

Н. А. Івчина<sup>1</sup>, К. Г. Карапетян<sup>1</sup>, О. К. Ярош<sup>2</sup>

## L-карнітин і його властивості у відновлювальний період після інфаркту міокарда

<sup>1</sup>Державний заклад «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро<sup>2</sup>Державна установа «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України», м. Київ

**Ключові слова:** L-карнітин, інфаркт міокарда, відновлювальний період

Інфаркт міокарда (ІМ) – крайній ступінь ішемічної хвороби, що виникає внаслідок абсолютної або відносної недостатності кровопостачання та характеризується розвитком ішемічного некрозу ділянки міокарда. Цей стан потребує тривалого періоду відновлення враженої ділянки серця та реабілітації всього організму. Із огляду на значне розповсюдження ІМ, високі показники інвалідизації та смертності пацієнтів це захворювання та його лікування становлять серйозну медико-соціальну проблему.

У 2015 році в усьому світі сталося близько 15,9 млн ІМ [1]. В Україні кожен рік реєструється біля 40 тис. випадків ІМ, а понад 9 млн дорослого населення страждають від різного ступеня ішемічної хвороби. В Асоціації кардіологів України вказують на високу смертність від гострого інфаркту міокарда (ГІМ): гине майже третина всіх українських пацієнтів з інфарктом, і це значно вище, ніж показники смертності за кордоном (близько 5 %). ГІМ залишається провідною причиною смерті в усьому світі незважаючи на те, що терапевтичні стратегії його лікування значно розвинулися протягом останніх десятиліть, неприпустимо високими вважають темпи повторного інфаркту та смертність від нього [2]. Тому дослідження альтернативних терапевтичних стратегій є надзвичайно важли-

вими, й однією з них є корекція, вирівнювання метаболічних порушень, що виникають за ГІМ, шляхом додаткового до базової терапії призначення інших засобів, одним з яких на думку авторів може стати L-карнітин.

*Мета дослідження* – аналіз та узагальнення даних літератури щодо властивостей L-карнітину та можливості його застосування у відновлюваний період після ІМ.

Молекула L-карнітину була відкрита 115 років тому назад (у 1905 р.) двома вченими, професорами Р. П. Крїмбергом і В. С. Гулевичем. Учені-хіміки виділили його з м'ясного екстракту, початково позначивши як вітамін  $V_T$  [3]. Поза межами організму він був уперше синтезований 1960 року, а в 1962 році – визначена роль карнітину як переносника довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії через їхню внутрішню, дуже селективну мембрану. В організмі людини й тварин L-карнітин синтезується переважно в печінці та нирках, звідки в готовому вигляді транспортується до інших органів і тканин. У синтезі L-карнітину, як вважають, беруть участь вітаміни С,  $V_3$ ,  $V_6$ ,  $V_9$ ,  $V_{12}$  та іони заліза, а також амінокислоти лізин і метіонін та низка ферментів [4].

Натепер відомо, що L-карнітин – вітаміноподібна речовина або амінокислота, споріднена з вітамінами групи В (карнітин також називають вітаміном  $V_T$  та  $V_{11}$ ), і він відіграє важливу роль в енергетичному обміні міокарда: переносить вільні жирні кислоти всередину

мітохондрій і, тим самим, підвищує доступність найкращого субстрату для окисного метаболізму в серці [5].

Потенційний механізм, що лежить в основі позитивної дії L-карнітину за серцевої патології, швидше за все, є багатofакторним і може бути частково пов'язаний зі здатністю цієї речовини покращувати енергетичний метаболізм у мітохондріях кардіоміоцитів за рахунок посилення транспорту довголанцюгових жирних кислот з цитозолу в мітохондріальний матрикс, де відбувається β-окиснення й видалення токсичних недоокиснених залишків жирних кислот (ЖК). За рахунок зниження концентрації довголанцюгових ЖК, кількість яких підвищуються за ішемії, відбувається відновлення в міокарді нормального рівня L-карнітину. Більше того, він позитивно діє на ремоделювання лівого шлуночка, сприяючи значному зменшенню його об'єму після ГІМ [5, 6].

L-карнітин також сприяє зниженню частоти шлуночкових аритмій після ГІМ, що може частково пояснювати зазначене в дослідженні P. Rizzon і співавт. (1989 р.) зниження смертності на 39 % у перші 5 днів у разі застосування препарату з даним активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) – 27 проти 44 випадків [7]. Цитовані результати показують, що L-карнітин може знижувати смертність від багатьох причин, а також частоту виникнення шлуночкових аритмій і розвитку стенокардії в пацієнтів з ГІМ. Виявлено також, що він може сприяти зниженню рівня тригліцеридів, загального холестеролу й холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

Певну роль у механізмі кардіопротекторної дії L-карнітину може мати його вплив на апелін (нещодавно виявлений адипоцитокін, який є важливим регулятором роботи серцевих м'язів) та експресію в серцевих м'язах рецепторів апеліну (Arj), пов'язаних з G-білком [8, 9]. На таку можливість вказують опосередковані свідчення щодо здатності апеліну посилювати окиснення глюкози, одночасно зменшуючи підвищення рівня жирного ацил-коензиму А, який здатен погіршувати ефек-

тивність функціонування мітохондрій і сприяти розвитку окиснювального стресу [10].

