

Возможности применения препаратов карнитина в педиатрической практике

И.Н. Захарова, Т.М. Творогова

Possibilities of using carnitine preparations in pediatric practice

I.N. Zakharova, T.M. Tvorogova

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Мировой и отечественный опыт свидетельствует о том, что в основе генеза многих детских болезней лежат нарушения клеточного энергообмена. Приведен обзор отечественных и зарубежных исследований, посвященных значению дефицита L-карнитина при различных заболеваниях у детей. Рассматриваются роль данного вещества в энергообмене, причины карнитиновой недостаточности. Применение L-карнитина позволяет добиться существенных результатов в лечении и профилактике многих заболеваний и патологических состояний.

Ключевые слова: дети, нарушения энергообмена, L-карнитин, карнитиновая недостаточность.

The experience gained in the world and Russia suggests that cellular energy exchange disturbances underlie the genesis of many childhood diseases. The paper reviews the worldwide and Russian studies dealing with the implication of L-carnitine deficiency in different diseases in children and considers the role of this substance in energy exchange and the causes of carnitine deficiency. The administration of L-carnitine makes it possible to achieve significant results in the treatment and prevention of many diseases and abnormalities.

Key words: children, energy exchange disturbances, L-carnitine, carnitine deficiency.

В настоящее время врачей многих специальностей привлекает так называемая энерготропная терапия, т.е. терапия, направленная на восстановление энергетики клетки. Известно, что нарушения клеточного энергообмена встречаются при многих патологических состояниях, в частности, при болезнях сердечно-сосудистой, центральной нервной систем, при наследственных заболеваниях, гастроэнтерологической патологии и др. Нам импонирует мнение В.С. Сухорукова о необходимости выделения еще одного варианта диатеза, сопровождающегося индивидуальной недостаточностью цитоэнергетического статуса организма (энергодефицитного диатеза) [1]. Энергодефицитный диатез — не болезнь, а состояние, характеризующееся предрасположенностью к нарушениям клеточной энергетики, возникающим на фоне различных заболеваний и часто приводящим к их декомпенсации. Одной из причин, способствующих нарушению энергообеспечения клетки, является дефицит карнитина — биологически активного витаминоподобного вещества, играющего ключевую роль в клеточном метаболизме.

Карнитин — природное вещество, 75% которого поступает в организм человека с мясными и молочными продуктами, а 25% — синтезируется в печени и почках из аминокислот метионина и лизина. Известно, что даже при строгой вегетарианской диете требуемое количество карнитина образуется из белков растительного происхождения. В биосинтезе карнитина участвуют такие кофакторы, как витамины группы В (ниацин, пиридоксин), аскорбиновая кислота, а также железо. Молоко здоровой матери при сбалансированном питании является основным источником карнитина для младенца. Содержание карнитина в женском молоке составляет от 60 до 70 нмоль/мл [2]. В случае преждевременных родов содержание карнитина в грудном молоке чаще недостаточное. В специальные смеси для вскармливания младенцев, приготовленные на основе сои, в настоящее время добавляется карнитин, так как показано, что у младенцев, вскармливаемых такими смесями, появляются симптомы карнитиновой недостаточности. В молочных смесях для вскармливания детей первого года жизни содержание карнитина обычно сравнимо или выше, чем в грудном молоке [3].

Основной функцией карнитина является транспорт длинноцепочечных жирных кислот через митохондриальную мембрану. Образованный ацилкарнитиновый эфир переносится через митохондриальную мембрану под действием фермента

© И.Н. Захарова, Т.М. Творогова, 2008

Ros Vestn Perinatol Pediat 2008; 4:88–93

Адрес для корреспонденции: 123373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Карнитон



Серия препаратов, улучшающих процесс энергообмена в клетках

- Используются в составе комплексной энерготропной терапии.
- Основное действующее вещество – L-карнитин – рекомендован для применения в педиатрии (детская кардиология, неврология, гастроэнтерология, урология и нефрология).
- L-карнитин в форме тартрата обеспечивает высокую биодоступность и безопасность препаратов.
- Удобны в применении: выпускаются в форме концентрированного раствора (40 %) и таблеток (500 мг).

Телефон горячей линии: 8-800-200-86-86
(звонок из любого региона России бесплатный)
www.akvion.ru



карнитин-ацилкарнитинтранслоказы. После проникновения внутрь митохондрии карнитин заменяется на КоА, необходимый для последующего β -окисления и последующего образования АТФ. Процессы окисления происходят с помощью карнитиновых ацилтрансфераз.

