

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 гемогиперфузии 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 наследственной 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 кардиоцеребральный 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 кардиоцеребрального 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, УЗДГ 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 также 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 тромбоэмболия.

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., Iliceto 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. *Iliceto 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. *Svoboda 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](mailto:golovkin@hotmail.com)