

17. Оспельникова Т.П., Колодяжная Л.В., Табаков В.Ю. Под ред. Ф.И. Ершова. Определение интерферонового статуса, как показателя неспецифической резистентности организма человека. Практические рекомендации / М., 2018; 26 с. [Ospel'nikova T.P., Kolodyazhnaya L.V., Tabakov V.Yu. Pod red. F.I. Ershova. Opredelenie interferonovogo statusa, kak pokazatelya nespetsificheskoi rezistentnosti organizma cheloveka. Prakticheskie rekomendatsii / M., 2018; 26 s. (in Russ.)].

18. Пикуза О.И. и др. Интерфероновый статус и функциональная активность фагоцитов у детей с рецидивирующими бронхитами // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 1997; 76 (5): 11–4 [Pikuz O.I. i dr. Interferonovyi status i funktsional'naya aktivnost' fagotsitov u detei s retsdiviruyushchimi bronkhitami // Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. – 1997; 76 (5): 11–4 (in Russ.)].

19. Селькова Е.П., Волчецкий А.Л., Лапицкая А.С. и др. Влияние Оциллококцинума на интерферонобразование у часто болеющих детей // Педиатрия. – 2009; 4: 42–7 [Sel'kova E.P., Volchetskii A.L., Lapitskaya A.S. i dr. Vliyaniye Otsillokoktsinuma na interferonooobrazovaniye u chasto boleyushchikh detei // Pediatriya. – 2009; 4: 42–7 (in Russ.)].

20. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины / М.: Медицина, 1979–1981 [Solov'ev V.D., Bektemirov T.A. Interferony v teorii i praktike meditsiny / M.: Meditsina, 1979–1981 (in Russ.)].

21. Стратегия научно-технологического развития России до 2035 года утверждена указом президента РФ [Strategiya nauchno-tekhnologicheskogo razvitiya Rossii do 2035 goda utverzhdena ukazom prezidenta RF (in Russ.)]. URL: <http://sntr-rf.ru/events/strategiya-nauchno-tekhnologicheskogo-razvitiya-rossii-do-2035-goda-utverzhdena-ukazom-prezidenta-rf/> [03.01.2019]

22. Чеботарева Т.А. Интерфероновый статус и эффективность виферона при гриппе и других ОРВИ у детей. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2000; 22 с. [Chebotareva T.A. Interferonovyi status i effektivnost' viferona pri grippe i drugih ORVI u detei. Diss. ... kand. med. nauk. M., 2000; 22 s. (in Russ.)].

23. Bocci V. Production and role of interferon in physiological conditions // Biol. Rev. Camb. Philos. Soc. – 1981; 56 (1): 49–85.

24. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon // Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. – 1957; 147 (927): 258–67.

25. Malmgaard L. Induction and regulation of IFNs during viral infections // J. Interferon Cytokine Res. – 2004; 24 (8): 439–54.

26. Randall R., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures // J. Gen. Virol. – 2008; 89: 1–47.

27. Zhang S., Boisson-Dupuis S., Chappigier A. et al. Inborn errors of interferon (IFN)-mediated immunity in humans: insights into the respective roles of IFN- α / β , IFN- γ , and IFN- λ in host defense // Immunol. Rev. – 2008; 226: 29–40.

RATIONALE FOR DETERMINATION OF THE INTERFERON STATUS IN DIFFERENT PATHOLOGICAL PROCESSES

O. Gizinger, Biol.Dr.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

The paper presents data on the role of the interferon (IFN) system in regulating an immune response, families and types of interferons and the researches of leading Russian scientists in studying the age-specific features of the IFN system. There is evidence for necessity of studying the interferon status in patients with different pathological processes. The paper also considers the features of the preanalytical stage of laboratory diagnosis, the current reference values of interferon system parameters and the results obtained by the leading researchers studying the interferon system in the Russian Federation.

Key words: interferons, immune system, innate immunity, acquired immunity.

For citation: Gizinger O. Rationale for determination of the interferon status in different pathological processes // Vrach. – 2019; 30 (4): 15–20. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-04-03>

Применение L-карнитина в общей врачебной практике¹

Ж. Сизова, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Ших, доктор медицинских наук, профессор,
А. Махова, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
E-mail: sizova-klinfarma@mail.ru

Представлены результаты ряда экспериментальных и клинических исследований, доказывающих перспективность применения L-карнитина в клинике внутренних болезней. Дополнительный прием L-карнитина в дополнение к основной этиопатогенетической терапии вследствие его антиоксидантных и антигипоксантных свойств назначается кардиологами, нефрологами, неврологами, геронтологами. Ранее проведенные нами экспериментальные исследования показали отсутствие влияния L-карнитина на активность системы P450 CYP 3A4, что снижает вероятность возникновения межлекарственного взаимодействия на уровне метаболизма лекарственных препаратов, метаболизирующихся P450 3A4. При использовании L-карнитина в составе комплексной фармакотерапии препарат обладает повышенным профилем безопасности у коморбидных пациентов, принимающих L-карнитин.

Ключевые слова: кардиология, L-карнитин, P450 CYP 3A4, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность, межлекарственное взаимодействие, антиоксидант, антигипоксант.

В настоящее время в центре внимания клинической медицины смещается в сторону персонализированной медицины, основу которой составляют повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии благодаря ее индивидуализации. При назначении комбинированной фармакотерапии особое внимание уделяется вопросам взаимодействия лекарственных средств (ЛС) [1].