При отсутствии карнитина жирные кислоты, имеющие длинный углеводородный радикал, не способны проникнуть через мембрану митохондрий. Кроме того, карнитин обеспечивает окисление среднецепочечных жирных кислот, происходящее не в митохондриях, а в цитозоле. Помимо указанного, карнитин участвует в цикле трикарбоновых кислот, кетогенезе и гликонеогенезе, способствует накоплению энергии внутри клетки и ее переносу между органеллами.

Карнитин находится в плазме крови, эритроцитах, а также в сердечной мышце, почках, печени, тканях мозга, мышцах. Клинические проявления карнитиновой недостаточности многообразны. Как правило, основным симптомом является выраженная мышечная слабость. Среди других клинических признаков карнитиновой недостаточности отмечается нарушение питания (дефицит массы), артериальная гипотония, гипербилирубинемия, нарушение функции печени, гипераммонемия, гипертриглицеридемия, склонность к повторным инфекциям, энцефалопатия, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, гипогликемия, метаболический ацидоз. Выделяют первичные и вторичные формы карнитиновой недостаточности.

Первичная карнитиновая недостаточность вызвана наследственным дефектом транспортера карнитина, осуществляющего его перенос из плазмы крови в периферические ткани. Она проявляется выраженной общей мышечной слабостью, вялостью, гипотонией, энцефалопатией, гипогликемией, гипокетонемией, увеличением размеров печени, поражением миокарда, комой и даже смертью.

Вторичная карнитиновая недостаточность может быть связана либо с врожденными дефектами метаболизма, ацидурией, либо с приобретенной его недостаточностью. При этом уровень общего и свободного карнитина в плазме крови выше, чем в случае первичной недостаточности [4].

Приобретенная карнитиновая недостаточность обусловлена:

- пониженным синтезом карнитина (почечная или печеночная недостаточность);
- высокой потерей карнитина с мочой (у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе);
- нарушением всасывания карнитина в кишечнике (синдром укороченной тонкой кишки);
- сниженным потреблением (дефицит в питании,

диетические ограничения, парентеральное питание);

- приемом лекарственных препаратов (азидотимидина, препаратов вальпроевой кислоты).

Для диагностики карнитиновой недостаточности используют определение его содержания (общего, свободного, а также связанного с остатками жирных кислот) в плазме крови, эритроцитах и тканях. Чаще всего определяют содержание общего количества карнитина, свободного карнитина и его ацилированной формы. При этом количество свободного карнитина должно быть больше, чем ацилированного, а концентрация карнитина в мышцах всегда бывает выше, чем в плазме крови или какой-либо другой ткани. Карнитиновую недостаточность диагностируют при содержании свободной формы карнитина в плазме крови ниже 20 мкмоль/мл или при отношении ацилированной формы к свободной более 0,4 [4].

Известно, что у большинства здоровых людей эндогенный синтез карнитина достаточен. У новорожденных и детей до 7-летнего возраста синтез его ограничен, что проявляется симптомами, свидетельствующими о карнитиновой недостаточности. Концентрация общего карнитина в плазме крови у новорожденных и грудных детей составляет от 31 до 61 мкмоль/мл [2]. Установлено, что концентрация общего карнитина у детей старше 1 года и подростков при регулярном употреблении мяса составляет от 28 до 84 мкмоль/мл, что соответствует таковой для взрослого человека [4].

Дефицит карнитина чаще встречается у новорожденных на фоне парентерального питания. У детей, находящихся на грудном вскармливании, появление вторичной карнитиновой недостаточности может быть спровоцировано низким карнитиновым статусом матери и ее неправильным питанием. Новорожденные и дети грудного возраста имеют высокий риск развития карнитиновой недостаточности из-за низкого уровня активности фермента гамма-бутиробетаин гидроксилазы, активность которой у детей раннего возраста составляет около 12% от активности у взрослых людей [5]. У недоношенных недостаточный синтез карнитина усугубляется неспособностью накапливать карнитин в тканях. Кроме того, недоношенные часто лишены того карнитина, который здоровые дети получают с молоком матери. В периоде новорожденности низкий уровень кетонных продуктов окисления особенно опасен для жизни, так как кетоны являются основным энергетическим ресурсом развивающейся нервной системы [6]. Начиная с раннего постнатального периода карнитин остро необходим в связи с повышенной потребностью в энергии, особенно для функционирования сер-

дечной и скелетных мышц. В исследовании, проведенном С.Ф. Гнусаевым, показано, что включение L-карнитина в терапию новорожденных с гипоксической ишемией миокарда способствует восстановлению систолической и диастолической функции миокарда, что обусловлено улучшением энергообеспечения кардиомиоцитов [7].

