

УДК 615.2:616.12

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВОКАРНИТИНА ПРИ СИНДРОМЕ МАЛОГО ВЫБРОСА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА

Н. Ю. Семиголовский

ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова» ФМБА РФ,
Санкт-Петербург, Россия

USE OF L-KARNITINE IN LOW CARDIAC OUTPUT SYNDROME IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

N. Yu. Semigolovskiy

Clinical hospital № 122 named after L. G. Sokolov, St. Petersburg, Russia

© Н. Ю. Семиголовский, 2013 г.

Приведены данные по применению левокарнитина у больных с различными формами ишемической болезни сердца, включая стенокардию, острый инфаркт миокарда, а также с тромбоэмболией легочной артерии и дилатационной кардиомиопатией. Пилотное клиническое исследование инфузионного препарата «Элькар» проведено у больных острым инфарктом миокарда. Показано, что препарат обладает защитным эффектом при ишемии миокарда, дозозависимо повышая его сократительную способность и снижая выход кардиоспецифических ферментов и белков в кровоток.

Ключевые слова: левокарнитин, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, острый инфаркт миокарда, фракция выброса левого желудочка, синдром малого выброса.

Literature review and own data are given on use of L-carnitine in patients with various forms of ischemic heart disease, pulmonary embolism and dilated cardiomyopathy. Pilot clinical study of infusion form of L-carnitine had shown its positive dose-dependent inotropic effect in 33 patients with acute myocardial infarction and low left ventricular ejection fraction (<40%), compared with similar 24 patients, who haven't get any metabolic drugs.

Keywords: L-carnitine, ischemic heart disease, angina pectoris, acute myocardial infarction, ejection fraction of left ventricle, low cardiac output syndrome.

Актуальность. В 50-х гг. прошлого века появились первые научные публикации, посвященные применению в медицине карнитина, а в 70-х были описаны первые заболевания, связанные с карнитиновой недостаточностью. В настоящее время интерес к этому веществу продолжает расти. Известно, что карнитин — биоактивное соединение, которое играет важную роль в выработке энергии в митохондриях. Его L-форма (левокарнитин) способствует уменьшению накопления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях и цитоплазме, предупреждая тем самым их цитотоксический эффект, особенно выраженный при ишемии [1]. В условиях ишемии в митохондриях накапливается ацилкоэнзим А, баланс которого со свободным коэнзимом поддерживается именно за счет работы так называемого карнитинового челнока [2], транспортирующего ацильные остатки жирных кислот. L-карнитин контролирует и скорость окисления длинноцепочечных жирных кислот, выступая в качестве специфического кофактора, облегчающего их перенос через внутреннюю

мембрану митохондрий, и участвует в удалении их избытка из митохондрий, а затем и из цитоплазмы.

Было показано, что уровень карнитина в миокарде падает при ишемической болезни сердца (ИБС), остром инфаркте миокарда (ОИМ) и сердечной недостаточности различного генеза [3].

Отечественный препарат «Элькар» из фармакологической группы метаболических средств представляет собой раствор левокарнитина для инъекций. К настоящему времени, главным образом за рубежом, уже накоплен значительный опыт применения L-карнитина у пациентов с различными формами ИБС и кардиомиопатиями преимущественно в детской практике [2, 4–6].

Положительный клинический эффект карнитина при стенокардии подтвержден в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, показавших достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке и времени до возникновения депрессии ST при проведении нагрузочных проб [7, 8]. Подчеркивается, что антиангинальный и противоишемический эффект

Л-карнитина не связан с изменением артериального давления и частоты сердечных сокращений [9], а обусловлен, по-видимому, лишь улучшением метаболизма миокарда и сохранением запасов АТФ в период ишемии.

