

УДК

DOI:

Ханюков О.О., Смольянова О.В.

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»,
м. Дніпро, Україна

Роль карнітину в регуляції енергетичного обміну й модулюванні перебігу серцево-судинних захворювань і цукрового діабету

Резюме. Незважаючи на значні досягнення в профілактиці й лікуванні, серцево-судинні захворювання (ССЗ) і надалі залишаються лідером за поширеністю й смертністю серед усіх захворювань не тільки на території України, а й у більшості країн світу. З огляду на те, що пацієнтам із ССЗ притаманна коморбідність, для уникнення поліпрагмації дуже важливо призначати лікарські засоби, дія яких була б спрямована на спільні ланки патогенезу найбільш часто співіснуючих захворювань. Такими ланками є ішемія, порушення обміну глюкози й ліпідів. Крім того, слід зазначити, що останньою парадигмою фармакологічної індустрії є, з одного боку, розробка нових лікарських засобів, а з іншого — впровадження в клінічну практику вже існуючих препаратів, дія яких була б спрямована на різні ланки патогенезу ССЗ. Метою даного огляду було обґрунтування можливості призначення карнітину пацієнтам із ССЗ і цукровим діабетом з огляду на його біохімічний і патогенетичний вплив на перебіг цих захворювань, а також наявність експериментальних даних і результатів клінічних досліджень з оцінки ефективності й безпеки карнітину. У першій частині огляду значну увагу було приділено наявним даним літератури щодо енергетичного обміну в серцевому й скелетних м'язах, а також експериментально доведеним ролі карнітину у фізіологічних умовах і за наявності ішемії. Другу частину публікації присвячено огляду клінічних досліджень щодо впливу призначення карнітину на ішемічну хворобу серця з гострим і хронічним перебігом, переміжну кульгавість, порушення толерантності до глюкози, дисліпідемії. Опрацьована література дозволяє зробити обґрунтований висновок щодо наявності в карнітину антиангіального, антиішемічного, антигіпоксичного, антиоксидантного й мембраностабілізуючого ефектів, які дозволяють йому сприятливо впливати на клінічний перебіг ССЗ. Отже, з огляду на численні механізми дії карнітину його застосування в комплексному лікуванні хворих із різноманітною патологією відповідає новітній парадигмі фармакологічної індустрії.

Ключові слова: карнітин; регуляція енергетичного обміну; регуляція метаболізму; серцево-судинні захворювання; β -окислення жирних кислот; гліколіз; ішемія міокарда; гострий інфаркт міокарда; хронічна ішемічна хвороба серця; порушення ритму серця; хронічна серцева недостатність; атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок

Незважаючи на новітні досягнення в профілактиці й лікуванні серцево-судинних захворювань (ССЗ), за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно внаслідок цієї патології помирає 17,5 млн осіб, що становить третину смертей від усіх причин у світі. За 2018 рік в Україні від ССЗ померло приблизно 396 тисяч осіб, що становило 67,4 % у структурі смерті від усіх причин

у нашій країні. Це у 2 рази перевищує світову тенденцію. У той же час станом на 2017 рік поширеність ССЗ становила 63 793 на 100 тис. населення, лідируючи в структурі захворюваності від усіх хвороб — 37 %. Не менш важливим є те, що за останні 5 років реєструється збільшення частки молодих осіб (до 39 років), які первинно визнані інвалідами внаслідок хронічних ССЗ [1].

© «Артеріальна гіпертензія» / «Артериальная гипертензия» / «Hypertension» («Arterial'naâ gipertenziâ»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky A.Yu., 2020

Для кореспонденції: Ханюков Олександр Олександрович, завідувач кафедри внутрішньої медицини 3, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: alex1313@dsma.dp.ua

For correspondence: O. Khaniukov, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alex1313@dsma.dp.ua

Відповідно до статистичних даних ВООЗ, в Україні при народженні очікувана тривалість життя й очікувана тривалість здорових років життя становить 67,9 і 59,1 відповідно. У країнах із високим рівнем доходу ці показники перевищують вітчизняні практично на 10 років. Потенційне підвищення очікуваної тривалості життя при народженні за умови гіпотетичного усунення смертності від ССЗ становило б 11,3 і 12,7 року для чоловіків і жінок відповідно [1]. Отже, при підвищенні якості профілактики й лікування ССЗ і їх наслідків ми можемо сподіватися на суттєве збільшення очікуваної тривалості життя.

Пацієнтам із ССЗ притаманна висока коморбідність, причому кількість захворювань збільшується з віком. У таких хворих важливо уникати поліпрагмазії для підтримки задовільної прихильності до рекомендованого лікування. Тому треба намагатися обирати препарати, які одночасно діють на декілька ланок патогенезу ССЗ [2].

Зважаючи на вищенаведену статистику, на сьогодні вкрай важливим є впровадження в клінічну практику препаратів, що можуть модулювати перебіг захворювань, в основі яких лежить ішемія (ішемічна хвороба серця з гострим і хронічним перебігом, переміжна кульгавість) і порушення толерантності до глюкози (метаболічний синдром, цукровий діабет (ЦД)). Однією з таких молекул є карнітин.

Метою даного огляду було обґрунтування можливості призначення карнітину пацієнтам із ССЗ і ЦД з огляду на його біохімічний і патогенетичний вплив на перебіг цих захворювань, а також наявні експериментальні дані й результати клінічних досліджень з оцінки ефективності й безпечності карнітину.

Карнітин відіграє важливу роль у комплексній регуляції енергетичного обміну в серцевому м'язі. Хоча роль карнітину як кофактора в окисленні жирних кислот (ЖК) уже була встановлена, лише нещодавно була визнана додаткова роль карнітину в регуляції вуглеводного обміну й модуляції зв'язку між обмінами ЖК і вуглеводів.

Серцевий м'яз відзначається високим темпом споживання аденозинтрифосфату (АТФ), різниця в споживанні якого в періоди відпочинку й фізичного навантаження становить майже 5 разів [3, 4]. Близько 60–70 % синтезованого у серці АТФ використовується для скорочення міокарда, а решта — для забезпечення роботи іонних насосів [5, 6]. Дослідження на тваринах і людях показали, що основним ресурсом для синтезу АТФ у серці є ЖК [7–10], окислення яких становить приблизно 70–90 % від споживання кисню у фізіологічних умовах, а більша частина енергетичних потреб, що залишилися, забезпечуються окисленням глюкози й метаболізмом лактату [4–6, 11, 12]. Проте кількість АТФ у серцевому м'язі незначна й може виснажитися протягом хвилини [5], що призводить до порушення скоротливої функції серця й роботи іонних насосів. Це, у свою чергу, може сприяти виникненню ішемії

міокарда, життєзагрозливих аритмій і серцевої недостатності.