Пациенты с почечной недостаточностью имеют повышенную вероятность дефицита карнитина [6]. В настоящее время появились перспективы применения карнитина у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на перитонеальном или гемодиализе. Известно, что при диализе развивается недостаточность карнитина, проявляющаяся снижением его содержания в крови и тканях. Среди доказанных причин развития карнитиновой недостаточности у таких больных имеют значение потери карнитина во время диализа, уменьшение всасывания в кишечнике, нарушение синтеза в почках, а также увеличение потребности в этом веществе.

Исследования, посвященные применению карнитина в нефрологии, демонстрируют противоречивые рекомендации. Ряд клинических рекомендаций для взрослых больных, получающих диализ, в частности, NKF-K/DOQI (Clinical practice guidelines for nutrition in CRF), не советует рутинное назначение карнитина [8]. В работе итальянских авторов [9] оценивалось назначение карнитина внутрь в дозе 20 мг/кг в сутки у 24 детей, находящихся на диализе. Наблюдения показали, что прием карнитина приводит к повышению содержания свободного карнитина в плазме крови, однако не влияет на концентрацию гемоглобина, уровень липидов, потребность в эритропоэтине. Следует отметить малую продолжительность наблюдения (3 мес), небольшое число больных и отсутствие контрольной группы в данном исследовании. Показано, что назначение карнитина в дозе 50 мг/кг в сутки у детей, находящихся на перитонеальном диализе, приводит к снижению уровня аполипопротеина В и оказывает незначительное влияние на другие параметры липидного спектра [10]. Учитывая, что повышенный уровень аполипопротеина В связан с ускоренным атеросклерозом, использование карнитина у данной категории больных может иметь клиническое значение.

В исследовании, посвященном лечению L-карнитином детей в возрасте от 4 до 15 лет с синдромом гиперактивного мочевого пузыря, продемонстрировано позитивное влияние препарата на дневные симптомы расстройств мочеиспускания, отражающие выпадение резервуарной функции мочевого пузыря (поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи) [11]. Таким образом, дальнейшее изучение действия карнити-

на как антиоксиданта, антигипоксанта, препарата, влияющего на различные звенья метаболизма, позволит более широко и дифференцированно использовать его терапевтические возможности в лечении больных с патологией органов мочевой системы [12].

Карнитин имеет большое значение для функционирования центральной нервной системы. Он участвует в восстановлении мембран, снижая тем самым повреждение нейронов, улучшает метаболизм клеток мозга после периодов ишемии/реперфузии, положительно влияет на восстановление нарушенных рецепторных систем головного мозга. Целесообразность назначения карнитина при неврологических заболеваниях у детей как врожденного, так и приобретенного генеза изучается в последние годы. Внимание привлекает не только собственно влияние карнитина на центральную нервную систему, но и его влияние на другие клинически значимые процессы. Так, в работе итальянских авторов [13] продемонстрировано, что продолжительный прием ацетилкарнитина в дозе 50 мг/кг в сутки в течение 6 мес приводит к улучшению электрокардиографических показателей сердечной функции у девочек с синдромом Ретта (наследственным неврологическим заболеванием, характеризующимся дисфункцией вегетативной нервной системы). Это может иметь большое клиническое значение в связи со снижением риска развития аритмий, в том числе приводящих к внезапной сердечной смерти. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, организованном в Германии [14], на основании данных магнитно-резонансной спектроскопии показано, что назначение карнитина в дозе 3 г в сутки у 16 детей с атаксией Фридрейха (наиболее частая форма аутосомно-рецессивных атаксий) приводит к улучшению митохондриального образования АТФ. Механизм действия карнитина связан с компенсацией его вторичной недостаточности при этом заболевании, что приводит к улучшению митохондриальных функций. Требуются дальнейшие исследования для оценки клинического значения обнаруженного эффекта.

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, осуществленном в Голландии, показано, что ежедневный прием 100 мг/кг карнитина приводит к статистически и клинически значимому улучшению состояния у детей с синдромом гиперактивности и дефицита внимания [15]. Это заболевание в настоящее время считается преимущественно врожденным. Оно проявляется нарушениями поведения, обусловленными структурными и функциональными повреждениями связей между корой и базальными ганглиями. Синдром гиперактивности и дефицита внимания — наиболее частое неврологическое

расстройство у детей, при этом симптомы могут сохраняться в подростковом возрасте, а также у взрослых. Механизм действия карнитина окончательно неясен, предполагают, что он оказывает положительное влияние на энергетические процессы нейронов. Особенно важно, что риск побочных эффектов при терапии карнитином минимален.