Витамины и витаминоподобные вещества являются жизненно необходимыми органическими соединениями, участвующими в основных биохимических процессах в организме человека, и широко применяются в клинической практике, чаще — в составе комбинированной терапии для коррекции ряда патологических состояний. Однако, как правило, врачи не учитывают возможное влияние витаминов и витаминоподобных веществ на активность изоферментов цитохрома, метаболизирующих ЛС, что, как показано в ряде исследо-

¹Данная статья основана на исследовании, впервые опубликованном в журнале «Терапевтический архив», 2019, №1 (Сизова Ж.М., Ших Е.В., Махова А.А. Применение L-карнитина в общей врачебной практике. — Тер. арх. — 2019; 91 (1): 114–120 [Sizova Zh.M., Shikh E.V., Makhova A.A. Significance of L-carnitine in internal medicine. Therapeutic Archive. 2019; 91 (1): 114–120. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000040]. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000040).

ваний, может вести к изменениям фармакологического ответа на лекарственную терапию [1, 2].

L-карнитин — производное аминокислоты лизина. Он получил свое название в связи с тем, что впервые был выделен из мяса (*carnis*). В последние годы биологическая роль L-карнитина в организме человека прицельно изучается в связи с широкими перспективами его клинического применения [3].

У здоровых людей гомеостаз L-карнитина поддерживается путем его многостадийного эндогенного биосинтеза из аминокислот лизина и метионина, его абсорбции из пищи и дальнейшей элиминации и реабсорбции почками. Хотя биодоступность L-карнитина из пищи довольно высока, при пероральном приеме биологически активных веществ, содержащих L-карнитин, абсорбция его составляет 14–18% общей дозы [3–5]. Поиск соединений L-карнитина с более высокой биодоступностью привел к разработке ацетилированной формы L-карнитина, биодоступность которой при пероральном приеме выше, чем у L-карнитина [6]. Так, показано, что прием L-карнитина в дозе 2,0 г/сут в течение 50 дней увеличивает плазменный уровень L-карнитина на 43% [3].

В норме большая часть L-карнитина реабсорбируется почками, в связи с чем экскреция его обычно низкая. Однако некоторые состояния (диета с повышенным содержанием белка и жиров, беременность) способствуют снижению реабсорбции L-карнитина и соответственно приводят к увеличению его экскреции и уменьшению содержания в организме [7].

L-карнитин синтезируется главным образом в печени, но также и в почках, а затем транспортируется в другие ткани, особенно использующие жирные кислоты (ЖК) в качестве основного субстрата для образования аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), такие как скелетная мускулатура и сердечные мышцы. Одна из основных функций L-карнитина — транспорт ЖК (преимущественно — длинноцепочечных) через внутреннюю мембрану в матрикс митохондрии для образования АТФ в процессе β -окисления [3]. С этой целью одни специфические митохондриальные ферменты переносят ЖК на L-карнитин с образованием ацилкарнитинов, а другие транспортируют это эфирное соединение в митохондриальный матрикс [8].

У здоровых людей без нарушений обмена веществ, как правило, синтезируется достаточное количество L-карнитина; даже у строгих вегетарианцев (веганов) не обнаруживаются признаков дефицита L-карнитина [3, 9]. Однако младенцы, особенно недоношенные, рождаются с низкими запасами L-карнитина, что ставит их в группу риска по его дефициту, учитывая высокие темпы роста в данной возрастной группе.

ПЕРВИЧНЫЙ ДЕФИЦИТ КАРНИТИНА

Генерализованная форма первичного дефицита L-карнитина. Первичный системный дефицит кар-

нитина представляет собой редкое аутосомно-рецессивное расстройство, вызванное мутациями в гене для транспортного белка L-карнитина OСТN2, что приводит к низкой абсорбции L-карнитина и нарушению его реабсорбции почками — повышению потери с мочой [10–12]. Расстройство обычно проявляется в раннем детстве и характеризуется низким уровнем L-карнитина в плазме крови, прогрессирующей кардиомиопатией, скелетной миопатией, гипогликемией и гипоаммониемией [3, 10, 12]. Без лечения первичный системный дефицит L-карнитина является фатальным заболеванием. Лечение состоит в назначении фармакологических доз L-карнитина, что корректирует кардиомиопатию и устраняет мышечную слабость [11].

Миопатическая форма первичного дефицита L-карнитина — редкое генетическое заболевание, при котором дефицит L-карнитина ограничен скелетной и сердечной мышцами. Симптомы, включая мышечную боль и прогрессирующую мышечную слабость, появляются в детстве или в подростковом возрасте при обычно нормальном плазменном уровне L-карнитина [12]. Клиническая картина менее выражена, чем при генерализованной форме.

ВТОРИЧНЫЙ ДЕФИЦИТ КАРНИТИНА

Вторичный дефицит L-карнитина может быть результатом генетических или приобретенных состояний. В число наследственных причин входят генетические дефекты в обмене аминокислот (например, пропионовой кислоты) и дефекты в липидном обмене (например, дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы средней цепи) [13]. Такие генетические нарушения могут приводить к накоплению органических кислот, которые впоследствии удаляются из организма в форме ацилкарнитиновых эфиров с мочой, что может вызвать системное истощение запасов L-карнитина [3]. Системное снижение обеспеченности L-карнитином может также возникать при нарушениях его реабсорбции почками, как, например, при синдроме Фанкони (врожденная или приобретенная диффузная дисфункция проксимальных извитых почечных канальцев). Один из примеров причин исключительно приобретенного дефицита L-карнитина — хроническое применение пивалат-конъюгированных антибиотиков. Пивалат представляет собой ЖК с разветвленной цепью, которая метаболизируется с образованием эфира ацил-КоА, который, в свою очередь, при помощи специфических ферментов переносится на L-карнитин и затем выводится с мочой в виде пивалоильного эфира L-карнитина. Ежедневные потери L-карнитина по такому метаболическому пути могут в 10 раз превышать ежедневное поступление L-карнитина, приводя к системному снижению запасов карнитина [11]. Кроме того, пациенты с почечной недостаточностью, которых лечат гемодиализом (ГД), подвергаются риску вторичного дефицита L-карнитина, поскольку ГД удаляет L-карнитин из крови [14].

