

Коррекция вторичной карнитиновой недостаточности у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе: фокус на левокарнитин

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является исходом многих длительно протекающих соматических заболеваний: хронического гломерулонефрита, хронического пиелонефрита, гипертонической болезни, сахарного диабета, интерстициальных нефритов, системных заболеваний соединительной ткани, подагры [1, 2]. Согласно данным European Renal Association (ERA-EDTA) Registry [3], в программном гемодиализе (ПГ) нуждаются 300 человек с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) на 1 млн населения. Ежегодный прирост числа больных, нуждающихся в лечении ПГ, составляет 150–200 на 1 млн жителей, а с учетом уже получающих данное лечение — от 460 до 900 на 1 млн жителей [4].

В настоящее время коррекция терминальной почечной недостаточности осуществляется за счет программного гемодиализа, перитонеального диализа и трансплантации почки. При этом преимущественно применяется ПГ. Так, по данным ERA-EDTA, в 2001 году программный гемодиализ получали около 80 % больных, перитонеальный диализ — 15–18 %, и лишь 1–2 % в качестве первичного метода коррекции ТПН выполнялась пересадка почки [3, 5].

Улучшение качества лечения и снижение общей смертности больных ТПН возможно при решении ряда проблем, главная из которых — это совершенствование методов ранней диагностики осложнений, возникающих при программном гемодиализе, и их своевременная коррекция [1, 6]. Известно, что нередко при программном гемодиализе развивается вторичная карнитиновая недостаточность, сопровождающаяся нарушением сердечной деятельности, почечной анемией, гипертриглицеридемией, мышечными судорогами и гипотонией, снижением толерантности к физическим нагрузкам [7].

Роль карнитина в метаболизме

Карнитин — низкомолекулярное вещество, впервые выделенное из мышечных экстрактов и получившее название от латинского слова *carnis* (мясо) [8]. Его физиологической формой является левовращающий (L-) изомер — левокарнитин. У че-

ловека около 25 % запасов карнитина синтезируется в печени, почках и головном мозге из эссенциальных аминокислот лизина и метионина. Остальные 75 % карнитина поступают в организм с продуктами животного происхождения, главным образом с мясом, рыбой и молочными продуктами [9, 10].

Карнитин, включающий катионную триметиламмониевую группу и анионную гидроксильную группу, является амфотерным соединением и принадлежит к бетаинам. В организме млекопитающих он присутствует в виде свободного и ацетилированного карнитина [11]. Концентрация свободного карнитина в плазме здоровых взрослых лиц составляет 40–60 мкмоль/л, общего карнитина (свободный + ацилкарнитин) — около 50–70 мкмоль/л [9]. Карнитин распределен в различных органах организма. У здорового человека весом 70 кг общий пул карнитина составляет приблизительно 130 ммоль (21 г). Более 98 % общего пула карнитина находится в скелетных и сердечной мышцах, 1–1,5 % — в печени и менее 0,5 % — в крови. Это распределение отражает высокую потребность мышц в окислении жирных кислот, для которого необходим L-карнитин. Последний не синтезируется мышцами, и его уровень в мышечной ткани поддерживается за счет поступления из крови.

В организме человека синтезируется приблизительно 1–2 мкмоль L-карнитина на 1 кг массы тела в день (в среднем у взрослого — 10–20 мг в день). Этого эндогенного синтеза вполне достаточно для поддержания пула карнитина у здоровых лиц [10, 11]. Эссенциальная кислота лизин конвертируется в различных тканях в триметиллизин. Пройдя через серию метаболических реакций, ферменты для осуществления которых присутствуют во многих тканях, но главным образом в скелетных мышцах, первоначально связанный с белком триметиллизин превращается в γ -бутиробетаин. Конечное превращение γ -бутиробетаина в карнитин катализируется ферментом, обнаруженным преимущественно в печени, почках и головном мозге.

Основным местом регуляции концентрации карнитина в плазме являются почки. У здоровых лиц карнитин свободно фильтруется через клу-

бочковую мембрану, свободный карнитин почти полностью реабсорбируется, с мочой выделяется ацилкарнитин [15]. Почечный клиренс ацилкарнитина в 4–8 раз выше почечного клиренса свободного карнитина. Ухудшение почечной функции приводит к снижению клиренса карнитина и ухудшению нормальной экскреции ацилкарнитина, что, в свою очередь, способствует повышению плазменных уровней карнитина. Таким образом, у уремиических больных, которые еще не начали лечение диализом, отмечается повышение уровней свободного и общего карнитина и заметное повышение концентраций ацилкарнитина.