Під час інтенсивного навантаження або гіпоксії серце збільшує споживання глюкози й зменшує споживання ЖК, оскільки для виробництва АТФ із глюкози потрібно менше кисню, ніж для виробництва АТФ із ЖК [4, 8, 10]. Повне окислення глюкози за допомогою гліколізу, конверсія всього пірувату до ацетил-коензиму А (КоА), окислення ацетил-КоА в циклі лимонної кислоти й окислення всіх NADH і FADH₂ при окислювальному фосфорилуванні при супутньому виробництві АТФ дає близько 2,7 АТФ на один використовуваний атом кисню. На відміну від цього активація 16-вуглецевої ЖК і повне окислення за допомогою β-окислення, циклу лимонної кислоти й окислювального фосфорилування дають лише близько 2,4 АТФ на використаний атом кисню [13, 14]. Однак слід зазначити, що утворення АТФ із ЖК є енергетично більш вигідним [5, 6, 8, 10–12], і тому бажано, щоб клітини в неішемізованих зонах міокарда отримували АТФ саме цим шляхом.

Модулювання гліколітичного шляху утворення АТФ є перспективним напрямком кардіопротективної терапії, що спрямована на лікування ССЗ препаратами, механізм дії яких не пов'язаний із гемодинамічними ефектами. З огляду на вищезначене оптимальним лікарським засобом для кардіопротекції є препарат, який, окрім оптимізації гліколітичного шляху утворення АТФ в ішемізованих клітинах, не буде впливати на використання ЖК як основного джерела АТФ у неішемізованих клітинах.

Кінцевим продуктом катаболізму глюкози та ЖК є ацетил-КоА, основними шляхами утворення якого є:

- β-окислення отриманих із плазми ЖК і розпад внутрішньоклітинних запасів триацилгліцеридів (ТАГ);

- утворення пірувату з лактату за допомогою лактатдегідрогенази;

- гліколітична активність.

Швидкість цих метаболічних шляхів тісно пов'язана з темпом скорочення міокарда й залежить від наявності субстратів, надходження кисню й швидкості окислювального фосфорилування.

КоА є вирішальним кофактором у всіх живих організмів, він виступає як носій ацетильної групи й активізує карбонільну групу в основних біохімічних реакціях, включно з реакціями в метаболізмі глюкози та ЖК [10, 15].

Карнітин важливий для функціонування клітини та її виживання, насамперед через його участь у множинних взаємодіях між ацетилкарнітином та ефірами ацетил-КоА, що встановлені завдяки ферментативній діяльності сімейства карнітинових ацилтрансфераз [15–17].

У серце ЖК в основному надходять за рахунок вільних ЖК, пов'язаних з альбуміном, жирних ефірів у хіломікронах і ліпопротеїдів дуже низької щільності. Після перетину клітинної мембрани ЖК

підлягають активації за участю ацетил-КоА-синтети з утворенням довголанцюгового ацетил-КоА, який повинен бути перенесеним до мітохондріального матриксу, де відбувається процес β -окислення. Процес перенесення залежить як від карнітину, так і від узгодженої дії трьох карнітин-специфічних ферментів через непроникність клітинної мембрани для ацетил-КоА [4, 5, 7, 16–18].

Перший із цих ферментів, карнітин-пальмітоїл-трансфераза 1-го (КПТ-1), розташований у зовнішній мітохондріальній мембрані, він каталізує синтез ацетилкарнітину. КПТ-1 є ключовим ферментом в окисленні ЖК, що обмежує швидкість перенесення активованих ЖК у мітохондрії [4, 8–10, 13, 16, 17]. Карнітин є найважливішим кофактором КПТ-1, який приєднує до себе ацетилову групу від ацетил-КоА, що призводить до синтезу довголанцюгового ацетилкарнітину (карнітин + ЖК) і вивільнення КоА.

Другий фермент, ацетилкарнітин-трансфераза (АКТ), розташований у внутрішній мітохондріальній мембрані, він переносить цитоплазматичний довголанцюговий ацетилкарнітин до мітохондріального матриксу.

Третій фермент, карнітин-пальмітоїл-трансфераза-2 (КПТ-2), розташований на стороні матриксу внутрішньої мітохондріальної мембрани, він каталізує реакцію, зворотну щодо реакції КПТ-1, із вивільненням карнітину й ацетилюваної довголанцюгової ЖК (довголанцюгова ЖК-КоА), яка надалі вступає в реакцію β -окислення, кінцевими продуктами якого є молекули ацетил-КоА [4, 10]. Зі зменшенням вмісту карнітину в міокарді інтенсивність β -окислення довголанцюгових ЖК знижується.

Іншим головним джерелом виробництва мітохондріального ацетил-КоА є окислення вуглеводів (глюкози й лактату). Поглинання позаклітинної глюкози — це основне джерело глюкози для гліколізу, постачання якої регулюється трансмембранним градієнтом глюкози й активністю мембранних транспортерів глюкози GLUT-1 і GLUT-4 міокарда [4, 5, 8, 12, 19]. Трансмембранний градієнт глюкози визначається концентрацією вільної глюкози в інтерстиції і цитоплазмі. Концентрація глюкози в інтерстиції залежить від її концентрації в артеріальній крові. Отже, рівень глюкози інтерстицію і трансмембранний градієнт збільшуються під час гіперглікемії і знижуються під час ішемії [4, 12]. Клітинна глюкоза швидко фосфорилюється гексокіназою до глюкозо-6-фосфату, який може бути включеним або до синтезу глікогену, або до гліколізу з утворенням пірувату.

Піруват окислюється в мітохондріях або перетворюється на лактат лактатдегідрогеназою в цитозолі. У межах мітохондрій піруват, одержаний внаслідок гліколізу або з лактату, перетворюється в ацетил-КоА за участю піруватдегідрогенази (ПДГ) із синтезом NADH і CO_2 . ПДГ — це багатоферментний комплекс, що є ключовим необоротним

чинником обмеження швидкості окислення вуглеводів. Швидкість окислення пірувату в мітохондріях залежить від активності ПДГ, концентрації його субстратів (КоА, NAD⁺, піруват) і продуктів (ацетил-КоА, NADH) у мітохондріях [8]. Модуляція активності ПДГ залежить від співвідношення мітохондріального ацетил-КоА/КоА. Збільшення цього співвідношення пригнічує активність ПДГ [4, 12, 20, 21].

