороточного аммиака и явлений печеночной энцефалопатии [8].

Также существуют исследования, подтверждающие позитивный эффект карнитина при лечении отравления валпроевой кислотой (противоэпилептическое, миорелаксирующее, седативное средство) и гепатотоксичности, индуцированной этим препаратом при лечении биполярных аффективных расстройств [9].

Показана эффективность карнитина и при **периферической нейропатии**, в том числе диабетической и алкогольной.

Отдельно было изучено влияние карнитина на устранение физической и ментальной усталости у пожилых лиц. Это было двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с участием 66 пациентов. Пациенты из группы карнитина показали улучшенные показатели снижения жировой массы ($P < 0,01$), улучшенный набор мышечной массы ($P < 0,01$), а также улучшенные показатели длинноцепочечного ацилкарнитина и короткоцепочечного карнитина плазмы крови ($P < 0,001$) [10].

Все исследования подчеркивают отдельно тот факт, что последующий гидролиз соединений ацил-КоА до свободных кислот является причиной ацидоза, который может угрожать жизни пациента. Левокарнитин нейтрализует соединения ацил-КоА, превращая его в ацилкарнитин, который быстро выводится из организма. Таким образом, карнитин эффективен при различных видах интоксикации (мединаментозной, алкогольной, интоксикации ксенобиотиками).

Карнитин повышает устойчивость к оксидативному стрессу, подавляя фермент, активирующий повреждение ДНК клетки [11].

Учитывая все возможные позитивные эффекты карнитина, особого внимания заслуживает рассмотрение его роли в лечении пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), в частности находящихся на гемодиализе (ГД).

Поскольку почки продуцируют карнитин, заболевания почек могут приводить к истощению его природных запасов в организме. Для пациентов с ХБП, пребывающих на ГД, это явление неизбежно. Кроме позитивных эффектов карнитина на здоровый организм, существует ряд осложнений ГД, при коррекции которых препарат может быть использован в качестве вспомогательной терапии.

Осложнения гемодиализа делятся на две группы:

- связанные с лечением: гипотензия, мышечные судороги, тошнота и рвота, прилив крови к лицу, головная боль, зуд, боль в груди, лихорадка и другие;

- связанные с аппаратом ГД: воздушная эмболия, гемолиз, гипер- и гипотермия, кровопотеря, нарушения нервной проводимости.

Было проведено множество исследований, изучающих статус карнитина у пациентов с ХБП, находящихся на ГД [12]. Было доказано, что, кроме сниженной продукции карнитина при ХБП, происходит также его потеря при ГД, так как он свободно проходит через диализную мембрану. При этом терялось от 27 до 68 %, что составило 190–2100 ммол за сессию. Анализ учитывал разницу плазменного/сывороточного уровня карнитина у пациентов до и после ГД [13].

Следующее исследование подтверждает, что у 49 % пациентов, пребывающих на ГД, уровень карнитина в плазме крови ниже нормального уровня, а соотношение «ацилкарнитин — свободный карнитин» выше 0,4 у 47 % пациентов. Время, проведенное на ГД, коррелирует со снижением уровня карнитина плазмы крови и концентрации его в мышцах, хотя до ГД уровни карнитина в сыворотке крови повышены из-за нарушенной

его экскреции [14]. Существуют данные о корреляции уровня общего карнитина плазмы крови с уровнем креатинина из поступающего в пищу белка [15, 16].

В новых исследованиях наблюдалось позитивное влияние карнитина на гемодинамический статус пациентов, находящихся на хроническом ГД. Слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с контролем функции сердца через три месяца показало, что концентрация свободного карнитина и ацилкарнитина существенно повысилась — с $22,3 \pm 7,1$ до $140,3 \pm 57,5$ ммол/л и с $15,8 \pm 2,8$ до $94,8 \pm 50,4$ ммол/л соответственно в группе пациентов, получавших карнитин. Фракция выброса также существенно повысилась — с $61,8 \pm 16,0$ до $64,4 \pm 13,8$ % ($P < 0,05$) в группе карнитина, хотя, по данным эхографии, в двух группах пациентов — получавших и не получавших карнитин — существенной разницы выявлено не было. Частота эпизодов гипотензии также достоверно снизилась — с $4,0 \pm 1,7$ до $1,3 \pm 0,9$ раза в месяц ($p < 0,05$) [17].