Основная функция карнитина — энергетическая — достигается посредством транспорта остатков длинноцепочечных жирных кислот в форме ацилкарнитина через митохондриальную мембрану с целью дальнейшего β -окисления и образования АТФ [11, 12]. Кроме того, карнитин участвует в окислении среднецепочечных жирных кислот и поддерживает необходимый для нормального течения метаболических процессов пул свободного коэнзима А. Он, защищая клетки от избытка ацил-СоА-соединений, ингибируя активность многих ферментов, сохраняет целостность мембран, подавляет образование лактата и процессы апоптоза [13, 14].

Механизмы развития вторичной карнитиновой недостаточности у пациентов, находящихся на гемодиализе

В условиях тканевой гипоксии, сопровождающей уремию, главным источником энергии для клеток являются жирные кислоты, так как в отличие от глюкозы они могут окисляться при низких значениях кислорода в крови, но требуют большого количества карнитина, запасы которого в организме человека ограничены.

Дефицит карнитина при хронической почечной недостаточности носит вторичный характер и может быть связан с алиментарным дефицитом карнитина вследствие модифицированной диеты таких пациентов либо с гиперкатаболическими состояниями с преобладанием потерь карнитина над его поступлением.

У пациентов с вторичной карнитиновой недостаточностью также отмечается значительное повышение экскреции карнитина за счет снижения его реабсорбции в почках. Кроме того, у пациентов с уремией снижается активность митохондриальной карнитин-пальмитоил-трансферазы в сердечной и скелетной мускулатуре, что дополнительно может приводить к ослаблению действия карнитина. Признаками недостаточности карнитина являются сонливость, мышечная слабость, гипотония, сердечная недостаточность и аритмии, преходящие судороги. Проявления недостаточности карнитина усугубляются при сопутствующем

нарушении питания, когда жирные кислоты, как необходимый источник энергии, поступают в недостаточном количестве [16, 17].

Длительное лечение программным гемодиализом — одна из основных причин развития вторичного дефицита карнитина [18]. Карнитин выводится во время процедуры гемодиализа, а его запасы в мышцах исчерпываются. Пациенты, находящиеся на диализе, имеют тенденцию к снижению свободного плазменного карнитина и заметному увеличению уровня ацилкарнитина, что приводит к повышению нормального соотношения ацилкарнитина со свободным карнитином. Общий плазменный карнитин, однако, может быть нормальным в зависимости от количества ацилкарнитина.

Так, в исследовании А.М. Evans et al. [19] было показано, что средняя (\pm SD) плазменная концентрация карнитина у больных с терминальной почечной недостаточностью, которые еще не начали лечение гемодиализом, составила $50,6 \pm 20,0$ мкмоль/л. Через 12 месяцев ($29,7 \pm 10,5$ мкмоль/л) и более 12 месяцев ($22,0 \pm 5,4$ мкмоль/л) лечения гемодиализом отмечались значимо более низкие концентрации. Ацетилкарнитин также снижается с длительностью диализа, в то время как плазменный неацетилированный ацилкарнитин с продолжением терапии гемодиализом продолжал увеличиваться. Выявлена обратная зависимость между длительностью диализного лечения и мышечной концентрацией карнитина.

Таким образом, длительное лечение гемодиализом связано со значительным снижением эндогенных уровней плазменного и мышечного карнитина и существенным повышением уровня ацилкарнитина в плазме. Наибольшие изменения плазменных концентраций встречаются в течение первых нескольких месяцев гемодиализа, в то время как уровни карнитина в мышцах продолжают снижаться после 12 месяцев лечения.

Подобные результаты были получены и в ряде других исследований [20–22].

Из-за связанной с диализом потери карнитина и его недостаточного синтеза в почках происходит истощение его резервных запасов, что оказывает негативное влияние на миокард, скелетные мышцы, печень, головной мозг, иммунную систему [12]. Возможно развитие таких осложнений, как обострение ишемической болезни сердца, возникновение аритмий [23], сердечной недостаточности [24]. Известна роль дефицита карнитина в генезе кардиомиопатий и артериальной гипертензии [24].