Независимо от этиологии вторичный дефицит L-карнитина характеризуется клинически низкими концентрациями свободного L-карнитина в плазме (<20 мкмоль/л) и повышенным соотношением ацилкарнитин/свободный L-карнитин (>0,4) [13]. Вторичные дефициты L-карнитина встречаются чаще первичных.

Эндогенный биосинтез L-карнитина катализируется согласованным действием 5 различных ферментов. Для этого процесса требуются 2 незаменимые аминокислоты (лизин и метионин), железо (Fe^{2+}), витамин B_6 , ниацин в форме никотиनाмидадениндинуклеотида (NAD) и витамин С [12]. Один из самых ранних симптомов дефицита витамина С – усталость, являющаяся симптомом снижения синтеза L-карнитина [15].

СВЯЗЬ L-КАРНИТИНА С ПРОЦЕССОМ СТАРЕНИЯ

Известно, что с возрастом угасает митохондриальная функция и увеличивается производство митохондриальных окислителей. Установлено, что уровень L-карнитина в тканях с возрастом у людей и животных также снижается [16].

Доказано, что кормление ацетил-L-карнитином пожилых крыс (ALCAR) повышает уровень L-карнитина в тканях, а также нивелирует ряд возрастных изменений в функционировании митохондрий печени, митохондрий в скелетной и сердечной мышцах [17–19]. Исследования показали, что добавление в рацион пожилых крыс ALCAR приводит к снижению окислительного стресса и улучшению когнитивных функций [20, 21].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

L-карнитин в составе комплексной фармакотерапии острого коронарного синдрома (ОКС). Применение L-карнитина в составе комплексной терапии сразу после диагностики инфаркта миокарда (ИМ) улучшало клинические результаты в нескольких небольших клинических исследованиях. В одном из исследований ($n=160$) половина пациентов с диагнозом ИМ были рандомизированы для приема 4 г/сут перорального L-карнитина в дополнение к стандартной фармакологической терапии. После 1 года лечения смертность оказалась значительно ниже в группе дополнительного приема L-карнитина, чем в контрольной группе (1,2 против 12,5%), а приступы стенокардии были статистически значимо менее частыми [22].

В контролируемом клиническом исследовании у 96 пациентов с сердечной недостаточностью (СН) применение внутривенного L-карнитина (5 г болюсно с последующим введением 10 г/сут в течение 3 дней) после ИМ позволило достичь более выраженного снижения уровня таких маркеров повреждения сердечной мышцы, как креатинкиназа-МБ и тропонин-1 [23].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 60 мужчинам и женщинам с диагнозом острого ИМ назначали либо внутривенный L-карнитин (6 г/сут) на 7 дней, затем –

перорально 3 г/сут в течение 3 мес либо плацебо [24]. Через 3 мес смертность в 2 группах не различалась. В более крупном плацебоконтролируемом исследовании с участием 472 пациентов, которых лечили в отделении интенсивной терапии, в течение 24 ч после первичного ИМ случайным образом назначали либо внутривенную терапию L-карнитином (9 г/сут) на 5 дней, а затем – пероральный L-карнитин (6 г/сут) на 12 мес либо плацебо. Обе группы получали также стандартную комплексную терапию [25, 26]. Несмотря на отсутствие значительных различий в смертности или частоте формирования хронической СН (ХСН), объем левого желудочка (ЛЖ) был значительно ниже в группе, получавшей L-карнитин, в конце 1-го года наблюдения. Это свидетельствует о том, что терапия L-карнитином может ограничивать неблагоприятные исходы острого ИМ на сердечной мышце. На основании этих данных проведено рандомизированное плацебоконтролируемое исследование у 2330 пациентов с острым ИМ.

Целью исследования было определить влияние добавления к фармакотерапии L-карнитина на частоту формирования СН через 6 мес после ИМ. Лекарственная терапия L-карнитином снижала на 39% риск летального исхода в первые 5 дней ($p=0,04$), когда L-карнитин применяли внутривенно по 9 г/сут, и не влияла на частоту формирования СН и летальных исходов при дальнейшем пероральном приеме по 4 г/сут до окончания исследования [27]. В проспективном открытом контролируемом исследовании изучалась эффективность и безопасность инъекционной формы отечественного препарата L-карнитина (Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл, компания «ПИК-ФАРМА») в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии при синдроме малого выброса у больных с острым ИМ. Инъекции препарата Элькар при остром ИМ снижали на 82% содержание тропонина в крови на 5–7-й день госпитализации ($p<0,01$). Фракция выброса (ФВ) ЛЖ в группе L-карнитина ускоренно нарастала к 5–7-м суткам с $35,5\pm 0,9$ до $45,4\pm 1,2\%$ по сравнению с таковой в контрольной группе – с $35,8\pm 0,7$ до $40,1\pm 0,9\%$ ($p<0,05$) [28].

Заслуживают внимания результаты пилотного плацебоконтролируемого исследования эффективности и безопасности инъекций L-карнитина (Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл) при лечении ОКС. Терапия L-карнитином снижала дисперсию скорректированного интервала QT ($AQTc$), начиная со вторых суток лечения ($p=0,008$), и на 12–14-е сутки наблюдения межгрупповое различие составило 27,6% ($p<0,0001$) [29].

В группе пациентов, получавших L-карнитин, уменьшение QTc наблюдалось уже на вторые сутки заболевания и составило 32,8 мс ($p<0,0001$). Показатели выраженности снижения QTc на протяжении всего периода наблюдения достоверно свидетельствовали в пользу назначения L-карнитина и к 12–14-му дню со-

ставили в группе L-карнитина $9,3 \pm 7,3\%$, в группе плацебо – $2,0 \pm 8,2\%$ ($p=0,002$) [30].