Окрім своєї критичної ролі в мітохондріальному транспортуванні ЖК, карнітин також відіграє важливу роль в експорті ацетил-КоА з мітохондріального матриксу [4, 9, 10, 14, 19, 22]. Як зазначено в кількох дослідженнях, важливою для цього процесу є роль карнітину в модуляції співвідношення мітохондріального ацетил-КоА/КоА [4, 17]. В ізольованих серцевих мітохондріях показано, що карнітин збільшує рівень вільного КоА та знижує рівень ацетил-КоА, що призводить до зниження показника співвідношення ацетил-КоА/КоА в 10–20 разів [11, 20]. Це, у свою чергу, призводить до зменшення інгібуючого ефекту ацетил-КоА щодо ПДГ, роль якої висвітлено вище. Спостережуване збільшення окислення глюкози й зменшення β -окислення ЖК після лікування карнітином при заданому навантаженні й постійній потребі в АТФ вважається вторинним щодо підвищення активності ПДГ [11, 20]. Тобто карнітин може опосередковано регулювати активність ПДГ шляхом модуляції відношення ацетил-КоА до вільного КоА [9, 14, 18, 20].

Відносний баланс використання глюкози та ЖК дуже жорстко регулюється через мережу механізмів контролю для забезпечення взаємодії метаболічних процесів у цитозолі й мітохондріальному матриксі для підтримки функціонування клітини [15, 19]. Цитозоль і мітохондріальний матрикс мають зовсім різні характеристики, такі як концентрація метаболітів, білків та окислювально-відновний стан. Ці відмінності досягаються завдяки характеристикам проникності внутрішньої мембрани мітохондрій. У нинішньому контексті непроникність мембрани (спільна з більшістю інших клітинних мембран) для КоА і його складних ефірів є центральним моментом у функціонуванні багатьох обмінних процесів.

Висока швидкість β -окислення ЖК гальмує поглинання глюкози, лактату й окислення глюкози за допомогою різних механізмів. Показано, що високі темпи окислення ЖК пригнічують активність ПДГ унаслідок підвищених мітохондріальних рівнів ацетил-КоА, NADH, цитрату [4, 18, 23]. Потужним стимулятором ПДГ є інсулін. Останні дані свідчать, що наявність зворотної регуляції метаболізму пірувату й вільних ЖК у міокарді пов'язана зі зміною концентрації цитозольного малоніл-КоА, потужного фізіологічного інгібітору активності КПТ-1, яка є важливим регулятором окислення ЖК у серці [17, 23]. При підвищенні утилізації глюкози окислення ЖК інгібується за допомогою малоніл-КоА, який синтезується з ацетил-КоА за допомогою ацетил-

Таблиця 1. Концентрація карнітину, кінетична активність і домінуючі ізоформи КПТ-1 у тканинах

Тканина	Концентрація карнітину (мМ/г)	Кінетична активність КПТ-1 (мМ)	Ізоформа КПТ-1
Печінка	301	30	Печінкова
Скелетні м'язи	859	500	М'язова
Серце	1289	200	М'язова

КоА карбоксилази (АКК). Цитоплазматичний ацетил-КоА може бути важливим фактором активності АКК у серці. Підвищення карнітином рівня цитоплазматичного ацетил-КоА може значною мірою сприяти пригніченню активності КПТ-1 і зменшенню β-окислення ЖК шляхом стимулювання активності АКК. У той же час підвищена концентрація ацетил-КоА у мітохондріальному матриксі інгібує ПДГ, що сприяє виробленню ацетил-КоА переважно з ЖК і запобігає його виробленню з пірувату. Останній у таких умовах використовується для синтезу оксалоацетату, проміжної речовини, задіяної в циклі Кребса й глюконеогенезі.

Показано, що β-окислення ЖК зменшується при збільшенні запасів ацетил-КоА в мітохондріях. Також існує зворотна кореляція між рівнем малоніл-КоА та інтенсивністю окислення ЖК [10, 17].

Роль карнітину в регуляції метаболізму ЖК і вуглеводів є складною, і його первинний вплив на окислення ЖК або окислення глюкози залежить від мітохондріального співвідношення ацетил-КоА/вільного КоА та тканинної концентрації карнітину [20].

Тканини з високим рівнем β-окислення ЖК мають високий вміст карнітину. Було показано, що існують принаймні дві ізоформи КПТ-1 (печінкова і м'язова), кожна з яких має унікальні фізіологічні й кінетичні властивості (табл. 1) [9].

Більший рівень карнітину в тканинах серця може бути потрібним для інших, крім участі у β-окисленні ЖК, процесів, наприклад модуляції окислення глюкози під час гіпоксії [7, 9].

Зміни в метаболізмі ЖК і вуглеводів пов'язані з порушенням функції міокарда при виникненні дефіциту тканинного карнітину. Механізм, який може спричинити згубний ефект дефіциту карнітину, полягає в тому, що порушення транспорту ЖК у мітохондрії може призвести до цитозольного накопичення ліпідних проміжних сполук, які інгібують низку ключових ферментів [9].

Розвиток абсолютного або відносного дефіциту карнітину спостерігається при ішемічній хворобі серця (ІХС), атеросклеротичному ураженні артерій нижніх кінцівок (АУАНК), хронічній серцевій недостатності (ХСН), ЦД і порушеннях ліпідного обміну [7].