Применение левокарнитина для коррекции сердечной функции у пациентов на гемодиализе

Наиболее частыми осложнениями у пациентов с терминальной почечной недостаточностью являются кардиологические осложнения, со-

ставляющие почти 50 % [25]. Согласно исследованию D.F. Pauly и С.J. Pepine [26] установлено, что левокарнитин может играть важную роль в коррекции нарушений сердечной функции, вызванных гипоксией и оксидативным стрессом, что объясняется его кардиопротективным действием.

Поскольку окисление жирных кислот — это главный источник энергии для миокарда, крайне важен адекватный уровень карнитина. В исследовании Suzuki et al. было выявлено, что истощение запасов карнитина в миокарде нередко сопровождается развитием аритмий и стенокардии, связанных с диализом [27]. У 11 пациентов из 17, находящихся на гемодиализе, в течение 20–30 минут от начала процедуры развивалась желудочковая и наджелудочковая аритмия, сохраняющаяся до конца гемодиализа. При этом концентрация карнитина снижалась с $24,8 \pm 7,9$ мкмоль/л до диализа до $8,2 \pm 5,9$ мкмоль/л в конце процедуры. Назначение левокарнитина за 2 часа до проведения гемодиализа в дозе 2 г/сутки в течение 4–8 недель значительно уменьшало частоту аритмий и ангинозных приступов. Мышечная сила и субъективное самочувствие больных также улучшалось.

Роль дефицита карнитина в развитии кардиомегалии у больных, находящихся на хроническом гемодиализе, была описана Kudoh et al. [28]. В исследовании, включавшем 33 больных на хроническом гемодиализе, были отмечены значимо сниженные концентрации карнитина в плазме, которые обратно коррелировали с размером сердца, определявшимся по кардиоторакальному соотношению на рентгенограммах грудной клетки. Многофакторный регрессионный анализ показал, что гипокарнитинемия и анемия независимо друг от друга были основными причинами кардиомегалии. Основываясь на этих результатах, авторы предложили использовать терапию левокарнитином для уменьшения кардиомегалии у хронических гемодиализных больных.

В двух нерандомизированных исследованиях [7] на фоне терапии левокарнитином оценивалась фракция выброса как показатель функции левого желудочка (Van E.S. et al.). Левокарнитин назначался по 1 г внутривенно после каждого сеанса гемодиализа на протяжении 3 месяцев. У 13 пациентов было продемонстрировано статистически значимое увеличение фракции выброса, составившее в среднем от 42,4 до 48,6 %.

Гемодиализ и гипертриглицеридемия

К достаточно частым явлениям, развивающимся у пациентов, находящихся на гемодиализе, относится гипертриглицеридемия [29]. При этом ряд исследований показал, что лечение левокарнити-

ном приводит к уменьшению сывороточных уровней триглицеридов [31–33].

Так, в работе Elisaf et al. [30] изучались эффекты левокарнитина для ацетатного ($n = 14$) и бикарбонатного ($n = 14$) диализа у пациентов в возрасте от 21 до 61 года, которым диализ проводился в среднем в течение 25 месяцев. В течение 6 месяцев все больные получали относительно низкие в/в дозы (5 мг/кг массы тела) левокарнитина в конце каждого диализа. Результаты исследования позволили выявить, что назначение низких доз левокарнитина приводило к уменьшению сывороточных концентраций триглицеридов — от 225 ± 76 мг/дл до 201 ± 75 мг/дл ($p = 0,03$), у больных с высокими уровнями триглицеридов снижение было более явным — от 260 ± 64 мг/дл до 226 ± 82 мг/дл ($p < 0,05$), независимо от применявшегося на диализе буфера (ацетат или бикарбонат). Авторы пришли к выводу, что низкие дозы левокарнитина целесообразны для воздействия на уровни триглицеридов у больных на гемодиализе.

Роль левокарнитина в коррекции астенического синдрома, гипотонии и мышечных судорог у пациентов на гемодиализе (7)

Ahmad et al. в рандомизированном исследовании с двойным слепым плацебо-контролем было показано уменьшение постдиализной астении, мышечных судорог и гипотонии у пациентов, получающих левокарнитин.