Лечение L-карнитином приводило к достоверному ($p<0,0001$) уменьшению конечного систолического (КСО) и конечного диастолического (КДО) объема, способствуя повышению сократительной функции миокарда ЛЖ сердца, в то время как введение плацебо вызывало менее выраженное уменьшение КСО, но значительное увеличение КДО ($p=0,0004$). Наиболее выраженные изменения ФВ отмечены у пациентов с исходно сниженной ФВ, причем достоверное ее увеличение отмечено только у пациентов, получавших L-карнитин ($p=0,00002$). Эти данные позволяют полагать, что введение L-карнитина уменьшает степень раннего постинфарктного ремоделирования ЛЖ [31].

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Известно, что L-карнитин является прямым антиоксидантом, удаляющим образовавшиеся радикалы кислорода, а также подавляющим их генерацию ферментами в цитоплазме клеток и непосредственно – в дыхательной цепи митохондрий, поскольку L-карнитин образует комплексы с ионами Fe^{2+} и Cu^{2+} в их активных центрах. Снижение уровня активных форм кислорода под влиянием L-карнитина тормозит образование пероксинитрита – цитотоксического агента, необратимо взаимодействующего с различными белковыми мишенями, который образуется при действии супероксиданионов на радикалы NO. Таким образом, L-карнитин увеличивает биодоступность NO – универсального регулятора эндотелиальных клеток как периферических сосудов, так и коронарных артерий, снижая тем самым нагрузку на сердце при ИМ [32].

Недавно показано, что L-карнитин в фармакологических концентрациях обладает антиокислительной активностью и способен дозозависимо снижать системный окислительный стресс у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Добавление L-карнитина (Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл) в образцы крови этих пациентов значимо снижало спонтанное и индуцированное химическим агентом образование радикалов кислорода преактивированными фагоцитами крови [33].

Добавление L-карнитина к стандартной комплексной терапии СН изучено в нескольких клинических исследованиях. Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование у 70 пациентов с СН показало, что 3-летняя выживаемость была значительно выше в группе, получавшей L-карнитин перорально в дозе 2 г/сут, чем в группе, получавшей плацебо [34]. Для оценки эффективности применения L-карнитина при лечении пациентов с ХСН проведен метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [35]. В исследование включены результаты 17 РКИ с участием 1625 пациентов с ХСН. Применение L-карнитина в лечении ХСН связано со значительным улучшением

общей эффективности – отношение шансов – 3,47 ($p<0,01$), увеличением ФВ ЛЖ – взвешенная разность средних (ВРС): 4,14% ($p=0,01$), ударного объема – ВРС: 8,21 мл ($p=0,01$), сердечного выброса – ВРС: 0,88 л/мин ($p<0,01$) и соотношения Е/А – ВРС: 0,23 ($p<0,01$). Терапия L-карнитином значительно снизила уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) в крови – ВРС: -124,60 пг/мл ($p=0,01$), уровень N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP; ВРС: -510,36 пг/мл; $p<0,01$), конечного систолического размера ЛЖ – ВРС: -4,06 мм ($p<0,01$), конечного диастолического размера ЛЖ – ВРС: -4,79 мм ($p<0,01$) и конечного систолического объема ЛЖ – ВРС: -20,16 мл; 95% доверительный интервал: от -35,65 до 4,67 ($p<0,01$). Однако межгрупповых различий по таким показателям, как смертность от любых причин, тест 6-минутной ходьбы и количество нежелательных явлений, не выявлено. Авторы заключили, что терапия L-карнитином у пациентов с ХСН эффективна с точки зрения улучшения клинических симптомов и функций сердца, снижает уровень BNP и NT-proBNP и хорошо переносится пациентами.

СТЕНОКАРДИЯ

Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование у 200 пациентов со стенокардией напряжения показало, что назначение дополнительно к стандартной комплексной терапии 2 г/сут L-карнитина на 6 мес значительно снижало экстрасистолию в состоянии покоя, а также повышало переносимость физической нагрузки [36]. Кроме того, согласно данным рандомизированного плацебоконтролируемого перекрестного исследования, у 44 мужчин со стенокардией напряжения пероральный прием 2 г/сут L-карнитина в течение 4 нед значительно повышал толерантность к физической нагрузке, регистрируемую путем изучения депрессии сегмента ST во время тренировки, по сравнению с таковой в группе плацебо [37]. В более раннем рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у 47 мужчин и женщин со стабильной стенокардией напряжения добавление к стандартной терапии 2 г/сут L-карнитина перорально в течение 3 мес увеличило продолжительность дозированной физической нагрузки и уменьшило время, необходимое для восстановления сегмента ST после физической нагрузки, по сравнению с таковым на фоне плацебо [38].

Таким образом, в ряде исследований установлено, что добавление перорального L-карнитина в комплексную терапию пациентов со стабильной стенокардией напряжения улучшает переносимость физической нагрузки и снижает выраженность электрокардиографических признаков ишемии во время физических нагрузок. Метаанализ 13 исследований ($n=3629$) показал, что L-карнитин у больных с ИМ снижает риск смерти от любых причин на 27% ($p=0,05$), риск желудочковых нарушений ритма – на 65% ($p<0,0001$) и на приступов стенокардии – 40% ($p<0,00001$) [39].

Эти многообещающие результаты еще раз подтверждают необходимость проведения дальнейших масштабных исследований для определения клинической значимости применения L-карнитина у пациентов данной группы.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ / ГЕМОДИЛИЗ

При ГД дефицит L-карнитина возникает вследствие удаления данного вещества и его предшественников из системы кровообращения. Нарушение реабсорбции L-карнитина почками также может способствовать дефициту L-карнитина у пациентов с терминальной стадией заболевания почек, находящихся на ГД. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило использование L-карнитина у пациентов на ГД для профилактики и лечения дефицита L-карнитина [40]. Уменьшение запасов L-карнитина в организме может привести к развитию ряда патологических состояний, наблюдаемых у пациентов, находящихся на ГД, включая мышечную слабость и усталость, аномалии липидного спектра плазмы и рефрактерную анемию.