Враховуючи інформацію щодо участі системи apelin/Arj у численних фізіологічних функціях, таких як ангіогенез, гомеостаз рідини та регуляція енергетичного обміну, є підстави передбачати, що рецептор Arj й система апелін/Arj може стати новою терапевтичною цілью фармакологічного втручання за лікування багатьох патологій, зокрема, задля відновлення серцево-судинної системи (ССС) після перенесеного пацієнтом ГІМ і його ускладнень.

Ще однією з можливостей L-карнітину підсилити й прискорити відновлювальний ефект некротизованої ділянки серця може бути його вплив на триметиламін N-оксид (ТМАО). Це невелика органічна сполука, концентрація якої в крові збільшується після введення в їжу L-карнітину та фосфатидилхоліну [11, 12]. Недавні клінічні дослідження показують позитивну кореляцію між підвищеним рівнем ТМАО у плазмі та ризиком виникнення основних несприятливих серцево-судинних подій, визначених як смерть, ІМ та інсульт. У цитованій статті M. Ufnal і співавт. (2015 р.) розглянули добре встановлені хімічні та біологічні властивості ТМАО, його дієтичних джерел, а також проаналізували дослідження, що пропонують можливу участь ТМАО в етіології серцево-судинних та інших захворювань, таких як серцева й ниркова недостатність, діабет та ін. [12].

Припускають можливий внесок ТМАО в етіологію серцево-судинних захворювань шляхом впливу на ліпідний і гормональний гомеостаз [12].

ТМАО є біологічно активною молекулою й передбачуваним промочером хронічних захворювань, включаючи атеросклероз у людини. Кишкові бактерії-господарі виробляють його попередника триметиламін (ТМА) зі сполук, що містять карнітин, холін або ацил-холін. Більша частина виробленого ТМА пасивно всмоктується в портальну циркуляцію, а печінково-залежні від флавіну монооксигенази (ФМО) ефективно окиснюють ТМА до ТМАО.

ТМАО утворюється в організмі людини з ТМА, який, у свою чергу, є результатом переробки карнітину, холіну, бетаїну й лецитину кишковим мікробіомом, вважають S. H. Zeisel і M. Warriar (2017 р.) [13]. ТМАО всмоктується стінками кишечника, поступає в кров і переробляється в триметиламінооксид у печінці. Доведено, що прийом антибіотиків, які здатні пригнічувати кишкову мікрофлору, призводить до зниження рівня й ТМАО. ТМА розглядається також як фактор розвитку атеросклерозу, інших серцево-судинних захворювань, а також інсульту. Точний механізм впливу ТМАО на здоров'я залишається не зовсім зрозумілим, але його рівень у крові й плазмі вважається важливим маркером для визначення ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

В ішемічній ділянці міокарда накопичуються продукти обміну речовин внаслідок порушення коронарного кровотоку, що перешкоджає адекватній елімінації метаболітів з переваскулярного простору та зниженню окисного метаболізму, особливо після серцевої катастрофи [12]. Найважливішими біохімічними порушеннями в ішемічній ділянці є зниження вмісту енергетично багатих фосфатів (АТФ і фосфокреатину) та посилення внутрішньоклітинного ацидозу, який сприяє швидкому погіршенню, а згодом і втраті скоротливої функції серця. У цитованій вище публікації коротко обговорюються зміни вуглеводного та ліпідного обміну, які беруть участь у цих порушеннях.

В умовах кисневого обмеження синхронізм між цитозольною та мітохондріальною фазами вуглеводного обміну порушується й запобігається  $\beta$ -окисненням жирних довголанцюгових кислот [12]. Утворюється менше АТФ і більше лактату, а ЖК накопичуються разом з продуктами їхньої активації, зокрема, ацил-КоА. За ішемії, яка розвинулась у міокарді, кількість вільного карнітину також зменшується, а карнітинозалежні функції (передача ацилу через мітохондріальну мембрану й стимуляція дегідрогенази  $\alpha$ -кетоглутарату) знижуються. Значен-

ня змінених залежних від карнітину функцій розглядається разом з можливими (продемонстрованими та передбачуваними) метаболічними ефектами введення карнітину при серцевій ішемії.

Як результати експериментальних досліджень, так і спостереження на людях свідчать про сильну позитивну кореляцію між підвищеними концентраціями ТМАО у плазмі та несприятливими серцево-судинними подіями, такими як ІМ, інсульт і смерть. Однак чіткий механістичний зв'язок між ТМАО та такими захворюваннями ще повністю не підтверджений. Тому обговорюється, чи є підвищені концентрації ТМАО причиною або наслідком цих захворювань.

