

L-карнитин в лечении острого инфаркта миокарда

Лечение пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и в постинфарктном периоде является на сегодняшний день сферой неудовлетворенных потребностей. Несмотря на внедрение подходов, соответствующих современным клиническим протоколам и рекомендациям экспертных обществ (ранняя инвазивная реваскуляризация миокарда или тромболизис, антикоагулянты, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, профилактика желудочковых аритмий), даже в развитых странах госпитальная летальность остается высокой, как и процент потерь в первый год после выписки вследствие повторных коронарных событий и осложнений. В связи с этим возрождается интерес клиницистов и исследователей к дополнительным средствам защиты миокарда и улучшения прогноза пациентов. В данном обзоре представлено обоснование использования L-карнитина для метаболической терапии ОИМ.

Карнитин — физиологически важный четвертичный амин, синтезируемый в почках и печени. Содержится в мясных и молочных продуктах, но не в растительной пище. Биологическое значение в организме человека имеет только лево-вращающий стереоизомер — L-карнитин. Наиболее изученная физиологическая функция карнитина — транспортировка длинноцепочечных жирных кислот из цитозоля клетки внутрь митохондрий, где они, подвергаясь окислению, служат основным источником энергии для клетки, в частности для кардиомиоцитов. Карнитин также является субстратом для фермента карнитинацетилтрансферазы, который участвует в биохимических процессах энергообразования в клетке (J.J. DiNicolantonio et al., 2014).

Патофизиологические предпосылки использования L-карнитина для лечения ОИМ

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что назначение L-карнитина в форме лекарственного препарата благоприятно сказывается на биоэнергетике, структурной и функциональной целостности миокарда в состоянии ишемии и после ее действия.

Хотя карнитин обычно рассматривается как катализатор окисления жирных кислот, он также имеет свойство стимулировать миокардиальное окисление глюкозы. По данным экспериментальных работ, в условиях ишемии и перегрузки жирными кислотами введение карнитина увеличивало пропорцию молекул аденозинтрифосфата (АТФ), генерированных в митохондриальных реакциях пируватного окисления (T.L. Broderick et al., 1992; 1995). Синтез АТФ из пирувата требует меньше кислорода, чем при образовании такого же количества АТФ из жирных кислот. Поэтому усиление пируватного окисления энергетически выгодно для ишемизированного миокарда.

Поступающий в миокард карнитин также служит буфером для утилизации избытка недоокисленных метаболитов жирных кислот — ацилкарнитина и ацилкоэнзима А (ацил-КоА), который образуется в условиях кислородного голодания кардиомиоцитов и сосудистого эндотелия. Карнитин снижает уровень ацил-КоА, преобразуя его в ацилкарнитин. Это, в свою очередь, уменьшает продукцию провоспалительных и прооксидативных липидных метаболитов, таких как керамид и диацилглицерол, которые являются токсичными для мембран кардиомиоцитов и инициируют эндотелиальную дисфункцию (K. Drosatos, P.C. Schulze, 2013). На моделях сердечной недостаточности (СН) у грызунов показано, что эти липидные медиаторы запускают процессы гипертрофии миокарда, его сократительной дисфункции и апоптоза кардиомиоцитов.

Также установлено, что повышенное количество ацил-КоА в фазу острой ишемии нарушает структуру мембран митохондрий, что лежит в основе

развития электрической нестабильности миокарда и ишемических желудочковых аритмий (M.F. Oliver, 2001; R. Ferrari et al., 2004). Ранние желудочковые тахикардии, переходящие в фибрилляцию желудочков, — одна из наиболее частых причин внезапной смерти при ОИМ и в ранний постинфарктный период. Снижая концентрацию ацил-КоА, карнитин способствует стабилизации мембран кардиомиоцитов, предотвращает развитие фибрилляции желудочков и уменьшает риск внезапной кардиальной смерти.

В контролируемых клинических исследованиях и опытах на животных применение карнитина при ОИМ сопровождалось сокращением зоны кардиального некроза, замедлением процессов патологического ремоделирования и дилатации желудочков сердца (предикторов развития СН и смерти), уменьшением повреждения микроциркуляторного русла миокарда (феномена «no-reflow») после тромболизиса. Таким образом, существуют все предпосылки к тому, что терапия L-карнитином может улучшать общий прогноз и выживаемость пациентов с ОИМ.