Метаболізм субстратів енергії в міокарді під час ішемії залежить від вираженості ішемії. Повне припинення або дуже серйозне зменшення кровотоку призводить до зниження кількості високоенерге-

тичних фосфатів, накопичення лактату, руйнування глікогену й тяжкої скорочувальної дисфункції [4, 12]. Ішемія міокарда викликає інгібування активності ПДГ кінцевими продуктами реакції, що каталізується нею — NADH і ацетил-КоА, і супроводжується збільшенням співвідношення ацетил-КоА/вільного КоА [10, 14]. Останнє призводить до зменшення швидкості окислення глюкози, переходу на анаеробний гліколіз із виробленням лактату й збільшенням виробництва H⁺, що сприяє погіршенню серцевої діяльності [4, 12, 14, 21]. При ішемії міокарда знижується внутрішньоклітинний рН кардіоміоцита, це викликає підвищення концентрації Na⁺ у клітині, що, у свою чергу, призводить до транспорту Ca²⁺ в клітину через обмінник Na⁺/Ca²⁺. Внутрішньоклітинне перевантаження Ca²⁺ загрожує контрактильній ефективності й може викликати кальцій-опосередкований некроз міоцита. Порушення іонного співвідношення призводить до посилення використання АТФ для підтримки іонного гомеостазу, а не для забезпечення насосної функції серця. При введенні карнітину компенсується зменшення кількості вільного карнітинового пулу, посилюється конверсія ацетил-КоА в ацетилкарнітин. Це знижує відношення ацетил-КоА до КоА, тим самим підвищується активність ПДГ, що призводить до більш раціонального з точки зору ефективності використання кисню в гліколізі. Однак важливіше, що окислення пірувату зменшує вироблення лактату міокардом, зменшуючи токсичний вплив на клітини серця [7, 10, 12, 14, 21]. Крім того, в умовах покращання енергозабезпечення серця молекули АТФ сприяють перенесенню Ca²⁺ у саркоплазматичний ретикулум у діастолу, що забезпечує розслаблення міокарда, запобігаючи розвитку діастолічної дисфункції [5].

Глибокі метаболічні зміни міокарда відбуваються навіть за умов частково зниженої перфузії, при якій надходження кисню та ЖК повністю не припиняється. Наприклад, зменшення коронарного кровотоку приблизно на 20–30 % призводить до швидкого зменшення механічної роботи серця, що пов'язано зі зниженням концентрації АТФ, збільшенням швидкості анаеробного гліколізу зі збільшенням виробництва лактату. Протягом 30–90 хв вивільнення лактату зменшується, відбувається часткове відновлення рівня АТФ міокарда, але скоротлива функція не повертається до норми [10–12]. Цей відносно незначний рівень ішемії і скорочувальної дисфункції отримав назву «гібернація». Під

час гібернації забезпечується збереження життєздатності міокарда в умовах помірно зменшеного кровотоку міокарда шляхом зниження механічної роботи серця для її відповідності швидкості доставки кисню [12].

Під час легкої і помірної ішемії інтенсивність β -окислення ЖК знижується, але все ще залишається важливим джерелом енергії [4, 11, 26]. При зменшенні коронарного кровотоку до 60 % синтез АТФ в основному залежить від окислення вільних екзогенних ЖК навіть за наявності вираженої скоротливої дисфункції, недостатнього споживання кисню міокардом і результуючого виробництва лактату [4, 12, 24]. Зменшення кровотоку більше ніж на 70 % призводить до швидкого накопичення лактату й розпаду глікогену, тяжкої або повної скоротливої дисфункції, а якщо ішемія достатньо тривала — до некрозу міокарда [12].

Після 20–30 хвилин оклюзивної ішемії рівень клітинних ЖК починає зростати внаслідок ферментативної деградації мембранних фосфоліпідів, що супроводжується тимчасовим підвищенням рівня тканинного ацетил-КоА й незначним зниженням ацетилкарнітину [10]. В умовах обмеження екзогенного постачання ЖК до клітини починається їх екстрактування з клітинних мембран [24] з подальшим включенням у β -окислення й накопиченням ацетил-КоА, що інгібує ПДГ. Вторинне накопичення сполук ацетил-КоА корелює з виникненням шлуночкових аритмій (ША), які є однією з найпоширеніших причин смерті в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) в анамнезі [14, 25]. Порухування структури мембрани міоцитів під час гострої ішемії супроводжується окислювальним ураженням мітохондріальних мембран і погіршує функціонування іонних насосів, що призводить до підвищення ризику виникнення життєзагрозливих аритмій [10, 14, 21, 25–27]. Антиаритмічний ефект карнітину при ішемії обумовлений відновленням функціонування й роботи мембранних насосів і ферментів [7, 12, 21, 24].

Відомо, що накопичення внутрішньоклітинного H^+ під час ішемії є важливим фактором, який сприяє постішемичному перевантаженню Ca^{2+} , але надлишкове виведення H^+ з кардіоміоциту під час раннього періоду реперфузії може збільшити обсяг ураженого міокарда [7, 21]. За цих обставин важливим є стимулювання аеробного гліколізу, ключовим ферментом якого є ПДГ. Призначення карнітину сприяє виведенню з мітохондрій ацетил-КоА, тим самим знімається його блокуючий вплив на активність ПДГ.

Результати метааналізу DiNicolantonio et al. [28] показали зниження розвитку ША на 65 % після ГІМ у групі прийому карнітину. Призначення карнітину зменшує ризик виникнення ША та раптової смерті під час ГІМ [14], а також знижує кількість шлуночкових екстрасистол і шлуночкових тахікардій у перші дні після ГІМ [27, 29, 30].

У великому багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні CEDIM 1 було визначено, що раннє тривале введення карнітину після переднього ГІМ достовірно зменшує прогресування дилатації лівого шлуночка, яка є провісником можливих майбутніх серцевих катастроф у перший рік після ГІМ [34]. Зниження постінфарктної дилатації на фоні прийому карнітину було також виявлено Singh et al. [27], Jacoba et al. [32].

У дослідженні CEDIM 2 було продемонстровано, що введення карнітину з перших днів виявлення переднього ГІМ знижувало ранню постінфарктну смертність [31].

Застосування карнітину на тлі базисної терапії зменшувало зону некрозу міокарда, обсяг якої оцінювали за концентрацією серцевих маркерів [27, 29], показниками ЕКГ [27] і результатами сканування з технецієм-99 [32]. Як відомо, розмір зони некрозу є прогностичним маркером розвитку ускладнень і смерті в майбутньому і тісно пов'язаний з постінфарктним ремоделюванням серця, що, у свою чергу, є основною причиною виникнення ХСН у цієї категорії хворих [11, 12, 14, 33].

Позитивну кореляцію було знайдено між концентрацією похідних карнітину й індексом скоротливості лівого шлуночка в дослідженні Sunamori et al. [5]. Zammit et al. показали, що реперфузійна терапія ГІМ після 35-хвилинної ішемії в групі карнітину порівняно з контрольною групою супроводжується достовірним покращенням скорочувальної функції міокарда, яка оцінювалася за допомогою частоти серцевих скорочень і максимального систолічного тиску [15].

