



Левокарнитин (Элькар®) в эпилептологии и нейропедиатрии

Д.м.н., проф. В.М. СТУДЕНИКИН, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА,
к.м.н. Л.А. ПАК, к.м.н. В.И. ШЕЛКОВСКИЙ

В статье отражен опыт применения раствора для орального приема Элькар® (левокарнитин, L-карнитин) в различных областях нейропедиатрии. Акцент делается на его использовании в лечении пациентов с эпилепсией. Рассматривается роль дозации L-карнитина при наличии у больных с эпилепсией вальпроат-ассоциированных побочных эффектов в виде гипераммониемии и/или карнитиновой недостаточности, митохондриальной патологии, органических ацидемий и т.д.

Карнитин – природное соединение, относящееся к незаменимым веществам и родственное витаминам группы В. Вещество было обнаружено в начале XX века российскими учеными В.С. Гулевичем и Р.З. Кримбергом (1905) в экстракте, выделенном из мышц млекопитающих [1]. Существуют две формы (стереоизомеры) карнитина – D-карнитин и L-карнитин. L-стереоизомер карнитина (L-карнитин, левокарнитин), который был синтезирован в 1960 г., обладает биологической активностью, востребованной в различных областях медицины (основная функция – перенос длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю мембрану в митохондрии) [2, 3]. D-форма карнитина с лечебной целью не применяется, поскольку не оказывает

положительного влияния на организм, а, более того, является конкурентным антагонистом L-карнитина.

Метаболические функции левокарнитина чрезвычайно многочисленны, что определяет его место среди терапевтических средств в современной фармакологии. Если применение левокарнитина в неонатологии и педиатрии отражено в большом числе публикаций в отечественной медицинской периодике, то его использованию при эпилепсии посвящено неоправданно мало работ [4]. Именно об этом пойдет речь в предлагаемом обзоре литературы.

Общие сведения о левокарнитине

Карнитин – это триметиламмониевое (бетаиновое) производное

γ-амино-β-гидроксимасляной кислоты; транспортер ацила через митохондриальную мембрану. Является стимулятором энергетического обмена в человеческом организме.

В свою очередь, левокарнитин, известный также под другими названиями (витамин B₇, витамин B₁₁), присутствует в человеческом организме в тканях поперечнополосатых мышц и печени. Несмотря на альтернативные названия, L-карнитин не относится к витаминам (он представляет собой витаминоподобное вещество). Он является кофактором метаболических процессов, обеспечивающих и поддерживающих активность кофермента А (коэнзим А, КоА) [3, 5].

Левокарнитин обладает дезинтоксикационными свойствами (в отношении органических кислот, ксенобиотиков и др.), анаболическими функциями, антиоксидантными свойствами, нейропротективным эффектом, нейромодулирующим и защитным действием при апоптозе [8]. На российском фармацевтическом рынке на протяжении последнего десятилетия используется левокарнитин под торговым названием Элькар® (раствор для орального приема); с 2011 г. Элькар в нашей стране представлен 30%-ным раствором для приема



внутри и 10%-ным раствором для инъекций [1, 3].

Левокарнитин в нейропедиатрии

Роли левокарнитина в лечении различных видов неврологической патологии посвящены работы Е.С. Кешишян и соавт. (2001), Е.А. Николаевой и соавт. (2003), Е.Л. Вишневого и соавт. (2004), И.Л. Брин и соавт. (2005, 2006, 2007), С.О. Ключникова и соавт. (2007) и других исследователей [1–13]. В указанных публикациях представлен опыт и перспективы применения L-карнитина при перинатальных поражениях нервной системы и их последствиях (исходах, включая детский церебральный паралич), нарушениях нервно-психического развития, гиперкинетических и неврозоподобных расстройствах, психосоматических нарушениях, атрофии дисков зрительных нервов, различных формах наследственной патологии, стрессах, а также при гиперактивном мочевом пузыре и т.д.

Все большее внимание неврологи уделяют нейрометаболическим заболеваниям. В эту представительную группу патологии с поражением нервной системы входят заболевания с генетически детерминированными нарушениями обмена (многочисленные виды митохондриальной патологии и нарушений митохондриального β -окисления жирных кислот, органические ацидурии/ацидемии/аминоацидопатии и т.д.) [1, 3, 5, 7, 10–13]. При многих видах патологии, относящейся к нейрометаболическим заболеваниям, показано применение левокарнитина.