Хороший эффект карнитин продемонстрировал в исследовании, изучающем осложнения, связанные с процедурой ГД, — гипотензию и мышечные судороги. Были опубликованы результаты плацебо-контролируемого рандомизированного исследования у пациентов с терминальной ХБП, находящихся на ГД. Исследование проводилось в несколько этапов, и в заключение карнитин показал позитивное влияние на снижение частоты мышечных судорог (ДИ 95%, $P = 0,05$) [18].

Еще одно исследование констатировало, что уровни карнитина в плазме у пациентов с ХБП на ГД не коррелируют с уровнями карнитина в скелетных мышцах [19]. Было установлено, что концентрации общего и свободного карнитина в мышцах снизились, но соотношение общего и свободного карнитина оставалось в норме; была выявлена корреляция между снижением уровней общего и свободного карнитина и продолжительностью диализа; отсутствие взаимосвязи концентрации карнитина в плазме крови и мышцах.

Влияние карнитина на коррекцию анемии как еще одного осложнения ХБП стало изучаться после появления препаратов эритропоэтина (ЭПО) в связи с тем, что некоторые авторы предположили, что снижение плазменного уровня карнитина снижает ответ пациентов на терапию ЭПО [20, 21].

Множественные исследования (Hirot и др.) обнаружили повышение потребления ЭПО и более успешную коррекцию анемии у пациентов с ХБП на ГД при употреблении карнитина, а также позитивный эффект на липидный профиль: снижение уровня общего холестерина, соотношения ЛПВП и ЛПНП, улучшение функции миокарда, снижение симптомов аритмии и астении, мышечной слабости.

Влияние на снижение веса в данных исследованиях не было доказано [21].

В 2003 году National Kidney Foundation была проведена конференция, посвященная консенсусу по карнитину (The Carnitine Consensus Conference), результаты которой были опубликованы в American Journal

of Kidney Disease [22]. Результаты конференции позволили сделать несколько выводов:

- несмотря на сравнительно небольшое количество исследований, посвященных изучению и доказательству эффекта карнитина у пациентов с ХБП на ГД, специалисты все же склоняются к назначению препарата данным больным, учитывая множество положительных эффектов на осложнения ГД и снижение нежелательных эффектов ГД у пациентов с ХБП;
- много исследований, доказывающих значительное снижение нежелательного гипотензивного эффекта у пациентов с ХБП на ГД;
- рекомендовано оценивать уровень улучшений в результате применения данного препарата каждые три месяца на протяжении лечения пациентов с ХБП на ГД.

Хотя руководства K-DOQI не декларируют рекомендации по назначению карнитина пациентам с ХБП на ГД, его использование в качестве дополнительной терапии ввиду множества положительных влияний на осложнения ГД может быть многообещающим [24].

Пациенты, находящиеся на ГД, могут получать карнитин и пероральным, и внутривенным путем. Уровни карнитина в мышечной ткани повышаются на 60–200 % через 6 недель использования. Данных о токсичности опубликовано не было [15].

Стеатель (левокарнитин) — современный доступный на украинском рынке препарат с улучшенной биодоступностью, выпускается в двух формах — раствор для перорального применения и раствор для инъекций. Рекомендуемая стартовая доза составляет 10–20 мг/кг, препарат вводится медленно в течение 2–3 минут блюсной инъекцией в/в после каждого сеанса диализа, при проведении 3 процедур гемодиализа в неделю. В перерывах между сеансами диализа показано использование перорального раствора 2 г в сутки. Первоначальный курс терапии составляет 3 месяца. В то же время следует помнить, что терапия Стеателем относится к заместительной терапии существующего дефицита, потому частота курсов и их длительность строго не регламированы и определяются индивидуально.

Таким образом, применение карнитина в качестве лекарственного средства, влияющего на различные звенья метаболизма, обладающего анаболическим, антиоксидантным, антигипоксическим действием, обосновано и показано для лечения больных с хронической почечной недостаточностью.