Опубликована работа, продемонстрировавшая улучшение проявлений субклинической нейропатии у детей с сахарным диабетом I типа после лечения карнитином в дозе 2 г/м² в сутки в течение 2 мес [16]. При этом эффект был более выражен на ранних стадиях заболевания, выявляемых только при помощи электромиографии. К сожалению, у больных с более тяжелыми проявлениями патологии улучшение было не столь выражено. Возможно, это связано с небольшой продолжительностью терапии.

Значению карнитина при различных наследственных дефектах (преимущественно митохондриальных) посвящена большая часть исследований. В основе действия карнитина в данном случае лежит его участие в энергетическом обмене (транспорт жирных кислот в митохондрии). Британские авторы показали, что прием карнитина в дозе 100 мг/кг в сутки в течение 4 нед приводит к значительному улучшению переносимости физических нагрузок у пациентов с субклиническим дефицитом ацетил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот [17]. Положительный эффект в данном случае связывают с влиянием карнитина на метаболизм сердечных и скелетных мышц.

Исследованиями, проведенными в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии, показано, что для пациентов, страдающих моногенными болезнями соединительной ткани, характерно повышение уровня лактата и пирувата в сыворотке крови, снижение содержания макроэргических соединений, нарушение процессов перекисного окисления липидов, снижение антиокислительной активности плазмы. Выявленные биохимические нарушения свидетельствуют о наличии митохондриальной дисфункции, что подтверждается присутствием морфологических признаков митохондриальной недостаточности (увеличение количества «рваных» красных мышечных волокон, ультраструктурные нарушения митохондрий) [18]. Полученные авторами данные позволили предположить роль нарушений клеточной биоэнергетики, а также дефицита карнитина в патогенезе моногенных заболеваний соединительной ткани. Очевидно, что дозы карнитина у данной категории больных должны быть высокими, а длительность терапии достаточная [18].

Карнитин применяется в гематологии. В двух работах продемонстрирована эффективность карнитина при талассемии и серповидно-клеточной анемии. Показано, что назначение карнитина в дозе 50 мг/кг в сутки детям с серповидно-клеточной анемией в течение 6 мес приводит к улучшению диастолической функции миокарда и течению легочной гипертензии [19]. Авторы отметили снижение риска венозных окклюзий и частоты проведения переливания крови у этих больных. Результаты данного исследования ставят вопрос о необходимости организации крупного рандомизированного клинического испытания. Та же группа авторов продемонстрировала [20], что прием карнитина в дозе 50 мг/кг в сутки приводит к улучшению эхокардиографических и ангиографических (радионуклидная ангиография) показателей функционального состояния сердца у детей с талассемией. Учитывая, что изменения со стороны сердца, связанные с хронической анемией и развитием гемосидероза, являются ведущей причиной смерти этих больных, необходимость использования карнитина при талассемии требует дальнейшего изучения.

Появились исследования, свидетельствующие о том, что при приеме карнитина улучшаются клинические проявления респираторных и гастроэнтерологических заболеваний [21, 22].

Согласно доступным на настоящий момент данным, негативные эффекты при приеме карнитина наблюдаются при дозировке около 50 мг/кг в сутки [23], рекомендованная доза для детей составляет от 10 до 20 мг/кг в сутки (в том числе и для пациентов с вторичной карнитиновой недостаточностью). Показано, что препарат усваивается лучше, если дневную дозу разделить на несколько приемов [24]. Ввиду того, что основная часть карнитина поступает в организм с помощью пассивной диффузии в тонкой кишке, пациенты после резекции кишечника неспособны к нормальному всасыванию карнитина и, следовательно, им необходимо его внутривенное введение.