Изученные эффекты L-карнитина в клинических исследованиях у пациентов с ОИМ

Ограничение зоны инфаркта

Большой объем зоны некроза при ОИМ является важным прогностическим индикатором развития осложнений и летального исхода. В первое клиническое исследование по изучению влияния терапии L-карнитином на объем поражения миокарда (A.G. Rebuzzi et al., 1984) включили 22 пациента. 12 из них получали L-карнитин в дозе 40 мг/кг массы тела в сутки в течение первых 5 дней дополнительно к стандартной на то время терапии ОИМ. Остальные 10 пациентов получали только стандартную терапию (группа контроля). Пациентов группы L-карнитина дополнительно разделили на две подгруппы по времени начала лечения: в первые 4 ч от появления симптомов и после 4 ч. В обеих группах выполняли повторные анализы крови на миокардиальную фракцию креатинфосфокиназы — КФК-МВ (маркер острого повреждения и некроза миокарда). В результате высвобождение КФК-МВ и ее максимальный уровень в группе L-карнитина были достоверно меньше, чем в контрольной группе, что отражает меньший объем инфаркта. В подгруппе раннего начала терапии отмечена тенденция к лучшим результатам, чем при начале терапии после 4 ч.

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием инфаркт-зависимой артерии стали стандартом ведения пациентов с ОИМ в XXI веке. В исследовании Y. Хуе и соавт. (2007) изучали вопрос, возможно ли получить дополнительные преимущества от применения L-карнитина у пациентов, которым выполняется ЧКВ при ОИМ без элевации

сегмента ST. 96 пациентов рандомизировали в группы L-карнитина (внутривенные инфузии по 5 г в первый день, затем по 10 г 3 дня) или плацебо. Уровни КФК-МВ через 12 и 24 ч после ЧКВ были достоверно ниже в основной группе, чем в контрольной. Также в группе L-карнитина отмечался более низкий уровень тропонина через 8 ч после ЧКВ. Терапия L-карнитином независимо ассоциировалась с низким уровнем КФК-МВ ($r=0,596$; $p<0,001$) и тропонина ($r=0,633$; $p<0,001$). Эти корреляции указывают на то, что терапия L-карнитином действительно ограничивает зону реперфузионного повреждения миокарда у пациентов, перенесших ЧКВ.

Антиаритмический эффект

В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование P. Rizzon и соавт. (1989) включили 56 пациентов с ОИМ, которых распределяли в группы L-карнитина (4 внутривенных инфузии по 100 мг/кг массы тела каждые 12 ч) или плацебо. Терапию начинали в промежутке от 3 до 12 ч с момента появления загрудинной боли. Особенностью данного исследования был мониторинг плазменной концентрации липидных метаболитов, обуславливающих липотоксичный эффект в миокарде. Группы не различались по исходным уровням ацилкарнитиновых эфиров в крови, но в результате инфузий карнитина содержание этих недоокисленных продуктов жирных кислот достоверно уменьшилось. При мониторинговании электрокардиограммы (ЭКГ) в первые 2 суток ОИМ отмечено достоверное снижение частоты преждевременных сокращений желудочков и желудочковых аритмий в группе L-карнитина.

B. Martina и соавт. (1992) рандомизировали 20 пациентов в первые 4–12 ч ОИМ в группы плацебо и L-карнитина. Первые 4 инфузии L-карнитина по 5 г назначали через каждые 12 ч. С третьего по седьмой дни дополнительно вводили по 3 г препарата 2 раза в сутки. В первый, второй и седьмой дни проводили суточное мониторирование ЭКГ. В целом по частоте выявления экстрасистол достоверных различий между группами не обнаружено. Однако во второй день после ОИМ в группе L-карнитина отмечалось достоверно меньше эктопических желудочковых аритмий высокой градации (4 из 12 пациентов) по сравнению с группой плацебо (7 из 8 пациентов; $p=0,028$).