Sakurauchi et al. сообщили, что симптомы утомляемости уменьшились у 14 из 21 пациента, находящихся на гемодиализе, а мышечная слабость снизилась у 14 из 24 больных ($p < 0,05$) после 3 месяцев терапии левокарнитином.

В сравнительном исследовании Sohn et al. с участием 30 пациентов на гемодиализе было показано, что в группе больных, получающих левокарнитин ($n = 15$), отмечается существенное уменьшение мышечных судорог и улучшение самочувствия в сравнении с группой, принимающей плацебо ($n = 15$).

Casciani et al. провели нерандомизированное перекрестное исследование среди 18 пациентов и показали существенное улучшение самочувствия после двухмесячного курса левокарнитина. В исследовании Bellinghieri et al. оценивали мышечную утомляемость непосредственно после диализа и в междиализном интервале. Они выявили, что постдиализная астения существенно уменьшается уже после 15 дней применения левокарнитина, в то время как астения в ходе диализа уменьшалась только после 30 дней лечения. Когда применение левокарнитина прекращалось, астения возобновлялась в интервале от 15 до 30 дней.

Положительная роль левокарнитина в улучшении толерантности к физическим нагрузкам у пациентов на гемодиализе

Коррекция анемии, гиперпаратиреоза и дефицита 1,25-ОН витамина D₃, а также обеспечение адекватного диализа не восстанавливают полностью мышечную функцию и толерантность к физической нагрузке у больных с терминальной почечной недостаточностью. В норме карнитин в избытке присутствует в мышечной ткани, но с течением диализной терапии его уровень снижается. Поэтому снабжение левокарнитином может восстановить мышечную массу и функцию. Детально были рассмотрены пять исследований [7], описывающих различные аспекты физической активности. Физическая активность оценивалась по индексу активности пациента (activity score), длительности физических упражнений, максимальному потреблению кислорода и площади сечения мышц середины плеча, измерению максимальной силы, физической рабочей нагрузке (exercise workload) и субъективной мышечной силе. Длительность лечения варьировала от 1 до 6 месяцев. Левокарнитин применялся внутривенно в конце сеанса диализа по 2 г в течение 6 недель или 6 месяцев по 20 мг/кг.

В исследовании, проведенном Siami et al., была отмечена тенденция ($p = 0,07$) к улучшению субъективной оценки физической активности при назначении левокарнитина в дозе 2 г в/в после сеанса на протяжении 6 месяцев.

Ahmad et al. сообщили о значимом увеличении площади сечения мышц в середине плеча ($p = 0,05$) у пациентов, получающих левокарнитин, при отсутствии изменений в группе плацебо. Также в группе больных, получавших левокарнитин, отмечались значимое увеличение максимального потребления кислорода (в среднем на 111 мл/мин; $p < 0,03$) и тенденция к увеличению длительности физических упражнений.

В исследовании, проведенном Fagher et al., наблюдалось увеличение максимальной мышечной силы в сравнении с исходными значениями ($p < 0,01$) в группе пациентов, получающих 2 г левокарнитина в/в после диализа. Курс лечения составил 6 недель.

Mioli et al. сообщили об увеличении максимальной рабочей нагрузки после 45 дней перорального применения левокарнитина, которое сохранялось и через 60 дней после лечения ($p < 0,05$).

Эффективность терапии левокарнитином при лечении анемии у больных, находящихся на гемодиализе

Высказано предположение о том, что дефицит карнитина может уменьшать время полужизни эритроцитов, отрицательно влияя на целостность

эритроцитарных мембран. Kooistra et al. показали связь между уровнем анемии и потребностью в эритропоэтине, с одной стороны, и уровнем свободного карнитина в сыворотке диализных пациентов — с другой. Несмотря на доступность рекомбинантного эритропоэтина и более широкое использование декстрана железа внутривенно в последние годы, значительная часть пациентов на гемодиализе продолжают страдать от анемии или требовать больших доз эритропоэтина для поддержания гемоглобина на рекомендованном уровне. Эпидемиологические исследования постоянно демонстрируют меньшую летальность среди пациентов с уровнем гематокрита в диапазоне 30–36 %, а рабочая группа по лечению анемии NKF-DOQI рекомендовала целевой гематокрит от 33 до 36 %, основываясь на детальном обзоре литературы группой экспертов [7].