Так, препараты L-карнитина используют в лечении изовалериановой (ИВА), метилмалоновой (ММА), 2-кетoadипиновой (2-КАА) и пропионовой (ППА) ацидемии, 3-метилкротонилглицинурии (3-МКГ), глутаровой ацидемии типа I (ГАI); многих видов митохондриальной патологии (синдром MERRF, MELAS, NARP и др.); при нарушениях карнитин-зависимого

транспорта длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии (дефекты транспорта карнитина, недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы-1 и карнитинпальмитоилтрансферазы-2, недостаточность карнитин/ацилкарнитинтранслоказы); дефиците среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы; нарушениях цикла (метаболизма) мочевины и т.д. [3, 5, 7, 10–13].

Левокарнитин также применяется при нервной анорексии, неродермите, интенсивных физических нагрузках; неврологических проявлениях сосудистых, токсических и травматических поражений ЦНС; вегетативных расстройствах, нервно-мышечных заболеваниях и т.д. [1–4, 7–10].

Левокарнитин в эпилептологии

Следует помнить, что препараты L-карнитина могут иметь существенное значение в лечении эпилепсии [14]. Левокарнитин не обладает антиэпилептическим действием, но, как будет видно из представленных ниже данных, может играть немаловажную роль в терапии пациентов, страдающих эпилепсией.

До сих пор основой лечения эпилепсии (базисная терапия) чаще всего служат вальпроаты (препараты вальпроевой кислоты) [2, 14, 15]. Известно, что их применение сопряжено с целым рядом побочных эффектов, особенно при назначении этих антиэпилептических препаратов в режиме дуо- или политерапии (комбинированное лечение). Практически все побочные реакции, возникающие на фоне лечения вальпроатами, можно классифицировать по следующим трем основным категориям: 1) дозозависимые эффекты; 2) реакции гиперчувствительности; 3) идиосинкратические [15]. Нежелательные реакции и побочные эффекты препаратов вальпроевой кислоты ранее подробно рассматривались в публикациях W. Löscher (1999), а также М.З. Каркашадзе и соавт. (2003, 2004) [15, 16, 17].

На российском фармацевтическом рынке на протяжении последнего десятилетия используется левокарнитин под торговым названием Элькар® (раствор для орального приема); с 2011 г. Элькар в нашей стране представлен 30%-ным раствором для приема внутрь и 10%-ным раствором для инъекций.

Существует группа ранних побочных эффектов вальпроатов: гастроинтестинальные реакции, нарастание уровней печеночных ферментов (трансаминаз), реакции гиперчувствительности, гематологические нарушения, негативное действие на ЦНС; а также поздние нежелательные явления: обратимая деменция с атрофией головного мозга, психические и когнитивные нарушения, эмоциональные расстройства, гиперактивность и другие поведенческие расстройства, снижение слуха, выпадение волос, избыточный набор массы тела, дисфункции эндокринных и репродуктивных органов, системная красная волчанка и метаболические осложнения и т.д. [15–18].

Среди основных метаболических осложнений, связанных с применением вальпроатов, помимо гипонатриемии, нарушения секреции антидиуретического гормона и гиперглицинемии, следует выделить снижение концентрации карнитина и гипераммониемию [15]. Гипераммониемия – одна из частых лабораторных находок у пациентов, получающих вальпроаты, хотя механизм этого метаболического расстройства продолжает оставаться окончательно невыясненным. Предполагается, что при приеме вальпроатов может иметь место ингибция цикла мочевины. В свою очередь, назначение L-карнитина способствует снижению уровня аммония в сыворотке крови пациентов [16]. Этот



В настоящее время в эпилептологии L-карнитин считается основным средством для коррекции токсического действия вальпроатов (гипераммониемия, гепатотоксичность, психические и когнитивные нарушения). Левокарнитин – стандартный антидот при остром отравлении вальпроевой кислотой.

аспект был всесторонне представлен в классических работах G. Opala и соавт. (1991), H. Böhles и соавт. (1996) и A. Verrotti и соавт. (1999), а также отражен в более новых публикациях [19, 20, 21, 22]. Поскольку аммиак (NH_3) обладает доказанными нейротоксичными свойствами, предполагается, что частично неврологические вальпроат-ассоциированные побочные эффекты, а также нарушения когнитивной, поведенческой и эмоциональной сферы непосредственно сопряжены с токсическим действием аммиака на ЦНС, то есть представляют карнитин-зависимый феномен. Доказано, что значительное повышение уровня содержания аммиака в тканях организма может приводить к развитию энцефалопатии [3].

