

УДК 611. 1:316. 334

Т. Г. ОСТАШЕВСЬКА<sup>1</sup>, О. В. КАРПЕНКО<sup>1</sup>, Е. К. КРАСЮК<sup>2</sup>, О. В. МОЖАР<sup>2</sup>, М. Г. КРИЛОВА<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ<sup>2</sup>Київська міська клінічна лікарня № 3 /

## Корекція карнітинової недостатності у хворих з високим кардіоваскулярним ризиком

### Резюме

Пацієнти з хронічними захворюваннями нирок мають високий рівень кардіоваскулярної смертності. Дефіцит карнітину зумовлений зниженням вживання білкових продуктів з їжею, недостатнім ендогенним синтезом, втратою амінокислот через діалізну мембрану. Медикаментозна корекція L-карнітином забезпечує гіполіпідемічний ефект, дозволяє підвищити ефективність лікування анемії у хворих з хронічною нирковою недостатністю.

**Ключові слова:** кардіоваскулярний ризик, карнітинова недостатність, хронічна хвороба нирок, L-карнітин, органопротекція

На сьогоднішній день в Україні, як і в усьому світі, відмічається прогресуюче зростання захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань. Кардіоваскулярний ризик значно збільшується при наявності у хворого цукрового діабету, хронічної хвороби нирок (ХХН), гіперурикемії, дисліпідемії та анемії [22]. Профілактика та лікування кардіоваскулярних ускладнень є пріоритетами першого порядку національних систем охорони здоров'я практично всіх країн світу, а лікувальні заходи повинні бути комплексними, забезпечувати органопротекцію (кардіо-, нейро-, нефро- та ангіопротекторну дію) та покращувати прогноз [21, 24].

У хворих на ХХН рівень кардіоваскулярної смертності в 10–15 разів вищий, ніж у загальній популяції, через наявність таких факторів ризику як зниження швидкості клубочкової фільтрації, мікросальбурія / протеїнурія, гіперурикемія, анемія, дефіцит карнітину тощо [4, 13, 24]. Провідним фактором ризику серцево-судинних ускладнень у таких пацієнтів є артеріальна гіпертензія, наявність якої в даній популяції складає 80–85 % [4]. При хронічній нирковій недостатності (ХНН) внаслідок зниження екскреторної та інкреторної функцій нирок розвиваються різноманітні порушення білкового, електролітного, ліпідного та вуглеводного обмінів, однією з причин яких є структурно-функціональне пошкодження мембран і внутрішньоклітинного гомеостазу [9, 12, 19]. Як наслідок розвивається поліорганна патологія та з'являється високий рівень коморбідності хворого з ХХН.

З огляду на частоту поліорганних порушень та коморбідних станів у пацієнтів з ХХН увагу нефрологів все частіше привертає L-карнітин як лікарський засіб, що впливає на метаболічні процеси на клітинному рівні [7, 9, 19, 21, 25].

Головні субстрати для забезпечення енергією, що необхідна для виконання серцем насосної функції – жирні кислоти та глюкоза. У нормі основним джерелом енергії та синтезу АТФ є жирні кислоти (60–80 %). У випадку ішемії накопичуються продукти β-окиснення жирних кислот – ацетил-СоА; запускається анаеробний шлях окиснення вуглеводів – гліколіз, що призводить до синтезу молочної кислоти. При цьому ацетил-СоА чинить інгібувальний вплив на ферменти гліколізу. Експериментально доведено, що глі-

колітичний шлях дозволяє більш ефективно використати залишок кисню при гіпоксії. Саме пул карнітину в міокардіоцитах за умов ішемії допомагає перевести забезпечення міокарда енергією з β-окиснення жирних кислот на гліколіз. Також доведено, що при коронарних захворюваннях введення карнітину зменшує утворення молочної кислоти, що виступає пошкоджуючим агентом, тобто зменшує ділянку ураження міокарда [10, 17, 21, 24, 26].

Попри те, що основними органами, де синтезується карнітин, є печінка та нирки, найбільша концентрація карнітину визначається в міокарді – 4,2 мкмоль/г, що у три рази більше за концентрацію в скелетних м'язах та в чотири рази – ніж у печінці. Саме тому можна говорити про серце як про орган, який має найбільшу потребу в карнітині. Зважаючи на біохімічну роль карнітину та патологію міокарда при карнітиновій недостатності говорять про його провідне значення в діяльності серця та в енергоємних процесах міокарда [9, 21, 25, 28].