Про важливу роль ТМАО в етіології серцево-судинних захворювань та відновлення серця за допомогою карнітину свідчать декілька наступних публікацій, як давніх, так і більш сучасних [12–15]. В одній з ранніх (R. B. Singh et al., 1996 р.) у рандомізованому, подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні вивчали ефекти введення перорального L-карнітину (2 г на добу) протягом 28 днів, порівнюючи результати лікування 51 (група L-карнітину) і 50 (група плацебо) пацієнтів з підозрою на ГІМ. Було оцінено ступінь серцевих захворювань, активність маркерних ферментів та пероксидів ліпідів у тканині міокарда, й обидві групи показали збільшення активності маркерних ферментів і пероксидів ліпідів [14].

Наприкінці 28-денного періоду лікування середній розмір інфаркту, оцінений за активністю маркерних ферментів, показав значне зниження в групі з карнітином порівняно з групою, яка одержувала плацебо. Електрокардіографічна (ЕКГ) оцінка розміру інфаркту виявила, що показник зміни QRS був значно меншим у групі з L-карнітином порівняно з плацебо ( $7,4 \pm 1,2$ ) проти ( $10,7 \pm 2,0$ ), тоді як активність аспартаттрансамінази (АСТ) у сироватці крові та вміст пероксидів ліпідів демонстрували значне зниження в пацієнтів, яким призначали як добавку L-карнітин.

На 6-й чи 7-й день після інфаркту реєстрували менший рівень активності лактатдегідрогенази (ЛДГ) у групі з L-карнітином порівняно з плацебо [14]. Стенокардія (17,6 проти 36,0 %), серцева недостатність III і IV класу (за показником Нью-Йоркської асоціації) плюс збільшення лівого шлуночка та загальна аритмія були значно меншими в групі з L-карнітином порівняно з пацієнтами з контрольної групи. Загальна кількість серцевих подій, включаючи серцеву смерть і нефатальний інфаркт, становила 15,6 % у хворих з призначенням L-карнітину проти 26,0 % у групі порівняння.

Автори повідомляють, що, можливо, прийом L-карнітину пацієнтами з підозрою на ГІМ може бути захисним проти некрозу ділянок серця та ускладнень протягом перших 28 днів.

Найпомітніші продукти, що накопичуються в міокарді, це НАДН,  $H^+$ , лактат, довголанцюговий ацил-КоА й довголанцюговий ацил-карнітин [16]. Ці продукти перешкоджають виробленню АТФ і функціонуванню серця. Гліколітична продукція АТФ гальмується за рахунок накопичення НАДН,  $H^+$  та лактату. Функція мітохондріальної та плазматичної мембран може бути змінена ациловими ефірами КоА та карнітином. Мітохондріальні мембрани структурно спотворюються й фрагментуються, а ліпидовмісні аморфні щільності з'являються в матриці. Структурні зміни мітохондрій частіше трапляються в серцях, які отримують високі концентрації ЖК і корелюють з високим рівнем у тканинах ацильних ефірів КоА та карнітину. За умов *in vitro* додавання ацил-карнітину до мітохондрій, виділених від нормальних сердець, призводить до появи нодулозних крист і фрагментації мітохондріальної мембрани.

Довгі ланцюги вільних ЖК, які в добре оксигенованих серцях є кращим метаболічним енергетичним ресурсом, згубно впливають на роботу серця в ішемічних умовах, вважали D. Feuvray і Y. Leblond ще в 1984 році [17]. Під час ішемії в клітинах міокарда можуть накопичуватися продукти метаболізму, серед яких є довголанцюгові ацилові

ефіри КоА та карнітин. Присутність екзогенних жирних кислот під час ішемічної перфузії призводить до підвищення рівня тканинного ацилкарнітину.

Серце пацієнтів з діабетом має більш високий рівень довголанцюгового ацил-КоА й ацил-карнітину. Крім того, збільшення цих довголанцюгових ацилових ефірів під час ішемії більше, ніж у нормальних серцях. Підвищення вмісту ацилкарнітину в тканинах ішемічного серця корелює з появою аморфної щільності в мітохондріях та зі структурною перебудовою внутрішньої мембрани мітохондрій. Саме накопичення проміжних речовин метаболізму ЖК, ймовірно, за уявленням авторів, сприяє пошкодженню клітин під час ішемії.

В умовах експерименту було також виявлено, що 3-(2,2,2-триметилгідрозин) пропіонат (ТГФ), який є структурним аналогом  $\gamma$ -бутиробетайну за пероального введення в дозах 50 і 150 мг/кг протягом 10 днів запобігав індукованому ізопротеренолом (модель ГІМ) підвищенню активності печінкової ізоформи лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові щурів і в дозі 150 мг/кг перешкоджав підвищенню активності креатинфосфокінази (КФК) [18]. На фоні курсового введення ТГФ (мідронат або мельдонію – попередника карнітину) ізопротеренол не міг викликати накопичення в міокарді ацилкарнітину. У цьому випадку відмічено дозозалежне зниження концентрації вільного карнітину та накопичення жирних кислот у міокарді. Кардіопротекторний ефект ТГФ проявився в запобіганні зниженню концентрації АТФ та АДФ, накопиченню АМФ та зменшенню енергетичного заряду під впливом ізопротеренолу. Здатність ТГФ знижувати внутрішньоклітинну концентрацію вільного карнітину та пригнічувати в результаті залежне від нього окиснення вільних ЖК може лежати в основі антиішемічного ефекту ТГФ.