Влияние на постинфарктное ремоделирование сердца

В рандомизированном исследовании CEDIM (S. Piceto et al., 1995) 472 пациента с ОИМ передней локализации получили L-карнитин или плацебо с первых суток заболевания. L-карнитин назначали в суточной дозе 9 г внутривенно первые 5 дней, затем по 6 г в сутки перорально курсом 12 мес. У всех пациентов выполнялось эхокардиографическое

исследование при поступлении, в день выписки из стационара и затем через 3, 6 и 12 мес. Исследование показало достоверно меньшую дилатацию левого желудочка (ЛЖ) сердца в первый год после ОИМ у пациентов, получавших метаболическую терапию. Прирост конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ за период наблюдения был достоверно меньшим в группе L-карнитина по сравнению с группой плацебо. Между группами не было достоверных различий по значениям фракции выброса ЛЖ и частоте комбинированной конечной точки, которая включала смерть или развитие СН, а также по частоте ишемических событий. В то же время обнаружены тенденции к снижению смертности (4,3% в группе L-карнитина против 5,4% в группе плацебо) и частоты случаев развития СН (1,7 против 4,2% соответственно). Таким образом, длительная терапия L-карнитином предотвращала дилатацию ЛЖ и потерю сократительной способности миокарда в течение первого года после ОИМ, что положительно отражалось на общем прогнозе.

Профилактика СН и улучшение выживаемости

B. De Pasquale и соавт. (1990) изучали эффекты L-карнитина в сравнении с плацебо у 146 пациентов с ОИМ. Карнитин применяли сначала в виде медленных внутривенных инфузий по 3 г каждые 8 ч в первые 3 дня, затем в пероральной форме по 2 г каждые 8 ч с четвертого по седьмой дни, а в восьмой день по 2 г с интервалом 12 ч. За 28 дней 18 пациентов группы плацебо умерли (18,6%), в то время как в группе L-карнитина выжили все пациенты. К сожалению, исследование было не рандомизированным, и сравниваемые группы пациентов различались по некоторым исходным характеристикам. Поэтому полученные результаты выживаемости больных следует интерпретировать с осторожностью.

B. Kobulia и соавт. (2002) включили в свое исследование 98 больных ОИМ с элевацией сегмента ST и назначали им L-карнитин или только стандартную терапию в первые 12 ч с момента появления симптомов. L-карнитин применяли по схеме: 9 г в сутки внутривенно в первые 5 дней, затем по 4 г в сутки перорально еще 6 мес. Комбинированная первичная конечная точка включала смерть или развитие СН в течение 6 мес от начала лечения. В группе L-карнитина отмечалась достоверно лучшая выживаемость пациентов: 9,7% смертности против 12,3% в контрольной группе ($p<0,05$). Также у пациентов, которые получали L-карнитин, регистрировали меньше повторных инфарктов и случаев СН. Терапия L-карнитином уменьшала частоту повторных инфарктов и комбинированную конечную точку «смерть или повторный инфаркт» на 15,7%.

Наконец, в 2006 г. были опубликованы результаты второго этапа исследования CEDIM (G. Tarantini et al., 2006), в котором на достаточно большой выборке пациентов с ОИМ изучалось влияние L-карнитина на выживаемость и риск развития СН. В рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование включили 2330 пациентов, которых в первые 12 ч ОИМ распределяли в группы L-карнитина (9 г в сутки продолжительными внутривенными инфузиями в первые 5 дней, затем по 4 г в сутки перорально

еще 6 мес) или плацебо. Комбинированная первичная конечная точка включала смерть или развитие СН в течение 6 мес. Вторичный критерий эффективности — смертность в первые 5 дней. В результате не было получено статистически достоверных различий между группами по частоте наступления первичной конечной точки (9,2% в группе L-карнитина и 10,5% в группе плацебо; $p=0,27$). Однако 5-дневная летальность была достоверно меньшей на 39% в группе L-карнитина: относительный риск (ОР) 0,61; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37-0,98 ($p=0,041$). Кроме того, среди пациентов, получавших L-карнитин, отмечалась на 12% меньшая смертность за 6 мес наблюдения, хотя различия между группами не достигли уровня статистической значимости ($p=0,48$). Частота развития побочных эффектов была сопоставимой между группами. Это крупное исследование демонстрирует, что лечение L-карнитином после ОИМ уменьшает раннюю смертность, но не влияет на смертность в течение следующих 6 мес.