У дослідженні А. S. Reffer показане зменшення смертності у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, які приймали 3 г карнітину з розчином глюкози, інсуліну, калію та магнію. Одноразовий прийом карнітину пацієнтами з ішемічною хворобою серця за короткий проміжок часу (5 хвилин) викликав збільшення ударного об'єму серця на 8 %. Доведено, що карнітин забезпечує позитивний ефект при інфаркті міокарда, покращуючи енергетичний обмін міокардіоцитів та зменшуючи ділянку некрозу, при цьому відбувається покращення показників ЕКГ, зменшуються випадки аритмії [24].

Карнітин бере участь в енергетичному обміні клітини, процесах росту, захисту від гіпоксії та апоптозу, забезпечуючи наступні функції:

1. Транспорт довголанцюгових жирних кислот. Одна з головних функцій L-карнітину: забезпечення транспорту вільних жирних кислот є кофактором ферменту, що переносить вищі жирні кислоти у мітохондріальний матрикс, де відбувається їх включення в β-окиснення.

2. Контроль за рівнем внутрішньоклітинного запасу СоА-SH. Карнітин відіграє важливу роль у підтриманні належної концентрації СоА-SH, що необхідний для активації продуктів енергетичного обміну вуглеводів та жирів. Карнітин сприяє виведенню коротколанцюгових

ацильних залишків, звільняючи внутрішньомітохондріальний CoA-SH. Оскільки CoA-SH є ключовою речовиною в утворенні та розпаді жирних кислот, стероїдів, фосфоліпідів, синтезі ацетилхоліну, деяких амінокислот, окисненні кетонових тіл та пірвіноградної кислоти, дезінтоксикації ксенобіотиків, баланс між кількістю карнітину та CoA-SH життєво необхідний для функціонального гомеостазу клітини.

3. Дезінтоксикація ксенобіотиків та органічних кислот. Карнітин знешкоджує цитотоксичну дію органічних кислот та ксенобіотиків шляхом їх зв'язування. Інактивована речовина дифундує з клітини у кровоносне русло та може бути елімінована нирками в сечу.

4. Анаболічна функція. Анаболітичний ефект карнітину був зафіксований експериментально. Препарати карнітину використовують у спортивній медицині, проте механізм їх впливу до кінця не з'ясований. Більшість дослідників підтримує думку щодо важливості карнітину у постачанні субстрату для синтезу АТФ, обміні фосфоліпідів та запобіганні накопиченню молочної кислоти та інших метаболітів при фізичних навантаженнях [8, 12].

5. Захист від апоптозу. Деякі дослідження підтвердили антиапоптичну дію карнітину. Це пов'язано з інгібуванням синтезу керамідів – найпотужніших промоторів апоптозу, та зменшенням активності каспаз – ключових ферментів апоптозу [9, 23, 28].

6. Нейрозахисний ефект. У серії досліджень моделювання мітохондріальних захворювань виявлено, що вживання карнітину значно знижує вплив даної патології на мозок. Також доведено ефективність препаратів карнітину в знешкодженні вільних радикалів кисню при введенні метамфетаміну. Це дозволяє говорити про перспективність використання карнітину при лікуванні багатьох захворювань нервової системи [1, 2, 24].

Джерелами постачання карнітину може бути ендогенний синтез із попередників – лізину та метіоніну, та екзогенний карнітин, що міститься в їжі. У нормі в печінці людини за добу синтезується від 0,16 до 0,48 мг/кг маси тіла, що забезпечує близько 10–25% загальної потреби. Карнітин, спожитий із їжею, забезпечує більше 75% загальної потреби. Близько 95% карнітину виводиться нирками в незміненому стані.

Питання про нормування споживання дієтичного карнітину залишається відкритим. Фахівцями FDA (Food and Drug Administration) США рекомендовано споживання карнітину 20 мг/кг маси тіла, тобто 1 та 2 г для людей масою 50 та 100 кг відповідно. Найбільше карнітину міститься у червоному м'ясі – 5,5 мг/г, молочних продуктах та продуктах рослинного походження – бобових культурах (0,72 мг/г) та авокадо [10].