У метааналізі DiNicolantonio et al. [28] продемонстровано зменшення проявів постінфарктної стенокардії на 40 % серед пацієнтів, рандомізованих у групу карнітину. Достовірне покращення якості життя хворих з ІХС на тлі застосування карнітину було визначено в рандомізованому контрольованому дослідженні, проведеному Singh et al. [27].

Тривала терапія карнітином при стабільній стенокардії напружи асоціювалася зі зниженням виникнення шлуночкових аритмій [31].

Існує думка, що карнітин зменшує шкідливий вплив вільних кисневих радикалів у реперфузійному міокарді й робить серцеві клітини більш стійкими до ішемічного/реперфузійного пошкодження шляхом стабілізації клітинних мембран [24].

Переконливі докази свідчать про порушення метаболізму субстрату енергії при скорочувальній дисфункції і прогресуванні ремоделювання лівого шлуночка [15]. Згідно з даними, отриманими в експериментальних і клінічних дослідженнях, при систолічній ХСН знижується інтенсивність β -окислення ЖК у міокарді при одночасному підвищенні використання глюкози, що призводить до меншого виробництва АТФ [5, 11, 35]. Останнє, разом зі зміною функціонування мітохондрій,

отримало назву метаболічного ремоделювання при ХСН [5].

Відповідно до Heggermont et al., препарат, що має використовуватися у хворих із ХСН, повинен забезпечити відповідність щонайменше трьом критеріям:

- має бути збережена здатність кардіоміоцита забезпечити свої потреби в енергії;
- має зберігатися універсальність щодо використання субстрату;
- терапія не повинна виснажувати енергетично compromise серце.

Застосування карнітину в комплексному лікуванні пацієнтів із ХСН відповідає вищезазначеним принципам і тому є перспективним у лікуванні цієї категорії хворих [36].

У. Omori et al. показали, що призначення карнітину хворим із ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка на тлі артеріальної гіпертензії зменшує шлуночковий фіброз і жорсткість міокарда, запобігає виникненню легеневого застою і покращує виживаність незалежно від рівня артеріального тиску [37]. А в роботі Rattray et al. був визначений зв'язок між дефіцитом карнітину, проявами старечої кволості й серцевої недостатності [38].

У скелетних м'язах осіб, хворих на ЦД, інсулін не в змозі опосередкувати перехід від окислення ліпідів до вуглеводів. Цей стан описаний як «метаболічна негнучкість». Один з компонентів патогенетичного механізму, який відповідає за порушення дислокації глюкози в м'язах пацієнтів із ЦД, може бути пов'язаний з інактивацією ПДГ шляхом збільшення пулу мітохондріального ацетилу-КоА [15].

У сукупності наведені вище приклади підкреслюють можливість метаболічного втручання, спрямованого на зменшення пулу мітохондріального ацетил-КоА. В експериментальних роботах показано, що пряме або опосередковане послаблення метаболічних наслідків підвищеної мітохондріальної концентрації ацетил-КоА покращує інсулінорезистентність (ІР) і клінічний перебіг ЦД [4, 23]. Серед різних доступних засобів, що істотно впливають на розмір пулу ацетил-КоА, є і карнітин [15].

Зменшення інтенсивності транспортування ЖК до мітохондрій сприяє накопиченню ТАГ у цитозолі, що пов'язано з розвитком ІР. Хоча механізми, за допомогою яких дисрегуляція метаболізму ЖК призводить до ІР, недостатньо вивчені, можуть бути задіяні такі шляхи:

- накопичення діацилгліцерину й ацетил-КоА, що може сприяти дефектам сигналізації інсуліну;
- пригнічення транслокації GLUT-4 довголанцюговим ацил-КоА;
- накопичення неметаболізованих ЖК у мітохондріях, що може призвести до мітохондріального стресу та ІР.

Ці механізми можуть пояснити, чому карнітин, що бере участь у двонаправленому транспортуванні ацетил-КоА в мітохондріях, може зменшити ліпідне

перевантаження й покращити чутливість до інсуліну [19, 22, 39].

Результати метааналізу [40] показали, що лікування карнітином значно зменшувало НОМА-ІР у пацієнтів без ЦД. У метааналізах Fathizadeh et al. та Asadi et al. було показано, що вживання карнітину значно знижувало рівень глюкози в плазмі натще, рівень інсуліну та НОМА-ІР [22, 41]. За даними метааналізу Ying Xu et al. [42], лікування карнітином зменшувало ІР у такій залежності: чим довше тривалість лікування, тим значнішим був ефект лікування. Імовірний механізм сприятливого впливу вживання карнітину на ІР може бути пов'язаний зі зміною експресії генів, що беруть участь у сигнальному шляху інсуліну, зниженням експресії гліколітичних і гліоконеогенних ферментів і модуляцією співвідношення мітохондріального ацетил-КоА/КоА та активності ПДГ [40]. G. Mingrone et al., виявивши у своєму дослідженні в пацієнтів із ЦД, які приймали карнітин, значно знижені рівні лактату в плазмі, припустили, що цей ефект може досягатися за рахунок активації ПДГ, яка зазвичай пригнічена при ІР [43]. Vidal-Casariello et al. у метааналізі стосовно впливу карнітину на перебіг ЦД показали достовірне зниження рівня глюкози натще [39], що збігається з результатами досліджень Ringseis et al. [44], Mynatt [19]. Li et al. довели достовірне зменшення проявів діабетичної полінейропатії [45] і периферичного нейропатичного болю будь-якої етіології, у тому числі діабетичної [46], на фоні лікування карнітином, що відповідає даним, опублікованим у метааналізі Rolim et al. [47].

Поширеність ІХС є значною серед хворих на ЦД і асоціюється зі зниженням міокардіальної контрактильності, незважаючи на досить високий відсоток пацієнтів з інтактними артеріями за результатами коронарографічного дослідження. Зниження скоротливості міокарда за відсутності атеросклеротичних уражень коронарних артерій зумовлене мікроангіопатією і метаболічними змінами, однією з визнаних причин останніх є дефіцит карнітину [7].

Вплив на патофізіологічні процеси й пошкодження клітин, спричинені накопиченням ліпідів, є важливим для ефективного лікування ЦД 2-го типу та ССЗ, патогенетично пов'язаних з атеросклерозом. На ранніх стадіях атеросклерозу накопичення ліпідів виникає зазвичай унаслідок підвищення надходження ЖК з їжею і ліпогенезу *de novo* та недостатньої здатності до виведення ліпідів шляхом β -окислення ЖК і секреції ліпопротеїдів [35].