В систематическом обзоре, содержащем анализ результатов 18 рандомизированных исследований с участием 482 пациентов, леченных ГД, показано, что лечение L-карнитином повышало уровень гемоглобина в исследованиях, проведенных до назначения рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО), обычно применяемого для лечения анемии у пациентов на ГД. Показано также, что регулярное применение L-карнитина уменьшает необходимую дозу ЭПО и снижает резистентность к ЭПО [41]. Более того, в 2 последних исследованиях использована терапия L-карнитином на ГД с уменьшенной госпитализацией [42, 43]. Национальный фонд почек (NKF) не рекомендует рутинное введение L-карнитина всем пациентам, находящимся на ГД [44]. Однако NKF и другие консенсусные группы предлагают введение L-карнитина пациентам на ГД, которые не отвечают на стандартную терапию и (или) имеют определенные симптомы, такие как мышечные судороги или гипотония во время ГД, сильную усталость, слабость скелетных мышц или миопатию, кардиомиопатию и анемию, требующую больших доз ЭПО [44]. Для пациентов, находящихся на ГД, рекомендовано внутривенное введение L-карнитина в дозе 20 мг/кг в конце сеанса ГД [45]. Пероральный прием L-карнитина не рекомендуется использовать у пациентов на ГД из-за возможного накопления потенциально токсичных метаболитов [46].

ДИСКРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ. ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

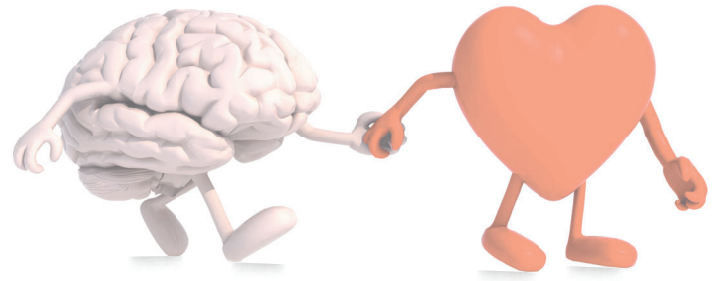
Поскольку L-карнитин обладает мощными антиоксидантными и нейропротективными свойствами, доказанными по результатам исследований *in vitro*, в

экспериментах на животных, его активно изучают в неврологической практике у пациентов со снижением когнитивных функций и при терапии инсультов. Известна и доказана токсическая роль свободных ЖК (СЖК) при острой и хронической ишемии, а также выявлена прямая корреляция между концентрацией СЖК в спинномозговой жидкости и вероятностью ишемического инсульта (ИИ), особенно его кардиоэмболического подтипа [47].

В.И. Головкин и соавт. исследовали внутривенное введение отечественного препарата L-карнитина (Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл) у мужчин (основная группа) старческого возраста, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II и III степени с кардиоцеребральным синдромом; контрольную группу составили лица, получавшие стандартную терапию [48].

В группе исследования левокарнитин применялся в дозе 1 г/сут однократно в течение 10 дней в комплексе с основной этиопатогенетической терапией. Проведено всестороннее клиническое и инструментальное исследование – мультиспиральная компьютерная томография, ультразвуковая диагностика, электрокардиография, применены специальные опросники для диагностики когнитивных нарушений и тест с 6-минутной ходьбой для оценки толерантности к физической нагрузке. Через 10 дней терапии увеличилась дистанция ходьбы, статистически значимо повысились когнитивные функции у пациентов по данным неврологических тестов (таблица Шульте, тест Мини-Ког, рисование часов). Ученые рекомендуют широкое применение L-карнитина у больных с ДЭ и кардиоцеребральным синдромом благодаря его кардиотропным, метаболическим и нейропротективным свойствам [48].

Предполагается, что антиоксидантные свойства левокарнитина препятствуют развитию апоптоза и предотвращают дальнейшее повреждение нервной ткани в результате ИИ, что он снижает уровень лактата в ишемическом очаге, возможно – за счет переключения энергетического ресурса с анаэробного гликолиза на цикл Кребса [49]. Применение препарата Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл исследовано у пациентов в остром периоде ИИ, получавших максимально унифицированную терапию в соответствии с рекомендациями Европейской организации по проблемам инсульта. В 2 группах вмешательства Элькар вводили внутривенно 2 раза в сутки в дозах 500 и 1500 мг в течение 10 дней. Затем в течение 10 дней больные принимали препарат Элькар – 20% раствор для приема внутрь – перорально по 1 чайной ложке 2 раза в сутки. На начало исследования группы вмешательства и группа контроля статистически не различались по клиническим характеристикам пациентов. В ходе исследования между группами, получавшими препарат Элькар, и группой контроля выявлены достоверные различия в выраженности регрес-



Наполнит энергией сердце и мозг

са неврологического дефекта по шкале NIHSS (шкала оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США), в то время как у пациентов группы контроля разница по шкале NIHSS на 1-е и 21-е сутки наблюдения была недостоверна. У пациентов с кардиоэмболическим патогенетическим вариантом инсульта, получавших Элькар, тяжесть заболевания уменьшалась достоверно в большей степени, чем у пациентов с атеротромботическим вариантом ИИ. В группе контроля таких различий не выявлено.

При мониторинге функционального восстановления пациентов к 21-м суткам наблюдалась статистически значимая тенденция к увеличению индекса Бартел (индекс повседневной активности) в группах, получавших Элькар, по сравнению с группой контроля. Между группами с разным режимом дозирования препарата Элькар достоверных различий в динамике тяжести инсульта и каких-либо различий по значению индекса Бартел не выявлено [50].