Вплив карнітину та ТГФ вивчали також у щурів з експериментальним ІМ, викликаним оклюзією лівої нисхідної гілки коронарної артерії [19]. Після одного дня в групі серед нелікованих

тварин відносна летальність становила  $(40,3 \pm 10,5) \%$ , розмір зони інфаркту склав  $(29,8 \pm 2,0) \%$ . Карнітин і ТГФ знижували в середньому вдвічі вміст лактату в міокарді. ТГФ попередив зниження рівня АТФ та АМФ на 35 і 37 % відповідно та зменшив пул нуклеотидів аденіну на 30 %, у цьому випадку карнітин виявився малоефективним. Припускається, що інгібування  $\gamma$ -окиснення ЖК ТГФ енергетично вигідніше для міокарда під час регіональної ішемії, ніж замісна терапія карнітином.

Вплив L-карнітину порівняно з плацебо або контролем на захворюваність та смертність в умовах ГІМ вивчали J. J. DiNicolantonio та співавт. (2013 р.) у клініці Мауо (США). Вони провели систематичний огляд та мета-аналіз 13 контрольованих досліджень ( $N = 3629$ ) для визначення впливу L-карнітину порівняно з плацебо або контролем на смертність, шлуночкову аритмію (ША), стенокардію, серцеву недостатність та реінфаркт [20]. Автори на основі одержаних результатів зробили висновок, що порівняно з плацебо або контролем L-карнітин асоціюється зі зниженням смертності за всіма причинами на 27 %, зменшенням вентрикулярної аритмії на 65 % та усуненням ангінальних симптомів на 40 % у пацієнтів, які перенесли ГІМ. Автори зазначають, що подальше дослідження з великими рандомізованими контрольованими випробуваннями цієї недорогої й безпечної терапії в сучасну епоху є гарантованим.

Можливо, за уявленням В. Martina і співавт. (1992 р.) у деяких ранніх публікаціях, карнітин як четвертинний амін (3-гідрокси-4-N-триметиламіномасляна кислота) відіграє значну роль у фізіологічному транспорті жирів та обміні речовин, що здатні виробляти й постачати енергію клітинам міокарда [21]. Постулюється, що у високих дозах він викликає антиаритмічну дію, й це було доведено також клінічно. Автори цитованої публікації вивчали 20 пацієнтів з ГІМ через 4–12 год після появи болю. Пацієнти отримували лікування 5 г L-карнітину ( $n = 12$ ) або плацебо ( $n = 8$ ). Досліджувані

групи були схожі за віком, статтю, локалізацією інфаркту та звичайною антиаритмічною терапією.

Одержані результати показали, що 24-год дослідження ЕКГ за Холтером, яке проводили на 1, 2 і 7 день, не показав суттєвої різниці між двома групами. На другий день після ГІМ тільки 4 із 12 пацієнтів, яких лікували карнітином, виявили високий ступінь зниження аритмії, порівняно з 7 із 8 пацієнтів у групі плацебо. Карнітин добре переносився, й ефективність, продемонстрована на 2-й день після ГІМ, тим не менш, повинна трактуватися обережно.

У дослідженні В. J. Lee та співавт. (2014 р.) визначено вплив L-карнітину в дозі 1000 мг/добу на маркери окисного стресу та активність антиоксидантних ферментів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) [22]. У дослідженнях авторів брали участь 47 пацієнтів, в яких за допомогою катетеризації серця був визначений рівень стенозу однієї з головних коронарних артерій (СГКА). Додавання L-карнітину в дозі 1000 мг/добу було пов'язано зі значним зниженням окисного стресу та збільшенням активності антиоксидантних ферментів у пацієнтів зі СГКА, тому хворі, які мають стеноз, можуть отримати користь від використання препарату, вважають дослідники, для підвищення антиокиснювальної здатності.

Досліджували також тривалий прийом L-карнітину, який не викликав негативних наслідків за результатами аналізу численних показників крові здорових пацієнтів-жінок похилого віку в експертних спостереженнях J. J. Samulak і співавт. (2019 р.) [23]. В іншій публікації J. J. Samulak і співавт. (2019 р.) було показано, що L-карнітин може метаболізуватися до ТМАО, молекули, яка сприяє атерогенезу, завдяки його взаємодії з макрофагами та ліпідним обміном [24]. Автори показали, що пероральні добавки L-карнітину значно підвищують концентрацію ТМАО в плазмі крові, але не змінюють ліпідний профіль чи інші маркери несприятливих серцево-судинних подій у здорових жінок, які отримували L-карнітин протягом 24 тижнів.

За їх висновком додавання L-карнітину не сприяє зміні вибраних сироваткових біомаркерів атеросклерозу: загального холестеролу, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ЛПНЩ та тригліцеридів (ТГ).