При зниженні кількості карнітину та його похідних говорять про первинну чи вторинну карнітинову недостатність [12, 25]. Причина первинної карнітинової недостатності – це мутація в гені карнітинового транспортера OTCN2, що призводить до зменшення транспорту карнітину всередину клітини та збільшення виведення його із сечею. Це захворювання проявляється у віці від 1 місяця до 7 років картиною гострої енцефалопатії з гіпокетозними та гіпоглікемічними епізодами. У більш зрілому віці проявляються прогресуюча кардіоміопатія, слабкість та атрофія м'язів, порушення моторики кишечника, діарея, гіпохромна анемія [9, 25].

Причини вторинної карнітинової недостатності численні, тому ця патологія зустрічається досить часто. Порушення може зустрічатися при ХХН, цирозі печінки, гепатиті, дотриманні вегетаріанської дієти, синдромі недостатнього всмоктування, недоношеності плода тощо [7, 17, 25].

Доведено, що при обмеженні споживання дієтичного карнітину кількість його в організмі різко падає, тому можна говорити про важливість забезпечення рівня надходження карнітину з їжею [9, 10]. Саме тому важливо проводити замісну терапію у пацієнтів з ХХН,

дієта яких на додіалізованому етапі передбачає обмеження споживання білкових продуктів, що є основним джерелом карнітину. У пацієнтів з нирковою недостатністю, що перебувають на гемодіалізі, відбувається втрата амінокислот через діалізну мембрану, недостатній синтез ендогенного карнітину призводить до ураження серцево-судинної системи та розвитку м'язових симптомів [7, 10, 19, 24]. Тому основним показанням до використання L-карнітину є вторинна карнітинова недостатність, яка проявляється кардіопатією, м'язовими симптомами (втратою м'язової маси, міопатією, персистуючими спазмами у м'язах під час проведення діалізу) та анемією.

Численні дослідження в галузі нефрології довели ефективність та безпечність використання карнітину для корекції вторинної карнітинової недостатності у пацієнтів з ХХН, як на гемодіалізі, так і на додіалізованому етапі [13, 16, 29]. Терапія карнітином асоціюється зі зменшенням частоти госпіталізацій діалітичних хворих – такий висновок зроблено за результатами дослідження, що тривало 5 років та включало 2 967 пацієнтів, в якому хворі основної групи отримували карнітин в дозі 1,5 г [29].

Деякі дослідження показали зв'язок карнітинової корекції та лікування анемії у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. Доведено, що використання L-карнітину при гострому та хронічному гемодіалізі зменшує потребу в еритропоетині на 30% [13, 16], підвищує ефективність еритропоетинової терапії [20], дозволяє домогтися оптимальних рівнів гематокриту на фоні еритропоетинової корекції та зменшити дозу еритропоетинів [14], що в кінцевому результаті зменшує вартість лікування даної категорії хворих [15].

Роль дисліпідемії в розвитку серцево-судинних уражень значна, а її поширеність у гемодіалітичних пацієнтів висока. Численні дослідження демонструють позитивний вплив L-карнітину (як перорального прийому, так і внутрішньовенне введення) на ліпідний обмін у хворих з термінальною ХНН [11, 13, 27]. У дослідженні E. Vesela et al. хворі, які перебували на гемодіалізі, отримували карнітин у дозі 15 мг/кг тричі на тиждень внутрішньовенно в кінці кожного сеансу гемодіалізу впродовж 3 місяців спостереження. У дослідженні було доведено позитивний вплив на ліпідний обмін (зниження загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності), покращення метаболічних процесів в еритроцитах (зменшення рівня глутатіону) та підвищення рівня гемоглобіну, покращення білкового обміну (збільшення альбуміну плазми крові) [27].