При исследовании безопасности и эффективности применения L-карнитина у больных в раннем восстановительном периоде ИИ использовали внутримышечное введение препарата Элькар® раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл – по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней с повторным курсом через 10 дней в комплексной терапии 2-го этапа постинсультной реабилитации. Эффективность лечения оценивали на 1-й, 7–10-й и 28–30-й дни терапии по шкалам NIHSS, MFI-20, HADS и визуальной аналоговой шкале и индексу Бартел. Применение L-карнитина у больных с ИИ заметно повысило их удовлетворенность своим состоянием. На фоне терапии значимо снизилась частота жалоб как церебрального, так и общесоматического характера, что сочеталось с достоверным уменьшением тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS. Кроме того, значимо снизился уровень общей астении и психоэмоциональных нарушений, что привело к уменьшению доли больных, зависящих от посторонней помощи (индекс Бартел) [51].

Результаты клинических исследований показывают перспективность применения L-карнитина в клинике внутренних болезней. L-карнитин назначают в дополнение к основной патогенетической терапии. При этом вопрос межлекарственных взаимодействий остается неизученным.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ L-КАРНИТИНА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ВОЗМОЖНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЛС НА УРОВНЕ СУР Р450 ЗА4

Для прогнозирования межлекарственных взаимодействий на уровне метаболизма, скрининга возможных субстратов, индукторов, ингибиторов изоферментов цитохрома нами использована экспериментальная электрохимическая методика *in electrode*. Она характеризуется воспроизводимостью измерений, которые могут применяться для исследования субстрат-ингиби-

- ♥ Действует на патогенез кардиоцеребрального синдрома:¹
 - оптимизирует энергообеспечение миокарда
 - улучшает кровоснабжение головного мозга
- ♥ Повышает эффективность реабилитации больных при ишемическом инсульте^{2,3}
- ♥ Снижает риск сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда⁴⁻⁷
- ♥ Обладает высоким профилем безопасности, хорошо переносится^{1-3, 8, 9}



Ref. №: ЛСР-002224/08

www.elkar.ru

1 - Головкин В., Зуев А., Привалова М. и др. Врач. 2018; 29 (4): 51–3.
2 - Чичановская Л.В. и соавт. Журнал неврологии и психиатрии. 2017; 12; Вып. 2: 65–9.
3 - Бодыхов М.К., Стаховская Л.В. и соавт. РМЖ. Неврология. Психиатрия. 2011; 9: 588–90.
4 - Piceto S. et al. J Am Coll Cardiol. 1995; 2: 380–7.
5 - Глезер М.Г., и соавт. Кардиология. 2016; 9: 69–74.
6 - Диниколантонио Дж. Дж. и соавт. РМЖ Кардиология. 2013; 12: 651–6.
7 - Эффективность и безопасность применения L-карнитина при ХСН: метаанализ РКИ. (Реферат). РМЖ. 2017; 20: 1471–80.
8 - Верткин А.Л. Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.) 2012; 1: 83–6.
9 - Сизова Ж.М., Ших Е.В., Махова А.А. Терапевтический архив. 2019; 91: 114–20.

торного потенциала СУР 3А4, поскольку не требует реконструирования электрон-транспортной системы; донором электронов для восстановления цитохрома Р450 и начала каталитической реакции служит электрод [52].

Ранее нами с помощью электроанализа исследовано влияние на электрохимическое восстановление цитохрома Р450 3А4 витаминов-антиоксидантов (А, С, Е) и витаминopodobных веществ — таурина, комплекса Кудесан, содержащего коэнзим Q₁₀ и витамин Е, а также лекарственных препаратов этоксида, мексидола, цитохрома С [53]. Мы выявили модулирующее действие препаратов данных групп на каталитическую активность цитохрома Р450 3А4, в связи с чем хотелось бы отметить возможное влияние указанных лекарственных соединений-антиоксидантов на метаболизм одновременно назначаемых препаратов при их применении в составе комплексной фармакотерапии.

При изучении влияния L-карнитина на каталитическую активность цитохрома Р450 3А4 электрохимическими методами с целью прогнозирования возможных взаимодействий с ЛС на уровне метаболизма показано, что этот препарат не влияет на каталитический ток, регистрируемый при взаимодействии маркерного субстрата с ферментом, т.е. не оказывает модулирующего действия на цитохром Р450 3А4, что снижает вероятность возникновения межлекарственного взаимодействия на уровне метаболизма лекарственных препаратов, метаболизирующихся Р450 3А4, при использовании L-карнитина в составе комплексной фармакотерапии [52].

Таким образом, результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показывают перспективность применения L-карнитина в клинике внутренних болезней. L-карнитин назначают в составе стандартной комплексной фармакотерапии. Проведенные нами экспериментальные исследования показали отсутствие влияния L-карнитина на активность системы СУР 3А4 Р450, которая метаболизирует большинство лекарственных препаратов, что говорит о его хорошем профиле безопасности с точки зрения межлекарственных взаимодействий. Данную информацию необходимо учитывать врачам разных специальностей при выборе оптимального препарата с антиоксидантными и антигипоксантами свойствами при назначении его в комплексной терапии у коморбидных пациентов.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

1. Кукес В.Г., Сычев Д.А. Персонализированная медицина: новые возможности для повышения безопасности фармакотерапии // Ремедиум. — 2010; 10: 38–40 [Kukes V.G., Sychev D.A. Personalized medicine: new possibilities to improve the safety of pharmacotherapy // Chem. — 2010; 10: 38–40 (in Russ.)].

2. Махова А.А. Влияние нагрузочных доз витаминов группы В на фармакокинетику и фармакодинамику НПВП. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010; 107 с. [Makhova A.A. Influence of therapeutic doses of vitamins B on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the NSAIDs. Diss. ... PhD. M., 2010; 107 p. (in Russ.)].

3. Rebouche C Carnitine. In: Shils M.E., Shike M., Ross A.C., Caballero B., Cousins R.J., eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 10th ed. / Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006; 537–44.

4. Rebouche C. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism // Ann. NY Acad. Sci. — 2004; 1033: 30–41.

5. De Grandis D., Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, doubleblind, placebo-controlled study // Drugs RD. — 2002; 3 (4): 223–31.