Таким образом, многочисленными исследованиями установлено, что прием карнитина улучшает показатели метаболизма [25]. Целесообразно продолжение исследований, направленных на оптимизацию длительности лечения и дозировок препарата. В настоящее время появился новый препарат L-карнитина — карнитон, выпускаемый в растворе (содержание L-карнитина 30 мг в 1 капле) и в таблетках (500 мг в 1 таблетке). Препарат необходимо принимать один раз в день во время еды, предварительно растворив в кипяченой воде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии. Рациональная фармакотерапия 2007; 2: 40—47.
2. Borum P.R. Carnitine in neonatal nutrition. J Child Neurol 1995; 10 Suppl: 2S25—2S31.
3. Penn D., Dolderer M., Schmidt-Sommerfeld E. Carnitine concentrations in the milk of different species and infant formulas. Biol Neonate 1987; 52: 70—79.
4. Crill C.M., Wanug B., Storm M.C., Helms R.A. Carnitine: a conditionally essential nutrient in the neonatal population? J Pediatr Pharmacol Ther 2001; 6: 225—236.
5. Rebouche C.J. Recent advances in carnitine biosynthesis and transport. In: Borum P.R., ed. Clinical Aspects of Human Carnitine Deficiency. Elmsford, NY: Pergamon Press 1986; 1—15.
6. Giovannini M., Agostoni C., Salari P.C. Is carnitine essential in children? J Int Med Res 1991; 19: 88—102.
7. Гусаев С.Ф., Шибяев А.Н., Федерякина О.Б., Иванов Д.А. Эффективность применения лекарственного препарата элькар в терапии новорожденных с ишемией миокарда. Вестн педиат фармакол и нутрициол 2005; 2: 4: 11—14.
8. Belay B., Esteban-Cruciani N., Walsh C.A., Kaskel F.J. The use of levo-carnitine in children with renal disease: a review and a call for future studies. Pediatr Nephrol 2006; 21: 308—317.
9. Verrina E., Caruso U., Calevo M.G. et al. Effect of carnitine supplementation on lipid profile and anemia in children on chronic dialysis. Pediatr Nephrol 2007; 22: 727—733.
10. Kosan C., Sever L., Arisoy N. et al. Carnitine supplementation improves apolipoprotein B levels in pediatric peritoneal dialysis patients. Pediatr Nephrol 2003; 18: 1184—1188.
11. Белоусова И.С., Вишневецкий Е.Л., Сухоруков В.С. Обоснование и эффективность L-карнитина в лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем. Рос вестн перинатол и педиатр 2004; 1: 51—55.
12. Мондоев Л.Г., Бирюкова Л.С. Применение карнитина у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным диализом. Нефрол и диализ 2007; 9: 4: 391—394.
13. Guideri F., Acampa M., Hayek Y., Zappella M. Effects of acetyl-L-carnitine on cardiac dysautonomia in Rett syndrome: prevention of sudden death? Pediatr Cardiol 2005; 26: 574—577.
14. Schols L., Zange J., Abele M. et al. L-carnitine and creatine in Friedreich's ataxia. A randomized, placebo-controlled crossover trial. J Neural Transm 2005; 112: 789—796.
15. Van Oudheusden L.J., Scholte H.R. Efficacy of carnitine in the treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2002; 67: 33—38.
16. Uzun N., Sarikaya S., Uluduz D., Aydin A. Peripheral and autonomic neuropathy in children with type 1 diabetes mellitus: the effect of L-carnitine treatment on the peripheral and autonomic nervous system. Electromyogr Clin Neurophysiol 2005; 45: 343—351.
17. Lee P.J., Harrison E.L., Jones M.G. et al. L-carnitine and exercise tolerance in medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (MCAD) deficiency: A pilot study. J Inher Metab Dis 2005; 28: 141—152.
18. Николаева Е.А., Семячкина А.Н., Воздвиженская Е.С. Недостаточность карнитина и ее коррекция у детей с генетически детерминированной патологией. Рос вестн перинатол и педиатр 2005; 1: 14—17.
19. El-Beshlawy A., Abd El Raouf E., Mostafa F. et al. Diastolic dysfunction and pulmonary hypertension in sickle cell anemia: is there a role for L-carnitine treatment? Acta Haematol 2006; 115: 91—96.
20. El-Beshlawy A., Ragab L., Fattah A.A. et al. Improvement of cardiac function in thalassemia major treated with L-carnitine. Acta Haematol 2004; 111: 143—148.
21. Weaver L.T., Rosenthal S.R., Gladstone W., Winter H.S. Carnitine deficiency: a possible cause of gastrointestinal dysmotility. Acta Pediatr 1992; 81: 79—81.
22. Iafolla A.K., Browning I.B., Roe C.R. Familial infantile apnea and immature beta oxidation. Pediatr Pulmonol 1995; 20: 167—171.
23. Sulkers E.J., Lafeber H.N., Degenhart H.J. et al. Effects of high carnitine supplementation on substrate utilization in low-birth-weight infants receiving total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr 1990; 52: 889—894.
24. Melegh B., Kerner J., Sandor A. et al. Oral L-carnitine supplementation in low-birth-weight newborns: a study on neonates requiring combined parenteral and enteral nutrition. Acta Paediatr Hung 1986; 27: 253—258.
25. Ключников С.О. Перспективы применения L-карнитина в педиатрии. Consilium medicum-Педиатрия 2007; 2: 116—119.

Поступила 15.05.08