Kavadias et al., назначившие 8 больным левокарнитин в дозе 2 г внутривенно, обнаружили повышение уровня гематокрита и снижение дозы рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) приблизительно до 50 % от его начальной дозы [34]. Сходные результаты были получены Vesela et al., у которых отмечалась редукция ЭПО до 64 % [35]. После трехмесячной терапии левокарнитином в дозе 40–60 мг/кг массы тела в неделю Boran et al. наблюдали 22% увеличение уровня гематокрита и 42% — потребности в рчЭПО [36].

В течение шести месяцев Labonia et al. лечили группу из 13 больных, находящихся на гемодиализе, левокарнитином в дозе 1 г в/в после диализа и сравнили их результаты с результатами группы плацебо ($n = 11$) [37]. Лечение левокарнитином уменьшило расход ЭПО на 38 % (от $102,2 \pm 52,6$ Ед/кг МТ/нед до $63,3 \pm 37,8$ Ед/кг МТ/нед), тогда как концентрации эндогенного ЭПО остались неизменными. Здесь также были пациенты, ответившие и не ответившие на лечение. Из 13 больных 7 ответили на терапию карнитином со снижением потребности в ЭПО, тогда как у оставшихся 6 участников исследования поддерживающая первоначальная доза ЭПО осталась неизменной. Весьма интересным результатом было то, что больные, ответившие на лечение, имели более высокую потребность в ЭПО и более высокие исходные концентрации эндогенного ЭПО в плазме, чем не ответившие. Авторы предположили, что дефицит карнитина у больных на гемодиализе способен приводить к более высокой резистентности к ЭПО, которая может быть скорректирована дополнительным назначением карнитина, в результате чего потребность в дополнительном ЭПО снижается.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Trovato et al., было продемонстрировано, что применение левокарнитина у пациентов на гемодиализе за 12 месяцев терапии повышает гематокрит с 25,5 до

37,4 %, тогда как в группе контроля отмечено его снижение с 24,0 до 21,8 % за данный промежуток времени [7].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Caruso et al. с участием 31 пациента изучались дозы эритропоэтина и показатель гематокрита при назначении 1 г в/в левокарнитина и плацебо после каждого сеанса гемодиализа. Было установлено, что в группе пациентов старше 65 лет ($n = 21$) применение левокарнитина сопровождалось значимым увеличением гематокрита (в среднем с 28,1 до 32,8 %) и снижением необходимой дозы эритропоэтина (в среднем с 141,3 до 92,8 Ед/кг), что значительно превосходило показатели группы плацебо [7].

Ряд членом рабочей группы считают, что пробное лечение L-карнитином перорально или внутривенно (примерно 1 г после диализа) обосновано у отдельных пациентов с анемией и/или очень высокой потребностью в эритропоэтине. Четырехмесячный период лечения достаточен для оценки ответа на левокарнитин [7].

Рекомендации к назначению левокарнитина при хроническом гемодиализе

Левокарнитин был синтезирован в 1960 г., а в 1962 г. была определена его роль как основного переносчика в транспортировке длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии через их внутреннюю мембрану. В митохондриях происходит β -окисление жирных кислот, которые являются главным источником энергии для тканей сердца и скелетных мышц. Поэтому адекватные уровни карнитина очень важны для нормальной функции этих органов [38].

В 1994 г. консенсусная группа по карнитину Американской ассоциации почечных больных (American Association of Kidney Patients — ААКР) выполнила обзор литературы по применению левокарнитина и, основываясь на 42 опубликованных исследованиях, включавших приблизительно 600 гемодиализных больных, разработала рекомендации по показаниям к лечению левокарнитином [39].