Немало исследований выполнено и по применению левокарнитина при остром коронарном синдроме [10–15]. Так, A. Rebuzzi и соавт. [14] обнаружили, что введение Л-карнитина в течение 8 ч после начала симптомов уменьшает распространенность ОИМ. В другом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании (101 пациент) введение Л-карнитина (2 г/сут) обеспечивало достоверно меньшие уровни креатинфосфокиназы (КФК) и фракции МВ КФК к 28-му дню от начала ОИМ, чем на фоне приема плацебо [15]. Ранее еще одно плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование CEDIM выявило возможность воздействия карнитина на процесс расширения левого желудочка сердца у 472 больных ОИМ передней локализации [13]. Плацебо или Л-карнитин пациенты получали в течение 24 ч после появления боли в груди в дозе 9 г в сутки внутривенно первые 5 дней, а затем перорально в дозе 6 г в сутки в течение 12 мес. Объем левого желудочка и объем выброса измерялись у пациентов при выписке из стационара, а также через 3, 6 и 12 мес после ОИМ. Исследование показало, что частота случаев увеличения конечных систолического и диастолического объемов в группе пациентов, принимавших Л-карнитин, оказалась существенно ниже по сравнению с таковыми у больных, получавших плацебо. Летальность и частота развития сердечной недостаточности составили 6% для группы больных, принимавших Л-карнитин, и 9,6% для группы принимавших плацебо.

Особенно узким местом в лечении больных с острым коронарным синдромом в настоящее время является синдром малого выброса. При этом дефицит доступных и безопасных инотропных препаратов в наши дни является очевидным, а малый выброс и кардиогенный шок являются основными факторами танатогенеза у пациентов с ОИМ.

Целью настоящего исследования явилось изучение в клинике инотропных свойств препарата «Элькар» (левокарнитин), используемого парентерально коротким курсом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Материал и методы исследования. Пилотное клиническое исследование проведено у 33 больных ОИМ 1–2 суточной давности в возрасте 32–94 лет (средний возраст $66,6 \pm 3,0$ года). Введение элькара (раствор для инъекций) проводилось им внутривенно 1 раз в сутки по 5–10 мл (500–1000 мг) в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия в первые 5 дней госпитализации.

Критерием включения являлось снижение $\leq 40\%$ фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ),

определенной в В-режиме по Simpson. Контрольную группу составили 24 больных, отвечавших критерию включения в исследование, в возрасте 40–88 лет (средний возраст $64,2 \pm 2,0$ года), проходивших лечение по поводу ОИМ в том же отделении и не получавших средств метаболического действия. Изучали частоту осложнений, летальность, динамику клинических и биохимических показателей (тропонин I, креатинфосфокиназа КФК и ее МВ-фракция). В динамике (на 1-е и 5–7-е сут лечения) проводили оценку расчетных эхокардиографических показателей, включая ФВЛЖ. Ретроспективно оценивали и сроки пребывания больных в отделении кардиореанимации, как правило, хорошо коррелирующие с эффективностью проводимой терапии. Проведен также корреляционный анализ суммарной дозы препарата, полученной каждым пациентом, с повторно определенной на 5–7-е сут заболевания ФВЛЖ.

Результаты и их обсуждение. Как видно из табл. 1, сравниваемые группы обследованных больных в нашем исследовании были сопоставимы по половозрастным показателям, срокам ОИМ и его «повторности», частоте сопутствующей патологии, хирургических вмешательств на коронарных артериях и количеству факторов риска атеросклероза. У большинства пациентов обеих групп при коронарографии были выявлены показания к АКШ — 70,8 и 72,7% соответственно в контрольной группе и у больных.

По результатам анализа (табл. 2) показатель среднего реанимационного койко-дня у больных, получавших элькар, имел тенденцию к снижению по сравнению с контрольной группой, а ФВЛЖ у них ускоренно нарастала к 5–7-м сут введения препарата по сравнению с пациентами контрольной группы — с $35,5 \pm 0,9$ до $45,4 \pm 1,2$ против с $35,8 \pm 0,7$ до $40,1 \pm 0,9$ ($p < 0,05$). Выявлен дозозависимый эффект элькара — положительная достоверная корреляция суммарной дозы препарата, полученной каждым пациентом, с повторно определенной на 5–7-е сут заболевания ФВЛЖ ($r = 0,67$, $p < 0,05$).

Что касается механизмов фармакологического защитного действия препарата, то по результатам исследования можно предположить наличие у препарата кардиопротективного мембраностабилизирующего действия. Это проявлялось ускоренным снижением средней активности кардиоспецифических ферментов крови — МВ-фракции креатинфосфокиназы ($p < 0,05$) на 3–5-е сут заболевания, а также общей КФК ($p < 0,05$) и тропонина I ($p < 0,01$).