Отримані на сьогоднішній день дані експериментальних та клінічних досліджень дозволяють вважати використання у хворих з ХХН препаратів L-карнітину ефективним та патогенетично обґрунтованим. Якщо дефіцит L-карнітину – безумовна ланка патологічного процесу при патології нирок, ступінь вираженості якої закономерно пов'язаний з тяжкістю захворювання, тривалістю термінальної ХНН та перебуванням на діалізі, виснаженням компенсаторних ресурсів, то за допомогою введення медикаментозного L-карнітину (як ентерально, так і парентерально) можна розраховувати на поповнення виснажених резервів, покращити метаболічні процеси на клітинному рівні, отримати гіполіпідемічний ефект, забезпечити ангіо-, нефро-, кардіопротекторну дію.

## Висновки

Для вирішення стратегічних завдань щодо ведення хворого з ХХН як пацієнта з високим кардіоваскулярним ризиком, необхідним є комплексний підхід – вплив на всі патогенетичні ланки, в тому числі корекція вторинної карнітинової недостатності, що дозволить домогтися позитивного клінічного ефекту та покращити прогноз у даної категорії хворих.

## Список використаної літератури

1. Евтушенко И. С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии / И. С. Евтушенко // *Міжнародний неврологічний журнал*. – 2013. – № 3. – С. 20–27.
2. Иллариошкин С. Н. Нарушения клеточной энергетики при заболеваниях нервной системы / С. Н. Иллариошкин // *Нервные болезни*. – 2012. – № 1.
3. L-карнитин: свойства, препараты, медицинское применение / Л. В. Яковлева и др. // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 17–24.
4. Clinical characteristics of resistant hypertension in renal transplant patients / M. Arias, G. Fernández-Fresnedo, M. Gago [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – Vol. 27, Issue suppl 4.
5. Brevetti G. Increases in walking distance in patients with peripheral vascular disease treated with L-carnitine: a double-blind, cross-over study / G. Brevetti // *Circulation*. – 1988. – Т. 77, № 4. – С. 767–773.
6. Friolet R. Relationship between the coenzyme A and the carnitine pools in human skeletal muscle at rest and after exhaustive exercise under normoxic and acutely hypoxic conditions / R. Friolet, H. Hoppeler, S. Krähenbühl // *Journal of Clinical Investigation*. – 1994. – Т. 94, № 4. – С. 1490.
7. Carnitine replacement in end-stage renal disease and hemodialysis / M. Calvani, P. Benatti, A. Mancinelli [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2004. – № 1033. – P. 52–66.
8. Carter A. L. Biosynthesis and metabolism of carnitine / A. L. Carter, T. O. Abney, D. F. Lapp // *J. Child. Neurol.* – 1995. – № 10, Suppl. 2 – P. S3–S7.
9. Czczot H. Role of L-carnitine in metabolism, nutrition and therapy / H. Czczot, D. Scibior // *Postepy Hig. Med. Dosw.* (Online). – 2005. – № 59 – P. 9–19.
10. Eknoyan G. Practice recommendations for the use of L-carnitine in dialysis-related carnitine disorder. National kidney foundation carnitine consensus conference / G. Eknoyan, D. L. Latos, J. Lindberg // *Am. J. Kidney Dis.* – № 41 (4) – P. 868–876.
11. Effects of switching from oral administration to intravenous injection of L-carnitine on lipid metabolism in hemodialysis patients / K. Fukami, S. Yamagishi, K. Sakai [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – Vol. 7, Issue 5.
12. Jacob C. L-carnitine: metabolism, functions and value in pathology / C. Jacob, F. Belleville // *Pathol. Biol. (Paris)*. – 1992. – № 40 (9) – P. 910–919.
13. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review / J. M. Hurot [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2002. – Vol. 13, № 3. – С. 708–714.
14. The evolution of post-dialysis L-carnitine administration and its effect on weekly requiring doses of rHuEPO in hemodialysis patients / A. K. Kadiroglu, M. E. Yilmaz, D. Sid [et al.] // *Renal Failure*. – 2005. – № 27. – P. 367–372.
15. Reduction of the cost of erythropoietin therapy by co-administration of L-carnitine in hemodialysis patients / D. Kavadias, C. Fourtounas, J. Tsouchnikas [et al.] // *NDT*. – 1995. – № 10 (6). – P. 1047.
16. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients / J. Kletzmayer, G. Mayer, E. Legenstein [et al.] // *Kidney International Supplements*. – 1999. – № 69. – P. S93–106.
17. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass / R. Lango [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2001. – Т. 51, № 1. – С. 21–29.
18. L-Carnitine supplementation reduces oxidized LDL cholesterol in patients with diabetes / M. Malaguarnera [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 2009. – Т. 89, № 1. – С. 71–76.
19. Matera M History of L-carnitine: implications for renal disease / M. Matera, G. Bellinghieri, G. Costantino // *J. Ren. Nutr.* – 2003. – № 13 (1). – P. 2–14.
20. Effects of L-carnitine supplementation on renal anemia in poor responders to erythropoietin / Y. Matsumoto, I. Amato, S. Hirose [et al.] // *Blood Purification*. – 2001. – № 19. – P. 24–32.
21. Critical update for the clinical use of L-carnitine analogs in cardiometabolic disorders / C. Mingorance [et al.] // *Vasc Health Risk Manag.* – 2011. – Т. 7, № 5. – С. 169–176.
22. Altered carnitine metabolism in dialysis patients with reduced physical function may be due to dysfunctional fatty acid oxidation / W. J. Murphy, A. Steiber, G. C. Connerly [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2012. – № 27 (1). – P. 304–310.
23. Inhibition of carnitine palmitoyltransferase I augments sphingolipid synthesis and palmitate-induced apoptosis / M. B. Paumen [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1997. – Т. 272, № 6. – P. 3324–3329.
24. Retter A. S. Carnitine and its role in cardiovascular disease / A. S. Retter // *Heart Dis.* – 1999. – № 1 (2). – № 108–113.
25. Tanphaichitr V. Carnitine metabolism and human carnitine deficiency / V. Tanphaichitr, P. Leelahagul // *Nutrition*. – 1993. – № 9 (3). – P. 246–254.
26. Vary T. C. Characterization of carnitine transport in isolated perfused adult rat hearts / T. C. Vary, I. R. Neely // *Am. J. Physiol.* – 1982. – № 242 – P. H585–H592.
27. Effect of L-carnitine supplementation in hemodialysis patients / E. Vesela, J. Racek, L. Trefil [et al.] // *Nephron*. – 2001. – № 88. – P. 218–223.
28. L-Carnitine: a potential treatment for blocking apoptosis and preventing skeletal muscle myopathy in heart failure / G. Vescovo [et al.] // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 2002. – Т. 283, № 3. – С. 802–810.
29. Wagar H. K. Carnitine therapy is associated with decreased hospital utilization among hemodialysis patients / H. K. Wagar // *Am. J. of Nephrology*. – 2005. – № 25. – P. 106–115.