Роль карнітину в обміні ліпідів добре вивчена: він полегшує передачу довголанцюгових ЖК через мітохондріальну мембрану й згодом активізує β -окислення ЖК, тим самим впливаючи на концентрацію ЖК-вмісних молекул у кровоносному руслі [35]. Результати метааналізів Abolfathi et al. [40] і Asadi et al. [22] показали, що додавання карнітину достовірно знижує рівень ТАГ, з уточненням у другому дослідженні, що цей ефект спостерігається при

дозі, вищій за 1500 мг на день. Вплив карнітину на ХС ЛПНЩ також має дозозалежний ефект, з відсутністю впливу при дозі, меншій за 1500 мг на день [22]. Імовірний механізм впливу карнітину на ліпідний профіль може бути пов'язаний з β -окисленням ЖК у м'язових клітинах і гепатоцитах, зменшення наявності вільних ЖК, які використовуються для синтезу ТАГ, і зниженням накопичення коротких і середніх ланцюгів ЖК у мітохондріях [35].

Результати метааналізу Askarpour et al. показали зниження рівнів загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і ТАГ на тлі лікування карнітином у дозі 2 г і вище [48].

У пацієнтів з АУАНК розвиваються порушення обміну речовин у скелетних м'язах нижньої кінцівки. Виникають зниження мітохондріальної активності, накопичення проміжних сполук окисного метаболізму, що за патогенезом спільні з порушенням обміну в міокарді в умовах ішемії, про що зазначено вище. Тому АУАНК — це не просто результат зменшення кровотоку, а й зміни метаболізму скелетних м'язів, вплив на який є важливою ланкою корекції клінічного перебігу захворювання. З огляду на те, що концентрація карнітину в м'язах є досить високою порівняно з іншими тканинами (табл. 1), його роль у метаболізмі субстратів енергії була добре вивчена [15–17, 23, 49], і його було запропоновано для лікування АУАНК [50].

За даними Wall et al., вміст карнітину має значний вплив на використання м'язами енергії під час фізичних вправ, що залежить, з одного боку, від інтенсивності фізичного навантаження, а з іншого — відображає подвійну роль карнітину в м'язовому метаболізмі. А саме: під час тренувань низької інтенсивності використання м'язового глікогену скорочується вдвічі (відповідно до збільшення використання ліпідів м'язів). У той же час застосування карнітину під час тренувань високої інтенсивності сприяє зменшенню накопичення м'язового лактату, підтримці оптимального співвідношення креатинінфосфату/АТФ у м'язах. Це є наслідком карнітин-опосередкованого збільшення активації ПДГ і потоку пірувату через неї, що спостерігається при високому робочому навантаженні. Нарешті, збільшення вмісту загального карнітину в скелетних м'язах асоційоване з 35% покращанням результатів показників роботи м'яза [51].

Brevetti et al. у своєму рандомізованому клінічному дослідженні показали, що лікування карнітином протягом 6 місяців хворих з АУАНК достовірно підвищувало дистанцію безбольової ходьби [52]. У повторному дослідженні, проведеному під керівництвом Brevetti, було продемонстровано, що відповідь на лікування карнітином була значно кращою у хворих із більш тяжкими формами захворювання [53]. Схожі результати були отримані Luo et al., які виявили достовірне підвищення дистанції безбольової ходьби й максимальної дистанції ходьби у хворих із переміжною кульгавістю на фоні лікування карнітином протягом 4 місяців [54].

Наявність у карнітину антиангінального, антиішемічного, антигіпоксичного, антиоксидантного й мембраностабілізуючого ефектів дає можливість застосовувати препарат у комплексному лікуванні хворих із серцево-судинними захворюваннями (гострий інфаркт міокарда, хронічна ішемічна хвороба серця, порушення ритму серця, хронічна серцева недостатність, атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок), у тому числі із цукровим діабетом.

Крім того, слід зазначити, що останньою парадигмою фармакологічної індустрії є, з одного боку, розробка нових лікарських засобів, а з іншого боку, впровадження в клінічну практику вже існуючих препаратів, механізм дії яких був би спрямований на різні ланки патогенезу серцево-судинних захворювань [2].

Численні механізми дії карнітину дозволяють йому сприятливо впливати на клінічний перебіг серцево-судинних захворювань і їх шляхи патогенезу одночасно. Отже, використання карнітину в комплексному лікуванні хворих із різноманітною патологією відповідає новітній парадигмі фармакологічної індустрії.

На сьогодні на фармацевтичному ринку України доступний левокарнітин європейської якості Метакартин (World Medicine). Метакартин випускається у формі розчину для ін'єкцій, в ампулах (5 мл розчину), 1 мл містить левокарнітину 200 мг.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня. Рекомендації для кардіологів, ревматологів, терапевтів, організаторів охорони здоров'я та лікарів загальної практики / за ред. В.М. Коваленко, В.М. Корнацького. Київ: ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска», 2019. 224 с.
2. Zimmermann G.R., Lehár J., Keith C.T. Multi-target therapies: when the whole is greater than the sum of the parts. *Drug Discovery Today*. 2007. Vol. 12. № 1–2. P. 34–42.
3. Ferrari R., Camici P.G., Crea F. et al. Expert consensus document: A “diamond” approach to personalized treatment of angina. *Nature Reviews. Cardiology*. 2018. Vol. 15. № 2. P. 120–132.
4. Calvani M., Reda E., Arrigoni-Martelli E. Regulation by carnitine of myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological conditions. *Basic Research in Cardiology*. 2000. Vol. 95. № 2. P. 75–83.
5. Doenst T., Nguyen T.D., Abel E.D. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circulation Research*. 2013. Vol. 113. № 6. P. 709–724.
6. Pascual F., Coleman R.A. Fuel availability and fate in cardiac metabolism: A tale of two substrates. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016. Vol. 1861. № 10. P. 1425–1433.
7. Lango R. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. *Cardiovascular Research*. 2001. Vol. 51. № 1. P. 21–29.
8. Carvajal K., Moreno-Sánchez R. Heart metabolic disturbances in cardiovascular diseases. *Archives of Medical Research*. 2003. Vol. 34. № 2. P. 89–99.