6. Gross C., Henderson L., Savaiano D. Uptake of L-carnitine, D-carnitine and acetyl-L-carnitine by isolated guinea-pig enterocytes // Biochim Biophys Acta. — 1986; 886 (3): 425–33.

7. Foster D. The role of the carnitine system in human metabolism // Ann. NY Acad. Sci. — 2004; 1033: 1–16.

8. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2012; 6 (2): 58–65 [Astashkin E.I., Glezer M.G. Effect of L-carnitine on oxidative stress at cardiovascular diseases // Cardiology and Cardiovascular Surgery. — 2012; 6 (2): 58–65 (in Russ.)].

9. Lombard K., Olson A., Nelson S. et al. Carnitine status of lactoovo vegetarians and strict vegetarian adults and children // Am. J. Clin. Nutr. — 1989; 50 (2): 301–6.

10. Nezu J., Tamai I., Oku A. et al. Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter // Nat Genet. — 1999; 21 (1): 91–4.

11. Stanley C. Carnitine deficiency disorders in children // Ann. NY Acad. Sci. — 2004; 1033: 42–51.

12. Seim H., Eichler K., Kleber H. L(-)-Carnitine and its precursor, gamma-butyrobetaine. In: Kramer K., Hoppe P., Packer L., eds. Nutraceuticals in Health and Disease Prevention / New York: Marcel Dekker, Inc, 2001; 217–56.

13. Pons R., De Vivo D. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes // J. Child Neurol. — 1995; 10 (Suppl. 2): 8–24.

14. Calvani M., Benatti P., Mancinelli A. et al. Carnitine replacement in end-stage renal disease and hemodialysis // Ann. NY Acad. Sci. — 2004; 1033: 52–66.

15. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Vitamin C. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids / Washington D.C.: National Academy Press, 2000; 95–185.

16. Costell M., O'Connor J., Grisolia S. Age-dependent decrease of carnitine content in muscle of mice and humans // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1989; 161 (3): 1135–43.

17. Hagen T., Ingersoll R., Wehr C. et al. Acetyl-L-carnitine fed to old rats partially restores mitochondrial function and ambulatory activity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998; 95 (16): 9562–6.

18. Pesce V., Fracasso F., Cassano P. et al. Acetyl-L-carnitine supplementation to old rats partially reverts the age-related mitochondrial decay of soleus muscle by activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha-dependent mitochondrial biogenesis // Rejuvenation Res. — 2010; 13 (2–3): 148–51.

19. Gomez L., Heath S., Hagen T. Acetyl-L-carnitine supplementation reverses the age-related decline in carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1) activity in interfibrillar mitochondria without changing the L-carnitine content in the rat heart // Mech. Ageing Dev. — 2012; 133 (2–3): 99–106.

20. Hagen T., Liu J., Lykkesfeldt J. et al. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002; 99 (4): 1870–5.

21. Liu J., Head E., Gharib A. et al. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha-lipoic acid // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002; 99 (4): 2356–61.

22. Davini P., Bigalli A., Lamanna F. et al. Controlled study on L-carnitine therapeutic efficacy in post-infarction // Drugs Exp. Clin. Res. — 1992; 18 (8): 355–65.

23. Xue Y., Wang L., Liu H. et al. L-carnitine as an adjunct therapy to percutaneous coronary intervention for non-ST elevation myocardial infarction // Cardiovasc. Drugs Ther. — 2007; 21 (6): 445–8.