Додавання L-карнітину підвищувало кількість карнітину плазми натще в середині дослідження, й він залишався вищим до кінця періоду прийому препарату. Крім того, він викликав 10-разове зростання концентрації ТМАО у плазмі крові, але не впливав на сироватковий С-реактивний білок, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , L-селектин, P-селектин, вміст молекул адгезії судинної клітини-1 і маркерів ліпідного профілю.

Пероральний прийом L-карнітину стає поширеною терапевтичною методикою в разі мітохондріальних розладів, незважаючи на ще обмежені докази його ефективності [25].

Мета-аналіз досліджень щодо впливу добавки L-карнітину на серцево-судинну систему (ССС) виявив зменшення стенокардії на 40 % ( $P < 0,00001$ ) [20]. Порівняно з плацебо або контролем було зареєстровано, що L-карнітин асоціюється з дуже значним, на 65 %, зниженням шлуночкової аритмії ( $P < 0,0001$ ). Спостерігалось також збільшення серцевого викиду після внутрішньовенного введення L-карнітину в нормотензивних хворих на ішемічну хворобу [26].

Інше дослідження показало, що добавка L-карнітину збільшувала фракцію викиду лівого шлуночка в досліджуваних осіб. Середній відсоток збільшення фракції викиду в групі з L-карнітином склав ( $12,5 \pm 8,3$ ) % ( $P < 0,01$ ), тоді як у контрольних пацієнтів без нього збільшення фракції викиду спостерігалось тільки на ( $6,1 \pm 4,3$ ) % ( $P < 0,01$ ) [27]. Крім того, показано, що добавка L-карнітину знижує ремоделювання лівого шлуночка в хворих після перенесеного ІМ [28].

В іншому дослідженні показано, що добавка L-карнітину збільшувала фракцію викиду лівого шлуночка в досліджуваних осіб на 4,3 % ( $P < 0,01$ ), тоді як у контрольній групі спостерігалось збільшення фракції вики-

ду лише на 2,3 % ( $P < 0,01$ ) [29]. Автори дійшли висновку, що у відповідь на посилене вироблення вільних радикалів збільшувалась активність супероксиддисмутази в пацієнтів, які отримували L-карнітин, і лікування ним у поєднанні з іншою традиційною фармакологічною терапією може мати адитивний ефект для поліпшення функції лівого шлуночка за ішемічної кардіоміопатії. Крім того, спостерігалось значне підвищення об'єму удару, серцевого викиду та зниження рівня сироваткового вмісту різних фракцій показників запалення. Однак автори не відмічають суттєвих відмінностей у показниках загальної смертності, 6-хв ходьби та побічних явищ між групою пацієнтів з L-карнітином та з контрольної групи.

Крім іншого, показано, що добавка L-карнітину знижує накопичення ЖК, й під час ішемії міокарда відбувається зменшення швидкості  $\gamma$ -окиснення, яке було висунуто як причину шлуночкової аритмії. Це дослідження було проведене, щоб визначитися, чи вводити високі дози L-карнітину внутрішньовенно пацієнтам з ГІМ, й чи він може посилити екскрецію ацилкарнітину з сечею та зменшити ранні шлуночкові аритмії в хворих на ІМ [30]. Вважається, що він, як фізіологічна сполука, виконує важливу роль у виробництві енергії для міокарда на мітохондріальному рівні. Позбавлення міокарда карнітину відбувається під час ішемії, ГІМ і серцевої недостатності. Клінічні дослідження показали, що екзогенне введення карнітину під час цих подій сприятливо впливало на функції серця.

Значне послаблення розширення лівого шлуночка в перший рік після ГІМ спостерігається в пацієнтів, які отримували L-карнітин, порівняно з пацієнтами, які отримували замість L-карнітину плацебо. Відсоткове збільшення як кінцевих діастолічних, так і кінцево-систолічних об'ємів від прийому до 3-, 6- і 12-міс. оцінювання значно зменшилось у групі з L-карнітином. Не спостерігалось суттєвих відмінностей у фракції викиду лівого шлуночка з плином часу в обох

групах. Комбінована частота смерті та застійної серцевої недостатності після виписки становила 14 (6,0 %) у групі лікування L-карнітином проти 23 (9,6 %) у групі з плацебо замість L-карнітину. Частота ішемічних подій під час спостереження була однаковою для обох груп пацієнтів.

Автори зробили висновок, що лікування L-карнітином, розпочате на початку періоду відновлення після ГІМ й тривало протягом 12 міс., може послабити дилатацію лівого шлуночка протягом першого року після ГІМ, що призведе до менших обсягів його порушень через 3, 6 і 12 міс. після виникнення інфаркту.