9. Paulson D.J. Carnitine deficiency-induced cardiomyopathy. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1998. Vol. 180. № 1/2. P. 33-41.
10. Vusse G.J. van der, Glatz J.F., Stam H.C. et al. Fatty acid homeostasis in the normoxic and ischemic heart. *Physiological Reviews*. 1992. Vol. 72. № 4. P. 881-940.
11. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D.L. et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiological Reviews*. 2010. Vol. 90. № 1. P. 207-258.
12. Stanley W. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions Potential for pharmacological interventions. *Cardiovascular Research*. 1997. Vol. 33. № 2. P. 243-257.
13. Ronner P. *Netter's Essential Biochemistry*: Elsevier, 2018. 496 c.
14. Dinicolantonio J.J., Niazi A.K., McCarty M.F. et al. L-carnitine for the treatment of acute myocardial infarction. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2014. Vol. 15. № 1. P. 52-62.
15. Zammit V.A., Ramsay R.R., Bonomini M. et al. Carnitine, mitochondrial function and therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2009. Vol. 61. № 14. P. 1353-1362.
16. D'Antona G., Nabavi S.M., Micheletti P. et al. Creatine, L-Carnitine, and ω 3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation from Healthy to Diseased Skeletal Muscle. *BioMed Research International*. 2014. Vol. 2014. C. 1-16.
17. Steiber A., Kerner J., Hoppel C.L. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective. *Molecular Aspects of Medicine*. 2004. Vol. 25. № 5-6. P. 455-473.
18. Mingorance C., Rodríguez-Rodríguez R., Justo M.L. et al. Critical update for the clinical use of L-carnitine analogs in cardiometabolic disorders. *Vascular Health and Risk Management*. 2011. Vol. 7. P. 169-176.
19. Mynatt R.L. Carnitine and type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2009. Vol. 25. Suppl. 1. P. S45-S49.
20. Broderick T.L., Quinney H.A., Lopaschuk G.D. Carnitine stimulation of glucose oxidation in the fatty acid perfused isolated working rat heart. *The Journal of Biological Chemistry*. 1992. Vol. 267. № 6. P. 3758-3763.
21. Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G.F. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacological Reviews*. 2007. Vol. 59. № 4. C. 418-458.
22. Asadi M., Rahimlou M., Shishehbor F. et al. The effect of l-carnitine supplementation on lipid profile and glycaemic control in adults with cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2020. Vol. 3. № 1. P. 110-122.
23. Abdel-aleem S., Nada M.A., Sayed-Ahmed M. et al. Regulation of fatty acid oxidation by acetyl-CoA generated from glucose utilization in isolated myocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1996. Vol. 28. № 5. P. 825-833.
24. Fritz I.B., Arrigoni-Martelli E. Sites of action of carnitine and its derivatives on the cardiovascular system: interactions with membranes. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1993. Vol. 14. № 10. P. 355-360.
25. Oliver M.F. Prevention of ventricular fibrillation during acute myocardial ischemia: control of free fatty acids. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2001. Vol. 6. № 3. P. 213-217.
26. Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G. et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004. Vol. 1033. P. 79-91.
27. Singh R.B., Niaz M.A., Agarwal P. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of L-carnitine in suspected acute myocardial infarction. *Postgraduate Medical Journal*. 1996. Vol. 72. № 843. P. 45-50.
28. DiNicolantonio J.J., Lavie C.J., Fares H. et al. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013. Vol. 88. № 6. P. 544-551.
29. Rizzon P., Biasco G., Di Biase M. et al. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *European Heart Journal*. 1989. Vol. 10. № 6. P. 502-508.
30. Martina B., Zuber M., Weiss P. et al. Anti-arrhythmia treatment using L-carnitine in acute myocardial infarct. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1992. Vol. 122. № 37. P. 1352-1355.
31. 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.
32. Jacoba K.G.C., Abarquez R.F., Topacio G.O. et al. Effect of L-Carnitine on the Limitation of Infarct Size in One-Month Postmyocardial Infarction Cases. *Clinical Drug Investigation*. 1996. Vol. 11. № 2. P. 90-96.
33. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Myocardial Substrate Metabolism in the Normal and Failing Heart. *Physiological Reviews*. 2005. Vol. 85. № 3. P. 1093-1129.
34. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995. Vol. 26. № 2. P. 380-387.
35. Mardinoglu A., Ural D., Zeybel M. et al. The Potential Use of Metabolic Cofactors in Treatment of NAFLD. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. № 7. P. 1578.
36. Heggermont W.A., Papageorgiou A.-P., Heymans S. et al. Metabolic support for the heart: complementary therapy for heart failure? *European Journal of Heart Failure*. 2016. Vol. 18. № 12. P. 1420-1429.
37. Omori Y., Ohtani T., Sakata Y. et al. L-Carnitine prevents the development of ventricular fibrosis and heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive heart disease. *Journal of Hypertension*. 2012. Vol. 30. № 9. P. 1834-1844.
38. Rattray N.J.W., Trivedi D.K., Xu Y. et al. Metabolic dysregulation in vitamin E and carnitine shuttle energy mechanisms associate with human frailty. *Nature Communications*. 2019. Vol. 10. № 1. P. 1-12.
39. Vidal-Casariago A., Burgos-Peláez R., Martínez-Faedo C. et al. Metabolic Effects of L-carnitine on Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2013. Vol. 121. № 4. P. 234-238.