В декабре 1999 г. американская администрация по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) одобрила применение инъекционной формы левокарнитина (Carnitor®, SigmaTau Pharmaceuticals, Inc.) для профилактики и лечения дефицита карнитина у больных с терминальной почечной недостаточностью на поддерживающем гемодиализе [40]. Клинические практические рекомендации NKF-K/DOQI по питанию при ХПН [41], опубликованные в 2000 г., предлагают применять карнитин преимущественно для лечения ЭПО-резистентной анемии, ссылаясь на малое число доказательств для рутинного применения

карнитина у больных на поддерживающем гемодиализе. В то же время рабочая группа по питанию при ХПН рекомендовала продолжить исследования по лечению карнитином некоторых больных с симптомами недомогания, мышечной слабости, судорогами во время процедур гемодиализа, диализной гипотонией, плохим качеством жизни, которые не ответили на стандартные методы лечения [40, 41].

В 2003 году National Kidney Foundation была проведена конференция, посвященная консенсусу по карнитину (The Carnitine Consensus Conference), результаты которой были опубликованы в American Journal of Kidney Disease [42]. Результаты конференции позволили сделать несколько выводов:

- назначение левокарнитина не должно быть стандартным, необходим индивидуальный подход к пациентам с ТПН, находящимся на гемодиализе;

- несмотря на сравнительно небольшое количество исследований, посвященных изучению и доказательству эффекта карнитина у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на гемодиализе, специалисты склоняются к назначению препарата данным больным. Левокарнитин оказывает множество положительных эффектов на осложнения гемодиализа и снижает нежелательные явления, развивающиеся на его фоне;

- имеется много исследований, доказывающих значительное снижение нежелательного гипотензивного эффекта у пациентов с ХБП на ГД;

- рекомендовано оценивать уровень улучшений в результате применения данного препарата каждые три месяца на протяжении лечения пациентов с ХБП на ГД.

Хотя руководства K-DOQI не декларируют рекомендации по назначению карнитина пациентам с ХБП на ГД, его использование в качестве дополнительной терапии ввиду множества положительных влияний на осложнения ГД может быть многообещающим [42].

Пациенты, находящиеся на ГД, могут получать карнитин и пероральным, и внутривенным путем. Уровни карнитина в мышечной ткани повышаются на 60–200 % через 6 недель использования. Данных о токсичности опубликовано не было [43].

Вместе с тем центры координации программ «Медикэр» и «Медикэйд» (Centers for Medicare and Medicaid Services) в США после тщательного обзора литературы в 2003 году опубликовали национальный меморандум по решению страховых вопросов, связанных с терапией левокарнитином при ТПН, который отныне обеспечивает компенсацию «Медикэр» при наличии следующих показаний:

1. ЭПО-резистентная анемия (уровень гематокрита < 30 %), которая не отвечает на стандартную дозу ЭПО и заместительную терапию железом, при условии исследования иных причин анемии и их адекватного лечения.

2. Гипотония на гемодиализе, не отвечающая на обычное лечение (например, контроль жидкостного баланса), которая мешает проведению диализных процедур и требует дополнительных лечебных мер, причем такие эпизоды гипотонии должны встречаться не реже чем на 2 диализных процедурах за 30-дневный период [11].

Заключение

Подводя итоги данным настоящего обзора, можно сделать следующие выводы:

1. Карнитин является важным фактором в метаболизме длинноцепочечных жирных кислот. Вследствие его центрального положения в промежуточном обмене веществ он оказывает влияние на различные системы органов.

2. Концентрации общего и плазменного карнитина у больных в додиализной стадии ХПН зависят от степени повреждения почек — остаточной синтетической способности почек (биосинтеза) и возможностей почечной экскреции, а также потребления карнитина с пищей.

3. Хронический гемодиализ приводит к истощению запасов свободного и общего карнитина в сыворотке и мышечных тканях больных.

4. Заместительная терапия левокарнитином вызывает у больных на ГД длительную нормализацию концентраций карнитина в крови и тканях.

5. Левокарнитин оказывает кардиопротективное (антиангинальное и противоаритмическое действие, профилактика кардиомегалии), противоанемическое (коррекция анемии и уменьшение потребности в эритропоэтине) и анаболическое влияние, что нередко сопровождается увеличением мышечной силы и максимального потребления кислорода, уменьшением процедурных осложнений (эпизодов гипотонии и мышечных судорог), улучшением качества жизни.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке Украины появился левокарнитин европейского качества Метакартин (World Medicine). Метакартин выпускается в форме раствора для инъекций. При дефиците карнитина у пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза препарата составляет 10–20 мг/кг в виде медленной в/в инъекции после сеанса гемодиализа 3 раза в неделю. Внутривенное назначение Метакартина должно продолжаться минимум 3 месяца для восстановления запасов карнитина в мышцах. Необходимость повторного назначения определяется на основании контроля (с регулярными интервалами) уровня карнитина в плазме и мониторинга состояния пациента.