Проте існують і публікуються дослідження, результати яких підтверджують, що короточасне введення L-карнітину не викликає суттєвих змін серцевої діяльності. Зокрема, було продемонстровано, що він не надавав суттєвого, достовірного захисту, оціненого за показниками серцевої діяльності, за умов ішемічної реперфузійної травми та після неї [31]. У цьому дослідженні було оцінено ефекти прийому L-карнітину на серцеві біомаркери після хірургічного шунтування коронарної артерії (ШКА). Зі 134 пацієнтів, які перенесли хірургічне ШКА без ішемії міокарда або попереднього лікування L-карнітином в анамнезі, 67 були віднесені до групи з L-карнітином (n = 67). У перед- і післяопераційний період протягом 2 днів введення L-карнітину в дозі 3000 мг/добу порівняно з показниками контрольної групи (n = 67), виявило, що пацієнти з введенням L-карнітину мали нижчі рівні вимірюваних незадовільних показників порівняно з контрольною групою, але різниця виявилася не достовірною.

Хоча застосування L-карнітину за умов ГІМ обговорюється вже досить тривалий час, багато питань щодо ефективності, механізму дії та безпечності цієї субстанції залишаються остаточно не визначеними, деякі з цих досліджень

включали невелику кількість пацієнтів, не всі вони мали чітко визначені кінцеві точки, розрізнялись за дозуванням, шляхом введення тощо. Це вказує на необхідність проведення великого дослідження ефективності L-карнітину в сучасних умовах. Але більшість публікацій свідчить про ефективність цієї субстанції за умов серцево-судинної патології, зокрема, ІМ.

## Висновок

Таким чином, L-карнітин є важливим фізіологічним і метаболічним кофактором, який відіграє важливу роль в енергетичному обміні міокарда: переносить вільні ЖЖК всередину мітохондрій і, тим самим, підвищує доступність найкращого субстрату для окисного метаболізму в серці, та як доводять численні публікації, забезпечує безліч переваг у разі застосуванні після ГІМ. Показано, що L-карнітин зменшує розмір інфаркту, попереджує шлуночкову аритмію та розширення серця й частоту серцевої недостатності, а також, за деякими спостереженнями, здатен навіть покращувати загальну виживаність в експерименті та клініці.

Аналіз переважної більшості приведених нами публікацій засвідчили, що L-карнітином можна значно пришвидшити реабілітацію хворих, які з різних причин (пізніше встановлення діагнозу, дальність швидкої спеціалізованої допомоги, відсутність транспорту та інше) не використали перші години для проведення тромболітичної терапії й стентування коронарних артерій та вимушені після ГІМ проходити повний курс реабілітації, і можливо краще це робити за допомогою терапії з додаванням L-карнітину.

Введений ззовні L-карнітин у реабілітаційний період після ГІМ може бути корисним як додатковий резерв постачання «енергетичних» молекул для прискорення регенерації некротичної ділянки й може використовуватись для пришвидшеної реабілітації хворих.

1. Vos T. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries. 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. GBD 2015 Disease Injury Incidence Prevalence Collaborators (October 2016). *Lancet*. 2016. V. 388 (10053). P. 1545–1602.

