

КАРНИТИН И ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕМОДИАЛИЗ

Лашутин С.В., Киабия С.Т.

Хотя с открытия карнитина прошло 100 лет, исследование его многообразных эффектов никоим образом не закончено и они все еще ждут объяснения. Карнитин был открыт в 1905 г. почти одновременно Гулевичем и Кримбергом в Москве, Россия [1], и Кучером (Kutscher) в Марбурге, Германия [2]. Долгое время он оставался одним из тех природных соединений, функция которых была неизвестной.

Крупный вклад в исследование карнитина внес директор института физиологической химии Лейпцигского Университета Erich Strack: сначала он сконцентрировался на получении как можно более чистого карнитина независимым химическим синтезом (33 публикации), затем на разделении рацемата и на исследовании общих биологических эффектов L(-)- и D(+)-карнитина (96 публикаций), и, в конечном счете, он внес немалую лепту и в изучение влияния карнитина на человеческий организм (34 публикации) [3].

L-карнитин был синтезирован в 1960 г. [3]. В 1962 г. установлена роль карнитина как основного переносчика в транспортировке длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях через их внутреннюю мембрану [4]. В митохондриях происходит β -окисление жирных кислот, которое является главным источником энергии для тканей сердца и скелетных мышц. Поэтому адекватные уровни карнитина очень важны для нормальной функции этих органов [5,6]

В 1994 г. консенсусная группа по карнитину американской ассоциации почечных больных (American Association of Kidney Patients — ААКР) выполнила обзор литературы по применению L-карнитина и, основываясь на 42 опубликованных исследованиях, включавших приблизительно 600 гемодиализных больных, разработала рекомендации по показаниям к лечению левокарнитином (L-карнитин) [7].

В декабре 1999 г. американская администрация по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) одобрила применение инъекционной формы левокарнитина (Carnitor®, Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.) для профилактики и лечения дефицита карнитина у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) на поддерживающем гемодиализе [8].

Клинические практические рекомендации NKF-K/DOQI по питанию при ХПН [9], 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, судорог во время процедур гемодиализа, синдиализной гипотонии, плохого качества жизни, которые не ответили на стандартные методы лечения [8,9].

В сентябре 2002 г. Национальный Почечный Фонд США созвал клиническую конференцию, поддержанную неограниченным образовательным грантом от Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc., для анализа роли терапии L-карнитином у диализных больных. Целью конференции было использование комбинации научных доказательств и практического опыта для разработки рекомендаций по терапевтическому применению L-карнитина у диализных больных [6]. Рекомендации опубликованы в апреле 2003 в American Journal of Kidney Disease [10].

Центры координации программ «Медикэр» и «Медикэйд» (Centers for Medicare and Medicaid Services) в США после тщательного обзора литературы недавно опубликовали национальный меморандум по решению страховых вопросов, связанных с терапией L-карнитином 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, или 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].

РОЛЬ КАРНИТИНА В МЕТАБОЛИЗМЕ

Карнитин — низкомолекулярное вещество, впервые выделенное из мышечных экстрактов и названное от латинского слова *carnis* (мясо) [1]. Его физиологической формой является левовращающий (L-) изомер — левокарнитин. У человека 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 [8,12].

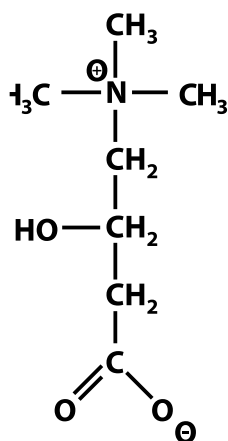


Рис. 1. Структурная формула левокарнитина.

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 % находится 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. Кроме L-карнитина, общий пул карнитина в организме включает различные эфиры карнитина, наиболее важный из которых ацетил-L-карнитин.

Хотя L-карнитин — важный компонент диеты человека, он не является определяющим нутриентом, так как синтезируется в организме, в основном в печени и почках. Считается, что обычно поступающий с пищей карнитин у здорового человека почти полностью абсорбируется, подвергаясь минимальной деградации в кишечнике [14]. В то же время при пероральном назначении L-карнитина биодоступность его снижается с увеличением дозы и в среднем составляет около 15 % [12]. Оставшийся карнитин подвергается деградации при помощи кишечной флоры до триметиламина и γ -бутиробетаина.

В организме человека синтезируется приблизительно 1–2 мкмоль L-карнитина на кг массы тела (МТ) в день или в среднем у взрослого — 10–20 мг в день. Этого эндогенного синтеза вполне достаточно для поддержания пула карнитина у здоровых лиц. Биосинтез эндогенного карнитина в печени схематично представлен на рисунке 2. 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.