24. Iyer R., Gupta A., Khan A. et al. Does left ventricular function improve with L-carnitine after acute myocardial infarction? // *J. Postgrad. Med.* – 1999; 45 (2): 38–41.
25. Colonna P., Iliceto S. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial. Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico // *Am. Heart J.* – 2000; 139 (2 Pt. 3): 124–30.
26. Iliceto S., Scruinino 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 // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995; 26 (2): 380–7.
27. Tarantini G., Scruinino D., Bruzzi P. et al. Metabolic treatment with L-Carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial // *Cardiology.* – 2006; 106 (4): 215–23.
28. Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А. и др. Положительные инотропные свойства левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2013; 3: 43–6 [Semigolovskiy N.Yu., Vertinskiy E.K., Azanov B.A. et al. Positive inotropic properties of levocarnitine in low ejection syndrome among patients with acute myocardial infarction // *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* – 2013; 3: 43–6 (in Russ.)].
29. Глезер М.Г., Киселева А.Е., Асташкин Е.И. Влияние L-карнитина на дисперсию интервала QT у пациентов с острым коронарным синдромом // *Кардиология.* – 2015; 55 (3): 4–9 [Glezer M.G., Kiseleva A.E., Astashkin E.I. The effect of L-carnitine on the dispersion of the QT interval in patients with acute coronary syndrome // *Cardiology.* – 2015; 55 (3): 4–9 (in Russ.)].
30. Глезер М.Г., Киселева А.Е., Асташкин Е.И. Влияние L-карнитина на ЧСС и QTc у пациентов с острым коронарным синдромом // *Сердце.* – 2015; 14 (2/82): 78–84 [Glezer M.G., Kiseleva A.E., Astashkin E.I. Effect of L-carnitine on CV and QTc in patients with acute coronary syndrome // *The Heart.* – 2015; 14 (2/82): 78–84 (in Russ.)].
31. Глезер М.Г., Киселева А.Е., Прокофьева Е.Б. и др. Влияние L-карнитина на эхокардиографические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом // *Сердечная недостаточность.* – 2015; 16 (4): 234–40 [Glezer M.G., Kiseleva A.E., Prokofieva E.B. et al. Effect of L-carnitine on echocardiographic parameters in patients with acute coronary syndrome // *Heart Failure J.* – 2015; 16 (4): 234–40 (in Russ.)].
32. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Мед. совет.* – 2016; 10: 94–100 [Astashkin E.I., Glezer M.G. The effect of L-carnitine on oxidative stress in cardiovascular diseases // *Medical advice.* – 2016; 10: 94–100 (in Russ.)].
33. Асташкин Е.И., Глезер М.Г., Орехова Н.С. и др. Влияние L-карнитина на образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов с постинфарктным кардиосклерозом // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2016; 15 (5): 28–32 [Astashkin E.I., Glezer M.G., Orekhova N.S. et al. Influence of L-carnitine on reactive oxygen species production by blood phagocytes in postinfarction atherosclerosis patients // *Cardiovascular therapy and prevention.* – 2016; 15 (5): 28–32 (in Russ.)].
34. Rizos I. Threeyear survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration // *Am. Heart J.* – 2000; 139 (2 Pt. 3): 120–3.
35. Xiaolong Song, Huiyan Qu, Zongguo Yang et al. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *BioMed Research International.* – 2017; 2017: Article ID 6274854, 11 p. DOI: 10.1155/2017/6274854.
36. Cacciatore L., Cerio R., Ciarimboli M. et al. The therapeutic effect of L-carnitine in patients with exercise-induced stable angina: a controlled study // *Drugs Exp. Clin. Res.* – 1991; 17 (4): 225–35.
37. Cherchi A., Lai C., Angelino F. et al. Effects of L-carnitine on exercise tolerance in chronic stable angina: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled crossover study // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* – 1985; 23 (10): 569–72.
38. Iyer R., Khan A., Gupta A. et al. L-carnitine moderately improves the exercise tolerance in chronic stable angina // *J. Assoc. Physicians India.* – 2000; 48 (11): 1050–2.
39. DiNicolantonio J., Lavie C., Fares H. et al. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and metaanalysis // *Mayo Clin. Proc.* – 2013; 88 (6): 544–51.
40. Guarnieri G., Sitalin R., Biolo G. Carnitine metabolism in uremia // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001; 38 (4 Suppl. 1): 63–7.
41. Hurot J., Cucherat M., Haugh M. et al. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002; 13 (3): 708–14.
42. Kazmi W., Obrador G., Sternberg M. et al. Carnitine therapy is associated with decreased hospital utilization among hemodialysis patients // *Am. J. Nephrol.* – 2005; 25 (2): 106–15.
43. Weinhandl E., Rao M., Gilbertson D. et al. Protective effect of intravenous levocarnitine on subsequent-month hospitalization among prevalent hemodialysis patients, 1998 to 2003 // *Am. J. Kidney Dis.* – 2007; 50 (5): 803–12.
44. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation // *Am. J. Kidney Diseases.* – 2000; 35 (6 Suppl. 2): 1–140.
45. Eknoyan G., Latos D., Lindberg J. Practice recommendations for the use of L-carnitine in dialysis-related carnitine disorder. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003; 41 (4): 868–76.
46. Schreiber B. Safety of oral carnitine in dialysis patients // *Semin Dial.* – 2002; 15 (1): 7.
47. Wei X.-J., Han M., Wei G.-C. et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid free fatty acid levels in patients with acute ischemic stroke // *Frontiers in Human Neuroscience.* – 2015; 9: 402. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00402.
48. Головкин В., Зуев А., Привалова М. и др. Когнитивные нарушения и кардиореспираторная дисфункция при дисциркуляторной энцефалопатии с кардиоцеребральным синдромом // *Врач.* – 2018; 29 (4): 51–3 [Golovkin V., Zuev A., Privalova M. et al. Cognitive impairment and cardiorespiratory dysfunction in dyscirculatory encephalopathy with cardiocerebral syndrome // *Vrach (The Doctor).* – 2018; 29 (4): 51–3 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2018-04-09.
49. Гусев Е.И., Кузин В.М., Колесникова Т.Н. и др. Карнитин – ведущий фактор регенерации нервной ткани // *Медицинский информационный вестник.* – 1999 (февраль): 11–23 [Gusev E., Kuzin V.M., Kolesnikova T.N. Carnitine is a leading factor in the regeneration of nervous tissue // *Medical Information Bulletin.* – 1999 (February): 11–23 (in Russ.)].
50. Бодыхов М.К., Стаховская Л.В., Салимов К.А. et al. Оценка безопасности и эффективности препарата «Элькар» (левокарнитин) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе // *РМЖ. Неврология.* – 2011; 11: 3–6 [Bodikhov M.K., Stakhovskaya L.V., Salimov K.A. et al. Evaluation of the safety and efficacy of the drug Elkar (L-carnitine) in patients with acute ischemic stroke in the carotid system // *RMZh. Neurology.* – 2011; 11: 3–6 (in Russ.)].
51. Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Сорокина К.Б. Исследование безопасности и эффективности L-карнитина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2017; 12 (Вып. 2): 65–9 [Chichanovskaya L.V., Bakhareva O.N., Sorokina K.B. The study of the safety and efficacy of L-carnitine in patients in the early recovery period of ischemic stroke // *J. Neurology and Psychiatry named after SS Korsakov.* – 2017; 12 (Vol. 2): 65–9 (in Russ.)].
52. Makhova A., Shich E., Kukes V. et al. Electroanalysis of cytochrome P450 3A4 catalytic properties with nanostructured electrodes: the influence of vitamin B group on diclofenac metabolism // *BioNanoScience.* – 2011; 1 (1–2): 46–52.
53. Махова А.А., Шумянцева В.В., Ших Е.В. и др. Регуляция активности ферментов метаболизма лекарственных препаратов – цитохромов P450 3A4 и 2C9 – биологически активными соединениями // *Молекулярная медицина.* – 2013; 5: 49–53 [Makhova A.A., Shumyantseva V.V., Shikh E.V. et al. Regulation of the activity of drug metabolism enzymes – cytochromes P450 3A4 and 2C9 – biologically active compounds // *Molecular medicine.* – 2013; 5: 49–53 (in Russ.)].