2. L-carnitine for the treatment of acute myocardial infarction. J. J. DiNicolantonio, A. K. Niazi, M. F. McCarty et al. *Rev Cardiovasc Med*. 2014. V. 15 (1). P. 52–62. MID:24762466.
3. Gulewitsch W. I., Krimberg R. Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln. II. Mitteilung. Ueber das Karnitin. *Ztschr. physiol. Chem.* 1905. V. 45. P. 326–330. URL: <https://www.uf.ua/uploads/2015/12>.
4. Harmeyer J. The physiological role of L-carnitine. *Lohmann Information*. 2002. V. 27. P. 1–8.
5. L-карнітин: властивості, препарати, медичне застосування. Л. В. Яковлева, О. М. Безчаснюк, О. В. Улесов та ін. *Укр. журн. клін. та лаб. мед.* 2011. Т. 6, № 2. С. 17–24. URL: [www.irbis-nbuv.gov.ua/irbis\\_nbuv/cgiirbis\\_64](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/irbis_nbuv/cgiirbis_64).
6. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. R. Ferrari, E. Merli, G. Cicchitelli et al. *An NY Acad Sci*. 2004. V. 1033. P. 79–91. <https://doi.org/10.1196/annals.1320.007>. PMID:15591005.
7. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. P. Rizzon, G. Biasco, M. Di Biase et al. *Eur Heart J*. 1989. V. 10 (6). P. 502–508. PMID:2668006. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059519>.
8. Effect of L-Carnitine Supplementation on Apelin and Apelin Receptor (Apj) Expression in Cardiac Muscle of Obese Diabetic Rats. K. N. Ranjbar, S. Nazifi, M. R. Tabandeh, L. M. Ansari. *Cell J*. 2018. V.20(3).P.427–434. <https://doi.org/10.22074/cellj.2018.5408>. PMID:29845798. PMID:PMC6005003.
9. Apelin/APJ system as a therapeutic target in diabetes and its complications. H. Hu, L. He, L. Li, L. Chen. *Mol Genet Metab*. 2016. V. S 119 (1–2). P. 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.07.012>. PMID:27650065.
10. Apelin: A potential novel serum biomarker for early detection of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. M. Demirpence, H. Yilmaz, A. Colak et al. *North Clin Istanb*. 2018. V. 6 (2). P. 151–155. <https://doi.org/10.14744/nci.2018.62134>. PMID:31297482. PMID:PMC6593907.
11. Neely J. R., Feuvray D. Metabolic products and myocardial ischemia. *Am J Pathol*. 1981. V. 102 (2). P. 282–291. PMID: 7008624. PMID:PMC1903670.
12. Ufnal M., Zadlo A., Ostaszewski R. TMAO: A small molecule of great expectations. *Nutrition*. 2015. V. 31 (11–12). P. 1317–1323. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.05.006>. PMID:26283574.
13. Zeisel S. H., Warriar M. Trimethylamine N-Oxide, the Microbiome, and Heart and Kidney Disease. *Annu Rev Nutr*. 2017. V. 37. P. 157–181. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064732>. PMID:28715991.
14. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of L-carnitine in suspected acute myocardial infarction. R. B. Singh, M. A. Niaz, P. Agarwal et al. *Postgrad Med J*. 1996. V. 72 (843). P. 45–50. <https://doi.org/10.1136/pgmj.72.843.45>. PMID:8746285. PMID:PMC2398308.
15. Shang R., Sun Z., Li H. Effective dosing of L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014. V. 14. P. e88. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-88>. PMID:25044037. PMID: PMC4223629.
16. Siliprandi N., Di Lisa F., Toninello A. Biochemical derangements in ischemic myocardium: the role of carnitine. *J. Ital. Cardiol*. 1984. V. 14 (10). P. 804–808. PMID:6240423.
17. Feuvray D., Leblond Y. Metabolism of long chain fatty acids in the normal and pathologic heart: effects of ischemia. *Diabete Metab*. 1984. V. 10 (5). P. 316–323. PMID:6397367.
18. Biochemical characteristics of the anti-ischemic action of the new structural analog of gamma-butyrobetaine 3-(2,2,2-trimethylhydrazine)propionate. B. Z. Simkhovich, D. V. Meirena, Kh. B. Khagi et al. *Farmakol Toksikol*. 1987. V. 50 (2). P. 100–104. PMID:3582624.
19. Ratunova T. M., Bauman V. R., Kalvin'sh I. I. The cardioprotective action of carnitine and its structural analog 3-(2,2,2-trimethylhydrazine)propionate on cardiac energy metabolism in experimental occlusion of the coronary artery in rats. *Farmakol Toksikol*. 1989. V. 52 (5). P. 24–27. PMID: 2599072.
20. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. J. J. DiNicolantonio, C. J. Lavie, H. Fares et al. *Mayo Clin Proc*. 2013. V. 88 (6). P. 544–551. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.02.007>. MID:23597877.
21. Anti-arrhythmia treatment using L-carnitine in acute infarct. B. Martina, M. Zuber, P. Weiss et al. *Schweiz Med Wochenschr*. 1992. V. 122 (37). P. 1352–5. PMID:1384117.
22. Effects of L-carnitine supplementation on oxidative stress and antioxidant enzymes activities in patients with coronary artery disease: a randomized, placebo-controlled trial. B. J. Lee, J. S. Lin, Y. C. Lin, P. T. Lin. *Nutr J*. 2014. V. 13. P. e79. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-79>. PMID:25092108. PMID:PMC4125592.
23. Plasma Trimethylamine-N-oxide following Cessation of L-carnitine Supplementation in Healthy Aged Women. J. J. Samulak, A. K. Sawicka, E. Samborowska, R. A. Olek. *Nutrients*. 2019. V. 11 (6). P. E1322. <https://doi.org/10.3390/nu11061322>. PMID:31200429. PMID:PMC6627560.
24. L-Carnitine Supplementation Increases Trimethylamine-N-Oxide but not Markers of Atherosclerosis in Healthy Aged Women. J. J. Samulak, A. K. Sawicka, D. Hartman et al. *Ann Nutr Metab*. 2019. V. 74 (1). P. 11–17. <https://doi.org/10.1159/000495037>. PMID: 30485835.