## Резюме

### Коррекция карнитиновой недостаточности у больных с высоким сердечно-сосудистым риском

Т. Г. Осташевская<sup>1</sup>, О. В. Карпенко<sup>1</sup>, Е. К. Красюк<sup>2</sup>,  
О. В. Мозхар<sup>2</sup>, М. Г. Крылова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев  
<sup>2</sup>Киевская городская клиническая больница № 3

Пациенты с хроническими заболеваниями почек имеют высокий уровень сердечно-сосудистой смертности. Дефицит карнитина обусловлен ограничением употребления белковых продуктов с пищей, недостаточным эндогенным синтезом, потерей аминокислот через диализную мембрану. Медикаментозная коррекция L-карнитинем обеспечивает гиполлипидемический эффект, позволяет повысить эффективность лечения анемии у больных с хронической почечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистый риск, карнитиновая недостаточность, хроническая болезнь почек, L-карнитин, органопroteкция

## Summary

### Correction of carnitine deficiency in patients with high cardiovascular risk

T. G. Ostashevsky<sup>1</sup>, O. V. Karpenko<sup>1</sup>, E. K. Krasniuk<sup>2</sup>,  
O. V. Mozhar<sup>2</sup>, M. G. Krylova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv  
<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Hospital № 3

Patients with chronic kidney disease have high level of cardiovascular mortality. Carnitine deficiency is caused by the restriction of the use of protein from the food, inadequate endogenous synthesis, loss of amino acids through the dialysis membrane. L-carnitine drug correction provides lipid-lowering effect, improves the efficiency of the anemia treatment in patients with chronic renal failure.

**Key words:** cardiovascular risk, carnitine deficiency, chronic kidney disease, L-carnitine, organoprotection