Роль L-карнитина во вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий после перенесенного ОИМ

В 2013 г. был опубликован мета-анализ контролируемых исследований (J.J. DiNicolantonio, C.J. Lavie, H. Fares et al., 2013), в котором изучалось влияние терапии L-карнитином на заболеваемость и смертность постинфарктных пациентов. В него включили 13 исследований с общим числом участников 3629. Группы L-карнитина сравнивали с группами плацебо или контроля по показателям смертности, частоте желудочковых аритмий, приступов стенокардии, случаев развития СН и повторных инфарктов.

Установлено, что в результате терапии L-карнитином:

- на 27% снижалась смертность от всех причин (ОР 0,78; 95% ДИ 0,60-1,00; $p=0,05$);
- на 65% снижалась частота развития желудочковых аритмий (ОР 0,35; 95% ДИ 0,21-0,58; $p<0,0001$);
- на 40% снижалась частота приступов стенокардии (ОР 0,60; 95% ДИ 0,50-0,72; $p<0,00001$).

Различия между группами L-карнитина и контроля по частоте случаев развития СН не достигли уровня статистической достоверности (ОР 0,85; 95% ДИ 0,67-1,09; $p=0,21$), так же, как и различия по частоте развития повторных инфарктов (ОР 0,78; 95% ДИ 0,41-1,48; $p=0,45$). Однако авторы отмечают тенденцию к меньшей частоте данных осложнений у пациентов, которых лечили L-карнитином. Более того, в упомянутом выше исследовании Kobulia и соавт. на терапии L-карнитином наблюдалось на 43,5% меньше случаев СН и на 15% меньше повторных ОИМ и смертей. К сожалению, абсолютное количество случаев СН и ОИМ неизвестно, поэтому данные этого исследования не были включены в метаанализ. Но если бы эти данные были доступными, то возможно, что различия по частоте указанных исходов достигли бы уровня достоверности в метаанализе.

Дозирование L-карнитина

По данным клинических исследований, минимальная эффективная доза L-карнитина составляет 2 г в сутки, а оптимальная — от 6 до 9 г в сутки. Внутривенный путь введения в первые 5 дней после ОИМ предпочтительнее перорального, так как позволяет быстро создать высокую концентрацию L-карнитина, необходимую для реализации его антиишемических эффектов.

Безопасность и переносимость

В клинических исследованиях, которые проводились с середины 1980-х гг., пациенты хорошо переносили терапию L-карнитином. За долгую историю применения не наблюдалось серьезных побочных эффектов, что не удивительно, ведь L-карнитин является эндогенным метаболитическим субстратом, всегда присутствующим в организме человека в тех или иных количествах. В результате неполного всасывания из пероральных лекарственных форм (C.J. Rebouche, 2004) L-карнитин иногда вызывал легкие желудочно-кишечные расстройства (диарею, диспепсию), что подтверждает рациональность парентерального введения препарата, по крайней мере, в первые дни после ОИМ, как и практиковалось в большинстве исследований.

Заключение и выводы

Доказательства терапевтических эффектов L-карнитина при ОИМ получены в клинических исследованиях с разными сроками наблюдения (от нескольких дней до года), размерами выборки (от 20 до нескольких тысяч пациентов) и конечными точками (маркеры повреждения миокарда, ЭКГ-критерии, частота развития осложнений и выживаемость). Несмотря на разнородность доказательной базы, метаанализ подтвердил, что применение L-карнитина при ОИМ может ограничивать размеры инфаркта (в том числе после реваскуляризации), снижать риск жизнеугрожающих желудочковых аритмий, противодействовать дилатации ЛЖ и даже улучшать показатель выживаемости больных. Также

в группах L-карнитина наблюдалась тенденция к меньшей частоте развития СН и повторных инфарктов.

Резюме. Эффекты L-карнитина при лечении пациентов с ОИМ:

- снижает риск развития желудочковых аритмий;
- уменьшает размеры инфаркта;
- противостоит окислительному стрессу;
- замедляет процессы ремоделирования желудочков;
- снижает частоту приступов стенокардии;
- снижает риск повторных сосудистых событий;
- уменьшает смертность.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

[illegible]