25. Marked elevation in plasma trimethylamine-N-oxide (TMAO) in patients with mitochondrial disorders treated with oral L-carnitine. H. D. Vallance, A. Koochin, J. Branov et al. *Mol Genet Metab.* 2018. V. 15. P. 130–133. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.04.005>. PMID:30023305. PMCID:PMC6047224.
26. Acute improvement of cardiac function with intravenous L-propionylcarnitine in humans. G. L. Bartels, W. J. Remme, M. Pillay et al. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992. V. 20. P. 157–164. PMID:1383625.
27. The effects of L-carnitine treatment on left ventricular function and erythrocyte superoxide dismutase activity in patients with ischemic cardiomyopathy. A. Gürlek, E. Tutar, E. Akçil et al. *Eur J Heart Fail.* 2000. V. 2. P. 189–193. [https://doi.org/10.1016/s1388-9842\(00\)00064-7](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(00)00064-7). PMID:10856733.
28. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial. S. Iliceto, D. Scutrinio, P. Bruzzi et al. *J Am Coll Cardiol.* 1995. V. 26 (2). P. 380–387. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)80010-e](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)80010-e). PMID: 7608438.
29. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. X. Song, H. Qu, Z. Yang et al. *Biomed Res Int.* 2017. V. 2017. P. e 6274854. <https://doi.org/10.1155/2017/6274854>. PMID: 28497060. PMCID:PMC5406747.
30. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. P. Rizzon, G. Biasco, M. Di Biase et al. *Eur Heart J.* 1989. V. 10 (6). P. 502–508. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059519>. PMID:2668006.
31. Potential Effect of L-Carnitine on the Prevention of Myocardial Injury after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. F. Dastan, A. H. Talasaz, M. Mojtahedzadeh et al. *J Tehran Heart Cent.* 2015. V. 10 (2). P. 74–79. PMID:26110005. PMCID:PMC4477090.

**Н. А. Івчина, К. Г. Карапетян, О. К. Ярош**

### **L-карнітин і його властивості у відновлювальний період після інфаркту міокарда**

Інфаркт міокарда займає в Україні, як і в усьому світі, провідне місце за захворюваністю, і додаткові методи його профілактики та реабілітації після нього займають важливе місце у відновленні працездатності людини. Одне з важливих місць у цьому процесі займає L-карнітин, відкритий в 1905 році, проте ще доволі рідко використовується в реабілітаційному процесі, хоча за даними публікацій здатен значно прискорити одуження.

*Мета дослідження* – аналіз та узагальнення експериментальних даних і спостережень за пацієнтами стосовно застосування й ефективності L-карнітину в період реабілітації після різних випадків погіршення функцій серцевого м'яза.

Реабілітаційний процес міокарда значно пришвидшується, і відновлення в післяопераційному періоді зі застосуванням добавки L-карнітину здатне зменшити кількість та вираженість ускладнень після гострого інфаркту міокарда (ГІМ).

Дослідники рекомендують проводити додаткові преклінічні експерименти на тваринах і рандомізовані спостереження пацієнтів з метою використання L-карнітину за умов ГІМ для пришвидшеного відновлення хворих після інфаркту міокарда й ввести його призначення в офіційні рекомендації.

*Ключові слова:* L-карнітин, інфаркт міокарда, відновлювальний період

**Н. А. Ивчина, К. Г. Карапетян, А. К. Ярош**

### **L-карнитин и его свойства в восстановительный период после инфаркта миокарда**

Инфаркт миокарда занимает в Украине, как и во всем мире, ведущее место по заболеваемости, и дополнительные методы профилактики и реабилитации после него занимают важное место в восстановлении работоспособности человека. Одно из важных мест в этом процессе занимает L-карнитин, открытый в 1905 году, однако его используют в реабилитационном процессе еще довольно редко, хотя, по данным публикаций, он способен значительно ускорить выздоровление.

*Цель исследования* – анализ и обобщение ранних экспериментальных данных и наблюдений за пациентами по применению и эффективности L-карнитина в период реабилитации после различных случаев ухудшения функций сердечной мышцы.

Реабилитационный процесс миокарда значительно ускоряется, и восстановление в послеоперационном периоде с применением добавки L-карнитина способно уменьшить количество и выраженность осложнений после острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Исследователи рекомендуют проводить дополнительные эксперименты на животных и клинические рандомизированные наблюдения пациентов с целью использования L-карнитина при ОИМ для ускоренного восстановления больных после инфаркта и ввести его назначение в официальные рекомендации.

*Ключевые слова:* L-карнитин, инфаркт миокарда, восстановительный период

---

---

**N. A. Ivchina, K. G. Karapetyan, A. K. Yarosh**

**L-carnitine and its properties in the recovery period after myocardial infarction**

Myocardial infarction occupies in Ukraine, as well as all over the world, the leading place on morbidity and additional methods of its prevention and rehabilitation after it occupy an important place in the restoration of working capacity of the person. One of the important places in this process can take L-carnitine, discovered in 1905, but it is still rarely used for the rehabilitation process, although it, according to the publications, can significantly accelerate recovery.

A review of current and previous experimental data and clinical observations on the use and efficacy of L-carnitine in rehabilitation after various cases of impaired cardiac muscle function has been the subject of an analysis. The rehabilitation process of the myocardium is significantly accelerated and recovery in the postoperative period with the use of L-carnitine supplementation can reduce the number and severity of complications after acute myocardial infarction (AMI).

Researchers recommend additional preclinical animal experiments and randomized clinical study to use of L-carnitine in AMI for accelerated recovery from myocardial infarction and to introduce it into official guidelines.

*Key words: L-carnitine, myocardial infarction, recovery period*

---

*Надійшла: 1 червня 2020 р.*

*Прийнята до друку: 31 серпня 2020 р.*

---

**Контактна особа:** Ярош О. К., ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03680. Тел.: + 38 0 44 456 42 56. Електронна пошта: yarosh44@ukr.net