Список литературы

1. Ермоленко В.М. Хроническая почечная недостаточность // *Нефрология* / Под ред. И.Е. Тареевой. — М.: Медицина, 1995.
2. Стецюк Е.А. Современный гемодиализ. — М.: МИД, 1998.
3. *European Renal Association (ERA-EDTA) Registry* // *Nephron*. 2001; 54.

4. *United States Renal Data System: USRDS. 1997 Annual Data Report / The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*. Bethesda, M.D.

5. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. *Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease* // *Am. J. Kidney Dis.* 1998; Vol. 32 (suppl. 3): S112-S119.

6. Levey A.S., Beto J.A., Coronado B.E. et al. *Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease* // *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: 853-906.

7. Приложение X. Возможное использование L-карнитина у больных на программном диализе / *National Kidney Foundation, Inc. web version created by cyber Nephrology and the Nephron Information Center*, 2000.

8. Gulewitsch W., Krimberg R. *Zur Kenntnis der Extraktionsstoffe der Muskeln. 2. Mitteilung über das Carnitin* // *Hoppe-Seyler's Z Physiol. Chem.* 1905; 45: 326-330.

9. Schreiber B, Lewis V. *Management of carnitine deficiency in ESRD patients undergoing dialysis: challenges and considerations* // *Dialysis & Transplantation*. 2001; 30: 207-212.

10. Evans A. *Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology* // *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41 (suppl. 4): S13-S26.

11. Hoppel Ch. *The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism* // *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: S4S12.

12. Löster H. *Carnitin and cardiovascular diseases*. — *Ponte Press Verlags-GmbH, Bochum*, 2003.

13. Borum P.R. *Carnitine function* / Ed. by P.R. Borum // *Clinical Aspects of Human Carnitine Deficiency*. — *Elmsford, NY: Pergamon Press*, 1986. — 16-27.

14. DeVivo D.C., Tein I. *Primary and secondary disorders of carnitine metabolism* // *Int. Pediatr.* 1990; 5: 134-41.

15. Ahmad S. *L-carnitine in dialysis patients* // *Seminars in Dialysis*. 2001; 14(3): 209-217.

16. Scholte H.R., Pereira R.R., de Jonge P.C., Luyt-Houwen I.E.M., Hedwig M., Verduin M., Ross J.D. *Primary carnitine deficiency* // *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1990; 28: 351-357.

17. Tanphaichitr V., Leelahagul P. *Carnitine metabolism and human carnitine deficiency* // *Nutrition*. 1993; 9: 246-254.

18. Reddi A.S., Moquete M., Keshav G., DeAngelis B., Frank O., Baker H. *Plasma Carnitine Levels in Patients Undergoing Hemodialysis* *Departments of Medicine and Preventive Medicine and Community Health, UMDNJ-New Jersey Medical School*. — *Newark, N.J., USA: Nephron*, 1998. — 80. — 87-88.

19. Evans A.M., Faull R.J., Nation R.L., Prasad S., Elias T., Reuter S.E., Fornasini G. *Impact of hemodialysis on endogenous plasma and muscle carnitine levels in patients with end-stage renal disease* // *Kidney Int.* 2004; 66 (4): 1527-1534.

20. Moorthy A.V., Rosenblum M., Rajaram R., Smug A.L. *A comparison of plasma and muscle carnitine levels in patients on peritoneal or hemodialysis for chronic renal failure* // *Am. J. Nephrol.* 1983; 3: 205-208.

21. Leschke M., Rumpf K.W., Eisenhauer T., Fuchs C., Becker K., Kothe U., Scheler F. *Quantitative assessment of carnitine loss during hemodialysis and hemofiltration* // *Kidney Int.* 1983; Suppl. 16: S143-S146.

22. Zilleruelo G., Novak M., Hsia S.L., Goldberg R., Abitbol C., Monkus E., Strauss J. *Effect of dialysate composition on the lipid response to L-carnitine supplementation* // *Kidney Int.* 1989; Suppl. 27: S259-S263.