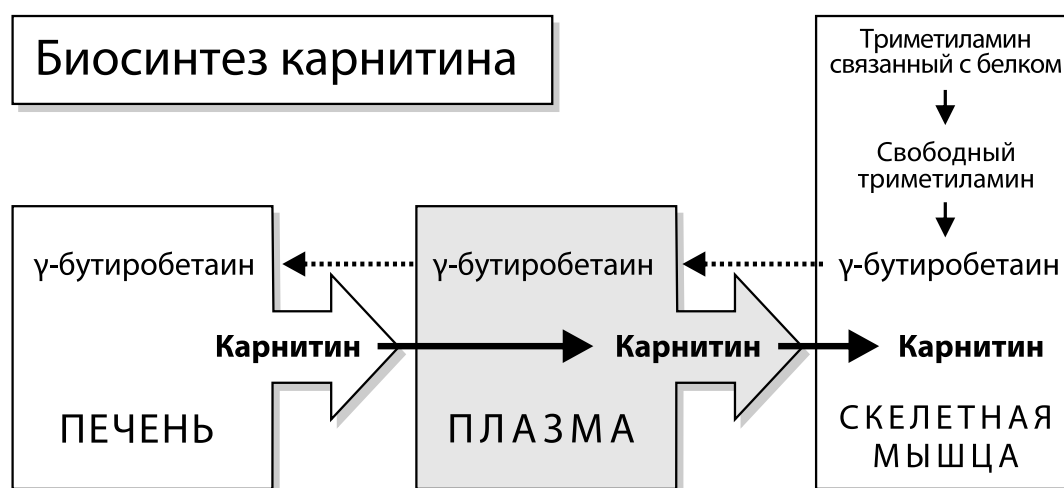


Рис. 2. Биосинтез эндогенного карнитина.

Основным местом регуляции концентрации карнитина в плазме являются почки. У здоровых лиц карнитин свободно фильтруется через клубочковую 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 приводит к повышению плазменных уровней карнитина. Таким образом, у уремических больных, которые еще не начали лечение диализом, отмечается повышение уровней свободного и общего карнитина, и заметное повышение концентраций ацилкарнитина.

Главная физиологическая роль L-карнитина — обеспечение транспорта длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, где происходит их β -окисление с последующим образованием энергии (АТФ) [3,14]. Кроме того, L-карнитин играет важную роль в различных стадиях промежуточного метаболизма:

- в β -окислении средних и длинных цепей жирных кислот в митохондриях при помощи специализированных ацилтрансфераз,
- в окислении жирных кислот в пероксисомах с укорочением цепей,
- в обмене ацильных и ацетильных групп с КоА в митохондриях, и, таким образом, в изменении соотношения ацил-КоА / КоА, и, соответственно, соотношения ацилкарнитин / карнитин,
- в образовании кетоновых тел.

Это означает, что карнитин, с одной стороны, основная интегрированная часть катаболизма жирных кислот в митохондриях, с другой, что он тесно связан с ацетил-КоА в различных органеллах клетки. Поэтому, ацетил-L-карнитин может рассматриваться как «вторая форма активированной уксусной кислоты», ацетильный буфер или депо ацетильных групп. [3]

Необходимая организму энергия образуется в процессе метаболизма углеводов, жиров и белков, иными словами в результате цепи метаболических процессов, в ходе которых образуется ацетил-КоА. Ацетил-КоА необходим для синтеза других ацетилированных соединений, холестерина и кетоновых тел, для ресинтеза жирных кислот и как субстрат цикла лимонной кислоты (цикла Кребса). Углеводы и липиды — два основных источника энергии: если углеводы используются для удовлетворения кратковременных энергетических потребностей, то метаболизм липидов обеспечивает организм энергией на более продолжительный период. В частности, высокие энергетические потребности сердца обеспечиваются метаболизмом липидов и жирных кислот. Длинноцепочечные жирные кислоты для своей транспортировки в митохондрии должны быть преобразованы в ацилкарнитин посредством эстерификации карнитина [3].