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными. В результате обзора уже проведенных за рубежом исследований [4, 8] было установлено, что применение карнитина у больных ИБС приводит к уменьшению выраженности депрессии сегмента ST и нормализации конечно-

Таблица 1

Характеристика пациентов по группам исследования

Клинические показатели	Контроль (n = 24)	Элькар (n = 33)	p
Мужчины, %	66,6	63,6	НД
Средний возраст, лет (диапазон)	64,2 ± 2,0 (40–88)	66,3 ± 3,0 (32–94)	
Срок ОИМ, сут	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,2	НД
Курение, %	54,2	57,6	НД
Сахарный диабет, %	37,5	36,4	НД
Артериальная гипертензия, %	58,3	60,6	НД
Предшествующий ИМ, %	29,1	42,4	0,05
Предшествующее стентирование коронарных артерий или аортокоронарное шунтирование	8,3	9,0	НД
Стентирование в ходе исследования	8,3	9,0	НД
Аортокоронарное шунтирование в ходе исследования	—	—	НД
Показания к АКШ при текущей коронарографии	70,8	72,7	НД
Хроническая обструктивная болезнь легких	16,6	18,2	НД
Количество факторов риска атеросклероза	3,90 ± 1,07	4,30 ± 1,34	НД

Примечание: НД — статистически недостоверно.

Таблица 2

Основные проанализированные показатели в сравниваемых группах

Показатели		Контроль (n = 24)	Элькар (n = 33)	p
Фракция выброса ЛЖ, %	исходная	35,8 ± 0,7	35,5 ± 0,9	0,35
	5–7 день	40,1 ± 0,9	45,4 ± 1,2	<0,05
Активность КФК, Е/л	исходная	432,0 ± 102,9	491,8 ± 112,0	0,70
	5–7 день	227,1 ± 76,5	158,9 ± 63,5	<0,05
Активность КФК-МВ, Е/л	исходная	70,9 ± 11,1	85,6 ± 17,3	0,50
	5–7 день	29,8 ± 3,9	19,8 ± 3,7	<0,05
Тропонин I, нг/мл	исходный	11,47 ± 3,65	9,21 ± 3,08	0,64
	5–7 день	6,81 ± 1,45	2,31 ± 0,80	<0,01
Койко-день в отделении реанимации, сут		5,8 ± 0,9	4,9 ± 0,8	0,18
Умерло		2 (8,3%)	1 (3,0%)	

Примечание: ОИМ — острый инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы.

диастолического давления в левом желудочке сердца. В цитированное выше исследование CEDIM [13] были включены больные, перенесшие ОИМ или операцию аортокоронарного шунтирования. Более выраженный эффект левокарнитина в виде уменьшения степени дилатации левого желудочка и предупреждения ремоделирования миокарда имел место у больных, перенесших ОИМ. В этой группе также уменьшалась частота развития застойной сердечной недостаточности и частота летальных исходов от заболеваний сердечно-сосудистой системы. В исследовании CEDIM 2 [16] было также обнаружено снижение ранней летальности больных ОИМ при введении левокарнитина более чем у 2000 больных ОИМ передней локализации.

В нашем распоряжении в настоящее время имеется и лекарственная форма левокарнитина отечественного производства в виде раствора для приема внутрь (флаконы элькара по 100 мл содержат 300 мг левокарнитина в 1 мл), что делает возможным продолжение терапии и в амбулаторных условиях.

Авторы обзоров по левокарнитину [4, 8] рассматривают возможные механизмы защитного действия препарата и, в частности, обеспечение сохранности органелл и клеточных мембран; нормализацию энергопродукции; снижение концентрации свободных жирных кислот, являющихся субстратом для образования свободных радикалов; снижение под влиянием левокарнитина уров-

ня лактата в миокарде в условиях физической нагрузки. Большое значение имеет предупреждение под влиянием препарата фатальных аритмий, спровоцированных ишемией миокарда и дисметаболическими нарушениями [6].

Во всех случаях при использовании нами инфузий элькара побочных явлений не зарегистрировано. Препарат не купировал и не провоцировал нарушения ритма сердца и проводимости. Его введение хорошо переносилось больными, включая пациентов с сахарным диабетом, что соответствует литературным данным [17]. Не случайно левокарнитин с успехом используют также при ожирении и в спортивной медицине. Он снижает избыточную массу тела и уменьшает содержание жира в мускулатуре, повышает секрецию и ферментативную активность пищеварительных соков (желудочного и кишечного), улучшает усвоение пищи, отчего используется также при анорексии, гипотрофии и задержке роста у детей [5].