40. Abolfathi M., Mohd-Yusof B.-N., Hanipah Z.N. et al. The effects of carnitine supplementation on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*. 2020. Vol. 48. P. 102273.
41. Fathizadeh H., Milajerdi A., Reiner Ž. et al. The Effects of L-Carnitine Supplementation on Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Current Pharmaceutical Design*. 2019. Vol. 25. № 30. P. 3266-3281.
42. Xu Y., Jiang W., Chen G. et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*. 2017. Vol. 26. № 2. P. 333-338.
43. Mingrone G., Greco A.V., Capristo E. et al. L-carnitine improves glucose disposal in type 2 diabetic patients. *Journal of the American College of Nutrition*. 1999. Vol. 18. № 1. P. 77-82.
44. Ringseis R., Keller J., Eder K. Role of carnitine in the regulation of glucose homeostasis and insulin sensitivity: evidence from in vivo and in vitro studies with carnitine supplementation and carnitine deficiency. *European Journal of Nutrition*. 2012. Vol. 51. № 1. P. 1-18.
45. Li S., Chen X., Li Q. et al. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Journal of Diabetes Investigation*. 2016. Vol. 7. № 5. P. 777-785.
46. Li S., Li Q., Li Y. et al. Acetyl-L-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*. 2015. Vol. 10. № 3. P. e0119479.
47. Rolim L.C., Silva E.M. da, Flumignan R.L. et al. Acetyl-L-carnitine for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019.
48. Askarpour M., Hadi A., Symonds M.E. et al. Efficacy of l-carnitine supplementation for management of blood lipids: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. 2019. Vol. 29. № 11. P. 1151-1167.
49. Stephens F.B., Constantin-Teodosiu D., Laithwaite D. et al. An acute increase in skeletal muscle carnitine content alters fuel metabolism in resting human skeletal muscle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006. Vol. 91. № 12. P. 5013-5018.
50. Hiatt W.R. Carnitine and peripheral arterial disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004. Vol. 1033. P. 92-98.
51. Wall B.T., Stephens F.B., Constantin-Teodosiu D. et al. Chronic oral ingestion of L-carnitine and carbohydrate increases muscle carnitine content and alters muscle fuel metabolism during exercise in humans. *The Journal of Physiology*. 2011. Vol. 589. P. 4. P. 963-973.
52. Brevetti G., Perna S., Sabbà C. et al. Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication: double-blind, placebo-controlled, dose titration, multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995. Vol. 26. № 6. P. 1411-1416.
53. Brevetti G., Diehm C., Lambert D. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999. Vol. 34. № 5. P. 1618-1624.
54. Luo T., Li J., Li L. et al. A study on the efficacy and safety assessment of propionyl-L-carnitine tablets in treatment of intermittent claudication. *Thrombosis Research*. 2013. Vol. 132. № 4. P. 427-432.

Отримано/Received 03.04.2020

Рецензовано/Revised 15.04.2020

Прийнято до друку/Accepted 29.04.2020

Ханюков А.А., Смолянова О.В.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

Роль карнитина в регуляции энергетического обмена и модулировании течения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета

Резюме. Несмотря на значительные достижения в профилактике и лечении, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются лидером по распространенности и смертности среди всех заболеваний не только на территории Украины, но и в большинстве стран мира. С учетом того, что пациентам с ССЗ присуща коморбидность, во избежание полипрагмазии очень важно назначать лекарственные средства, действие которых было бы направлено на общие звенья патогенеза наиболее часто сосуществующих заболеваний. Такими звеньями являются ишемия, нарушение обмена глюкозы и липидов. Кроме того, следует отметить, что последней парадигмой фармакологической индустрии является, с одной стороны, разработка новых лекарственных средств, а с другой — внедрение в клиническую практику уже существующих препаратов, механизм действия которых был бы направлен на различные звенья патогенеза ССЗ. **Целью** данного обзора было обоснование возможности назначения карнитина больным с ССЗ и сахарным диабетом с учетом его биохимического и патогенетического

воздействия на эти заболевания, а также имеющихся экспериментальных данных и результатов клинических исследований по оценке эффективности и безопасности карнитина. В первой части обзора значительное внимание было уделено имеющимся данным литературы относительно энергетического обмена в сердечной и скелетных мышцах, а также экспериментально доказанной роли карнитина в физиологических условиях и при наличии ишемии. Вторая часть публикации посвящена обзору клинических исследований влияния назначения карнитина на ишемическую болезнь сердца с острым и хроническим течением, перемежающуюся хромоту, нарушения толерантности к глюкозе, дислипидемии. Обработанная литература позволяет сделать обоснованный вывод о наличии у карнитина антиангинального, антиишемического, антигипоксического, антиоксидантного и мембраностабилизирующего эффектов, которые позволяют ему благоприятно влиять на клиническое течение ССЗ. Таким образом, с учетом многочисленных механизмов действия карнитина его

применение в комплексном лечении больных с различной патологией соответствует новейшей парадигме фармакологической индустрии.

Ключевые слова: карнитин; регуляция энергетического обмена; регуляция метаболизма; сердечно-сосудистые

заболевания; β -окисление жирных кислот; гликолиз; ишемия миокарда; острый инфаркт миокарда; хроническая ишемическая болезнь сердца; нарушение ритма сердца; хроническая сердечная недостаточность; атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей

O.O. Khaniukov, O.V. Smolianova

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The role of carnitine in the regulation of energy metabolism and modulation of the course of cardiovascular diseases and diabetes mellitus

Abstract. Despite significant advances in prevention and treatment, cardiovascular diseases (CVD) continue to be a leader in terms of the prevalence and mortality among all diseases not only in Ukraine but also in most countries of the world. Given that comorbidity is inherent in CVD patients, it is very important to prescribe drugs whose mechanisms of action would be directed to the common links of pathogenesis of the most typical coexisting diseases in order to avoid polypharmacy. Such links are ischemia, impaired glucose and lipid metabolism. In addition, it should be noted that the last paradigm of the pharmacological industry is on the one hand the development of new drugs, and on the other hand — the introduction into clinical practice of existing drugs the effect of which would be directed at different links of CVD pathogenesis. The purpose of this review was to substantiate the possibility of prescribing carnitine to patients with CVD and diabetes mellitus from the perspective of its biochemical and pathogenetic effects on the course of these diseases, as well as the available experimental data and results of clinical studies evaluating the effectiveness and safety of carnitine. In the first part of the review, considerable attention was paid to the available literature

data on energy metabolism in the cardiac and skeletal muscles, as well as the experimentally proven role of carnitine in physiological conditions and in the presence of ischemia. The second part of the publication deals with the review of clinical studies on the effect of carnitine administration on the course of coronary heart disease with acute and chronic course, intermittent lameness, impaired glucose tolerance, dyslipidemia. The analyzed literature allows us to make a reasonable conclusion that carnitine has antianginal, anti-ischemic, antihypoxic, antioxidant and membrane-stabilizing effects, which enables to influence positively the clinical course of CVD. Therefore, given the numerous mechanisms of action of carnitine, its use in the comprehensive treatment of patients with various pathologies is consistent with the newest paradigm of the pharmacological industry.

Keywords: carnitine; regulation of energy exchange; regulation of metabolism; cardiovascular diseases; β -oxidation of fatty acids; glycolysis; myocardial ischemia; acute myocardial infarction; chronic ischemic heart disease; heart rhythm disorders; chronic heart failure; atherosclerotic lesions of the lower limb arteries