Установлено, что при использовании вальпроатов карнитин «вымывается» из организма. Это способствует снижению концентрации общего и свободного карнитина, а также повышению в плазме крови содержания аммиака (как проявление карнитиновой недостаточности) [2, 18]. Немаловажно, что в конце 1990-х гг. детскими неврологами был достигнут консенсус, в соответствии с которым дотация L-карнитина считается показанной пациентам с симптоматической вальпроат-ассоциированной гипераммониемией; множественными факторами риска по реализации гепатотоксичности

вальпроевой кислоты или поражения почек; при следовании кетогенным диетам (КД) на фоне низкого содержания карнитина в крови, а также в некоторых других клинических ситуациях. В соответствии с рекомендациями D.C. De Vivo и соавт. (1998), детям с эпилепсией, получающим препараты вальпроевой кислоты, рекомендуется ежедневный прием карнитина per os (в дозе 100 мг/кг/сут, максимальная доза – 2 г/сут) [2, 23].

Кроме того, есть данные, свидетельствующие о том, что у пациентов, получающих лечение вальпроатами, нередко отмечается снижение слуха (транзиторное или перманентное) [15]. Предположительно, механизм указанного дефекта заключается в индукции вальпроевой кислотой дисфункции митохондриальной дыхательной цепи. Следует помнить, что прогрессирующее снижение слуха является обычным явлением для пациентов с митохондриальными энцефалопатиями/энцефаломиопатиями, которое может предшествовать возникновению некоторых когнитивных и двигательных расстройств [15, 16, 18]. В этой связи применение L-карнитина предполагает возможность профилактики или коррекции снижения слуха у детей с эпилепсией в описываемой клинической ситуации. Среди дисфункций эндокринных органов (на фоне терапии вальпроатами) внимания заслуживает возникающее при лечении вальпроатами такое нежелательное явление, как избыточная масса тела, которая наблюдается со значительной частотой (до 59% случаев) [15]. В ряде случаев ее выраженность столь велика, что требуется отмена проводимой антиэпилептической терапии. Как правило, избыточный набор массы тела возникает у пациентов через 3–5 месяцев после начала лечения вальпроатами. Точные механизмы стимуляции набора массы тела неизвестны, но предполагается, что в этом феномене могут быть задействованы процессы вальпроат-

индуцированного нарушения β -окисления жирных кислот или повышенная биодоступность длинноцепочечных жирных кислот (вследствие конкурирующего связывания вальпроевой кислоты) [15, 16]. Поскольку общеизвестны эффекты L-карнитина, приводящие к снижению избыточной массы тела (с сохранением и/или увеличением мышечной массы), прием левокарнитина может быть показан пациентам с эпилепсией, страдающим проблемой лишнего веса.

Итак, в настоящее время в эпилептологии L-карнитин считается основным средством для коррекции токсического действия вальпроатов (гипераммониемия, гепатотоксичность, психические и когнитивные нарушения) [2, 15, 23]. Левокарнитин – стандартный антидот при остром отравлении вальпроевой кислотой [14].

Элькар® – основной препарат левокарнитина

Российская компания «ПИК-ФАРМА» выпускает L-карнитин (левокарнитин) под названием Элькар® с 2000 г. Это первый отечественный лекарственный препарат на основе левокарнитина. До 2011 г. препарат Элькар® был представлен в виде 20%-ного раствора для приема внутрь, к применению которого в своей практике успели привыкнуть отечественные педиатры и неврологи [7].

С 2011 г. выпуск препарата (в растворе) с содержанием левокарнитина 200 мг/мл для российского рынка прекращен; Элькар производится в форме 30%-ного раствора для приема внутрь (в 1 мл – 300 мг левокарнитина). В 1 капле (из дозатора) содержится 18 мг L-карнитина, а в 1 мерной ложке (5 мл) – 1500 мг. Компания выпускает также лекарственную форму препарата Элькар® для инъекций – 100 мг/мл.

Препарат Элькар® относится к фармакотерапевтической группе метаболитических средств (код по АТХ-классификации: A16AA01, регистрационный номер: ЛСР-006143/10) [2, 10, 24].



Элькар нормализует митохондриальную структуру и функции, способствует проникновению длинноцепочечных жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии и их β -окислению с образованием аденозин-5'-трифосфата (АТФ) и ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА).

Левокарнитин улучшает белковый и жировой обмен, повышает устойчивость к физическим нагрузкам, угнетает образование кетокислот и анаэробный гликолиз, снижает выраженность лактат-ацидоза, а также способствует экономному расходованию гликогена и увеличению его запасов в печени и мышцах. Препарат оказывает анаболическое и липолитическое действие, нормализует повышенный основной обмен при гипертиреозе; является периферическим (косвенным) антагонистом действия тиреоидных гормонов, а не прямым ингибитором функции щитовидной железы.