Список литературы

1. Levocarnitine — Compound Summary // PubChem. The National Library of Medicine. — 01.06.2005.
2. Berg J.M. Biochemistry. — 5th ed. — WH Freeman and Company, 2002. — 476 p. ISBN 0-7167-4684-0.
3. Carnitine (L-carnitine). — University of Maryland Medical Center. <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/carnitine-lcarnitine#ixzz2rihuKRqv>
4. Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G., Mele D., Fucili A., Ceconi C. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review // Ann. NY Acad. Sci. — 2004 Nov. — 1033. — 79-91.
5. Tom L. Broderick, George Panagakis, Denise DiDomenico, James Gamble, Gary D. Lopaschuk, Austin L. Shug, Dennis J. Paulson. L-Carnitine improvement of cardiac function is associated with a stimulation in glucose but not fatty acid metabolism in carnitine-deficient hearts // *Cardiovasc. Res.* — 1995. — 30(5). — 815-820. doi: 10.1016/S0008-6363(95)00111-5.
6. James J. DiNicolantonio, Carl J. Lavie, Hassan Fares, Arthur R. Menezes, and James H. O'Keefe. L-Carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis // Mayo Foundation for Medical Education and Research // *Mayo Clin. Proc.* — 2013.
7. Malaguarnera M., Gargante M.P., Russo C., Antic T., Vacante M., Malaguarnera M., Avitabile T., Li Volti G., Galvano F. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis — a randomized and controlled clinical trial // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010 Jun. — 105(6). — 1338-45. doi: 10.1038/ajg.2009.719. Epub 2010 Jan 12.
8. Qian Jiang, Gang Jiang, Ke-qing Shi, Hong Cai, Yi-xin Wang, Ming-hua Zheng. Oral Acetyl-L-Carnitine treatment in hepatic encephalopathy: view of evidence-based medicine // *Annals of Hepatology.* — 2013. — 12(5). — 803-809.
9. Felker D., Lynn A., Wang S., Johnson D.E. Evidence for a potential protective effect of carnitine-pantothenic acid co-treatment on valproic acid-induced hepatotoxicity // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* — 2014 Jan. 22 [Epub ahead of print].
10. Malaguarnera M., Cammalleri L., Gargante M.P., Vacante M., Colonna V., Motta M. L-Carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007 Dec. — 86(6). — 1738-44.
11. Berni A., Meschini R., Filippi S., Palitti F., De Amicis A., Chessa L. L-carnitine enhances resistance to oxidative stress by reducing DNA damage in Ataxia telangiectasia cells // *Mutat Res.* — 2008 Feb. 29. — 650(2). — 165-74. doi: 10.1016/j.mrgentox.2007.11.008. Epub 2007 Dec. 8.
12. Charles Chazot. Carnitine supplementation in hemodialysis patients. <http://www.uninet.edu/cin2003/conf/chazot/chazot.html>
13. Ahmad S. L-carnitine in dialysis patients // *Semin. Dial.* — 2001. — 14. — 209-217.
14. Hiatt W.R., Koziol B.J., Shapiro J.I., Brass E.P. Carnitine metabolism during exercise in patients on chronic hemodialysis // *Kidney Int.* — 1992. — 41. — 1613-1619.
15. Chazot C., Jean G., Vo Van C., Charra B., Terrat J.C., G.L. Serum carnitine as a marker of protein malnutrition (Abstract) // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1997. — 8. — 230A.
16. Constantin-Teodosiu D., Young S., Wellock F., Short A.H., Burden R.P., Morgan A.G., Greenhaff P.L. Gender and age differences in plasma carnitine, muscle strength, and exercise tolerance in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — 17. — 1808-1813.
17. Kudo H., Aoyama S., Torii T., Chen Q., Nagahara D., Sakata H., Nozawa A. Hemodynamic stabilizing effects of L-carnitine in chronic hemodialysis patients // *Cardiorenal. Med.* — 2013 Oct. — 3(3). — 200-7. doi: 10.1159/000355016. Epub 2013 Sep. 27.
18. Lynch K.E., Feldman H.I., Berlin J.A., Flory J., Rowan C.G., Brunelli S.M. Effects Of L-Carnitine On Dialysis-Related Hypotension And Muscle Cramps: A Meta-Analysis. Source // *Am. J. Kidney Dis.* — 2008 Nov. — 52(5). — 962-71. PMID: 18706751.
19. Debska-Sliżen A., Kawecka A., Wojnarowski K., Prajs J., Małgorzewicz S., Kunicka D., Zdrojewski Z., Lysiak-Szydłowska W., Lipinski J., Rutkowski B. Correlation between plasma carnitine, muscle carnitine and glycogen levels in maintenance hemodialysis patients // *Int. J. Artif. Organs.* — 2000. — 23. — 90-96.
20. Labonia W.D. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin // *Am. J. Kidney Dis.* — 1995. — 26. — 757-764.
21. Hurot J.M., Cucherat M., Haugh M., Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — 13. — 708-714.
22. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference Practice Recommendations // *American Journal of Kidney Diseases.* — 2003. — 41. — 868-876.
23. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — 35. — S1-140.

Получено 12.01.14 □