Показаниями к применению карнитина у взрослых в настоящее время считаются также ишеми-

ческий инсульт (в остром и восстановительном периодах), преходящее нарушение мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, травматические и токсические поражения головного мозга.

Ранее нами опубликованы материалы по успешному применению элькара при синдроме малого сердечного выброса у больных с тромбоэмболией легочной артерии и пациентов с дилатационной кардиомиопатией [10].

Выводы

Отечественный инфузионный препарат «Элькар», являясь безопасным и доступным, оказывает положительное дозозависимое инотропное действие при введении больным с синдромом малого выброса в остром периоде инфаркта миокарда. Наличие лекарственной формы элькара для приема внутрь делает возможным лечение препаратом и на амбулаторном этапе. Целесообразно проведение дополнительных исследований для отработки доз и схем такого применения у кардиологических больных.

Литература

1. *Opie L. H.* Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium // *Am. Heart J.* — 1979. — Vol. 97. — P. 375–388.
2. *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. — Vol. 105. — P. 1260–1270.
3. *Regitz V., Shug A. L., Fleck E.* Defective myocardial metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart diseases // *Am. J. Cardiol.* — 1990. — V. 65. — P. 755–760.
4. *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. — Т. 6. — № 2. — С. 58–65.
5. *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. — С. 12–14.
6. *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. — Vol. 51. — P. 21–29.
7. *Arsenian M. A.* Carnitine and its derivatives in cardiovascular disease // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1997. — Vol. 40. — № 3. — P. 265–286.
8. *Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G.* et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2004. — Vol. 1033. — P. 79–91.
9. *Bartels G. L., Remme W. J., Pillay M.* et al. Effects of L-propionylcarnitine on ischemia-induced myocardial dysfunction in men with angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* — 1994. — Vol. 74. — № 2. — P. 125–130.
10. *Семиголовский Н. Ю., Верцинский Е. К., Азанов Б. А., Иванова Е. В.* и соавт. Первый клинический опыт применения инфузионного отечественного препарата левокарнитина при синдроме малого выброса у больных инфарктом миокарда, тромбоэмболией легочной артерии и дилатационной кардиомиопатией / Мат. VI съезда ассоциации анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада России, СПб., 2011 // *Эфферентная терапия.* — 2011. — Т. 17. — № 3. — С. 136–137.
11. *Семиголовский Н. Ю., Верцинский Е. К., Азанов Б. А., Иванова Е. В.* и соавт. Опыт применения инфузионного отечественного препарата левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда // *Бюл. НЦССХ имени А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».* — М., 2012. — Т. 13. — № 3. — С. 69.

12. Семиголовский Н. Ю., Верцинский Е. К., Азанов Б. А., Сборщикова А. К. Положительные инотропные свойства инфузионного отечественного препарата левокарнитина у больных острым инфарктом миокарда / Тез. VIII Междунар. науч.-практ. конф. «Внезапная смерть: от оценки риска к профилактике» // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. — СПб., 2012. — Приложение 2. — С. 21–22.
13. Iliceto S., Scrutinio D., Bruzzi P. et al. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine ecocardiografia digitalizzata infarto miocardico (CEDIM) Trial // JACC. — 1995. — Vol. 26., № 2. — P. 380–387.
14. Rebuzzi A. G., Schiavoni G., Amico C. M. et al. Beneficial effect of L-carnitine in the reduction of necrotic area in acute myocardial infarction // Drugs Exp. Clin. Res. — 1984. — Vol. 10. — P. 219–223.
15. Singh R. B., Niaz M. A., Agarwal P. et al. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of L-carnitine in suspected myocardial infarction // Postgrad. Med. J. — 1996. — Vol. 72, № 843. — P. 45–50.
16. Tarantini G., Scrutinio D., Bruzzi P. et al. 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. Rahbar A., 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. — Vol. 59, № 4. — P. 592–596.

Автор:

Семиголовский Никита Юрьевич — д. м. н., профессор, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУЗ «Клиническая больница № 122» ФМБА РФ

Адрес для контактов: 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4