23. Borum P.R., Taggart E.M. *Carnitine nutrition of dialysis patients* // *J. Am. Diet. Assoc.* 1986; 86: 644-647.

24. Bohmer T., Bergrem H., Eiklid K. *Carnitine deficiency induced during intermittent haemodialysis for renal failure* // *Lancet*. 1978; 8056: 126-128.

25. *US Renal Data System: Excerpts from the USRDS2001 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States* // *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38 (suppl. 3): S135-S146.

26. Pauly D.F., Pepine C.J. *The role of carnitine in myocardial dysfunction* // *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41 (suppl. 4): S35-S43.

27. Suzuki Y., Narita M., Yamazaki M. Effects of L-carnitine on arrhythmias during hemodialysis // *Jpn Heart*. 1982; J 23: 349-359.
28. Kudoh Y., Shoji T., Oimatsu H., Yoshida S., Kikuchi K., Iimura O. The role of L-carnitine in the pathogenesis of cardiomegaly in patients with chronic hemodialysis // *Jpn Circ. J.* 1983; 47: 1391-1397.
29. Chan M.K., Persaud J.W., Varghese Z., Baillo R.A., Moorhead J.F. Response patterns to DL-carnitine in patients on maintenance haemodialysis // *Nephron*. 1982; 30: 240-243.
30. Elisaf M., Bairaktari E., Katopodis K., Pappas M., Sferopoulos G., Tzallas C., Tsolas O., Siamopoulos K.C. Effect of L-carnitine supplementation on lipid parameters in hemodialysis patients // *Am. J. Nephrol.* 1998; 18: 416-421.
31. Bertoli M., Battistella P.A., Vergani L., Naso A., Gasparoto M.L., Angelini C. Carnitine deficiency induced during hemodialysis and hyperlipidemia: effect of replacement therapy // *Amer. J. Clin. Nutr.* 1981; 34: 1496-1500.
32. Lacour B., Di Giuglio S., Chanard J., Ciancioni C., Haguët M., Lebkiri B., Basile C., Druke T., Assam R., Funck-Brentano J.L. Carnitine improves lipid anomalies in haemodialysis patients // *Lancet*. 1980; 11 (8198): 763-764.
33. Vacha G.M., Giorcelli G., Siliprandi N., Corsi M. Favorable effects of L-carnitine treatment on hypertriglyceridemia in hemodialysis patients: decisive role of low levels of high-density lipoprotein-cholesterol // *Am. J. Clin. Nutr.* 1983; 38: 532-540.
34. Kavadias D., Fourtounas C., Tsouchnikas J., Barboutis K. L-carnitine and erythropoietin requirements in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28: 156.
35. Vesela E., Racek J., Trefil L., Jankovy'ch V., Pojer M. Effect of L-carnitine supplementation in hemodialysis patients // *Nephron*. 2001; 88: 218-223.
36. Boran M., Dalva I., Gonenc F., Cetin S. Response to recombinant human erythropoietin (r-Hu EPO) and Lcarnitine combination in patients with anemia of endstage renal disease // *Nephron*. 1996; 73: 314-315.
37. Labonia W.D. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin // *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 26: 757-764.
38. Eknoyan G., Lindberg J.S. On the evolving nature of understanding dialysis-related disorders // *American Journal of Kidney Disease*. 2003; 41 (suppl. 4): S1-S3.
39. Ahmad S., Brass E., Hoppel C., Koople J., Lasagna L., Lundin A.P., Schreiner G., Sheridan M. Consensus Group Statement: Role of carnitine in treating renal dialysis patients // *Dial. Transpl.* 1994; 23: 177-181.
40. Schreiber B., Lewis V. Management of carnitine deficiency in ESRD patients undergoing dialysis: challenges and considerations // *Dialysis & Transplantation*. 2001; 30: 207-212.
41. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. — New York, National Kidney Foundation, 2000.
42. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference Practice Recommendations // *American Journal of Kidney Diseases*. 2003; 41: 868-876.
43. Chazot C., Jean G., Vo Van C., Charra B., Terrat J.C., Laurent G. Serum carnitine as a marker of protein malnutrition (Abstract) // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997; 8: 230A.

Підготувала Татяна ЧИСТИК ■