В дополнение к улучшению обмена и энергообеспечения тканей Элькар хорошо всасывается в кишечнике. Его концентрация в плазме крови достигает максимума через 3 часа и сохраняется в терапевтическом диапазоне на протяжении 9 часов. Препарат легко проникает в печень и миокард, несколько медленнее – в мышцы. Левокарнитин выводится почками (преимущественно в виде ацильных эфиров) [2, 24].

К числу немногих побочных эффектов препарата относятся аллергические реакции, абдоминальные боли, диспепсия и мышечная слабость. При передозировке препарата может отмечаться усиление побочных реакций.

Следует помнить, что накоплению левокарнитина в тканях (кроме печени) способствуют глюкокортикостероиды; другие анаболические гормоны усиливают эффект препарата.

Препарат назначается per os (за 30 минут до приема пищи, после разбавления водой). Детям младшего возраста Элькар назначают в виде добавки к сладким блюдам (соки, компот, кисель и т.д.).

Дозирование препарата (2–3-кратный прием) зависит от характера имеющейся патологии и возраста пациентов. Так, детям грудного и раннего возраста дозировка определяется индивидуально (лечащим врачом). Детям в возрасте от 3 до 6 лет – разовая доза 0,1 г (5 капель) 2–3 раза в день (суточная доза – 0,2–0,3 г, то есть 11–16 капель). Рекомендованная продолжительность курса лечения – от 2–3 недель до 3–4 месяцев (в среднем – 1 месяц). Детям в возрасте от 6 до 12 лет Элькар назначают в разовой дозе 0,2–0,3 г (11–16 капель) 2–3 раза в день (суточная доза – 0,4–0,9 г, то есть 22–48 капель). Пациентам в возрасте старше 12 лет назначают до 1000 мг/сут – по 27 капель 2 раза в день (минимальные дозы); до 1500 мг/сут –

Детям с метилмалоновой или пропионовой ацидезией с признаками вторичного дефицита карнитина Элькар показан в дозах 30–200 мг/кг/сут (чаще 50–100 мг/кг/сут).

Пациентам с изовалериановой ацидезией (ИВА) левокарнитин назначается в дозе 50–100 мг/кг/сут. При 3-метилкротонилглицинурии (3-МКГ) Элькар применяется в дозах, аналогичных таковым при ИВА [2].

Таким образом, Элькар® – один из основных представителей лекарственных средств, используемых для проведения энерготропной терапии. Его роль в метаболической коррекции при многих серьезных неврологических заболеваниях является поистине неоценимой.

Элькар® – один из основных представителей лекарственных средств, используемых для проведения энерготропной терапии. Его роль в метаболической коррекции при многих серьезных неврологических заболеваниях является поистине неоценимой.

по 1/2 мерной ложки 2 раза в день (средние дозы); до 2250 мг/сут – по 1/2 мерной ложки 3 раза в день (высокие дозы).

Пациентам с эпилепсией, принимающим вальпроаты и имеющим признаки карнитиновой недостаточности, левокарнитин назначается из расчета 50–100 мг/кг/сут. При митохондриальной патологии левокарнитин используют в дозах 20–30 мг/кг/сут (длительно) или до 100 мг/кг/сут (менее продолжительно).

Пациентам с нарушениями окисления коротко- и среднецепочечных жирных кислот или синдромом Ретта препарат рекомендуется дозировать до 75–100 мг/кг/сут (длительно). О целесообразности применения именно этих дозировок L-карнитина свидетельствуют публикации Е.А. Николаевой и соавт. (2008, 2009, 2010, 2011) [25–29].

Элькар может также применяться (в качестве дополнительного средства лечения) в неврологии и педиатрии в других клинических ситуациях (цереброндокринный синдром, ишемический инсульт и переходящие нарушения мозгового кровообращения, заболевания соединительной ткани, идиопатические и митохондриальные кардиомиопатии, тубулоинтерстициальные нефриты, сахарный диабет 1 типа с признаками дистрофии миокарда, инфаркт миокарда и постинфарктные состояния, гипотрофии и задержки физического развития, атопический дерматит, повышенная утомляемость, гипербилирубинемия у новорожденных детей и др.), но этот спектр патологии остается за рамками предложенного вашему вниманию обзора литературы. ☀

недидиагностика

Литература
→ С. 59–60