Физиологическое действие карнитина лучше воспринимается в общем контексте нормального обмена жирных кислот. У млекопитающих жирные кислоты являются главным источником энергии в большинстве систем органов, включая скелетные и сердечную мышцы. Поступившие с пищей жиры перевариваются и трансформируются в триглицериды для последующего сохранения в жировой ткани (процесс, стимулируемый инсулином). При необходимости сохраненные триглицериды гидролизуются до свободных жирных кислот и глицерина; этот процесс липолиза регулируется эпинефрином и глюкагоном. Жирные кислоты высвобождаются в кровь и переносятся к различным тканям, присоединяясь к альбумину. Внутри клетки жирные кислоты проникают в митохондрии при помощи системы карнитина как ацилкарнитины и метаболизируются посредством β -окисления. При этом высвобождается энергия, образуется ацетил-КоА, а цепи жирных кислот при каждом цикле укорачиваются на 2 углеродных звена. Образовавшийся ацетил-КоА затем поступает в цикл Кребса, где происходит дальнейшее образование энергии [14].

Физиологические расстройства вследствие неадекватного обмена карнитина обусловлены либо снижением абсолютного содержания свободного карнитина, либо повышением соотношения ацилкарнитин / свободный карнитин. Эти состояния описаны под разными именами, как дефицит и недостаточность карнитина, соответственно. Тем не менее, оба состояния могут сосуществовать, например, у больных с почечной недостаточностью, находящихся на лечении диализом [14].

ИСТОЩЕНИЕ ЗАПАСОВ КАРНИТИНА НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

Почки играют важную роль, как в синтезе, так и в элиминации карнитина. Они обеспечивают сохранение запасов карнитина в организме при помощи канальцевой реабсорбции L-карнитина и его эфиров (иными словами ацилкарнитин). Даже при нормальной концентрации L-карнитина в плазме (40–50 мкмоль/л), величина этой реабсорбции выше 90%. Прогрессирующая потеря функционирующей паренхимы почек ведет к уменьшению почечной функции, достигая кульминации при терминальной почечной недостаточности (ТПН).

Плазменные концентрации карнитина у консервативно леченных (без диализа) хронических уремических больных детерминируются соотношением между биосинтезом L-карнитина путем гидроксирования γ -бутиробетина (увеличение концентрации карнитина) и экскрецией карнитина (снижение концентрации карнитина) при условии достаточно высокой функциональной способности почек. Содержание карнитина в организме зависит и от карнитина, содержащегося в пище [16–19], и может уменьшаться за счет уменьшения его потребления с пищей из-за модифицированной диеты этих больных. Основные факторы, влияющие на пул карнитина в организме при ХПН, представлены на рис. 3.

Так как почечная экскреция с прогрессированием почечной недостаточности обычно значительно уменьшается, у таких больных часто увеличивается концентрация карнитина в сыворотке крови [17,20,21] и мышцах [22]. Эти концентрации могут быть даже более высокими, чем у здоровых лиц [20,21,23]. de los Reyes и соавт. продемонстрировали, что эритроциты уремических больных содержат значимо более высокие концентрации свободного карнитина и длинноцепочечного ацилкарнитина, чем у здоровых лиц из контрольных групп. В тоже время авторы выявили значимое уменьшение активности карнитин-пальмитоилтрансферазы у уремических больных [24].



Рис. 3. Пул карнитина в организме при хронической почечной недостаточности.

Как ожидалось, после трансплантации почки у больных отмечается улучшение измененных фракций карнитина. В исследовании, включавшем 62 трансплантированных больных, Kohse и соавт. исследовали концентрации различных фракций карнитина (свободного, короткоцепочечного и длинноцепочечного ацилкарнитин) в плазме и в моче [25]. Результаты исследования показали положительную корреляцию между восстановлением нормальной почечной функции и нормализацией уровней карнитина.

Его низкий молекулярный вес (162 дальтона) и гидрофильность делают карнитин хорошо диализуемым [26]. Еще в 1978 г. Bohmer [27] указал на уменьшение сывороточных концентраций карнитина во время гемодиализа, что было в последующем подтверждено многочисленными исследованиями [28–38]. В тоже время отмечено значимое увеличение концентраций ацилкарнитина [19,20,23,32,39]. Истощение запасов карнитина после гемодиализа зависит от типа используемого диализа; в среднем степень истощения общего карнитина составляет приблизительно 60%, а свободного карнитина даже до 70% [27,40–43]. В недавнем фармакокинетическом исследовании Evans и соавт. [38] продемонстрировали у больных с ТПН, леченных диализом не менее 6 месяцев, уменьшение плазменных уровней свободного карнитина на 50–80% по сравнению с нормальными уровнями у здоровых лиц. Это быстрое снижение быстро корректируется перемещением карнитина из тканевых запасов, что может приводить к снижению уровней карнитина в мышцах. Авторы обнаружили также, что за одну диализную процедуру (4 часа) потеря L-карнитина плюс ацетил-L-карнитина составила приблизительно 350 мкмоль или приблизительно 1000 мкмоль/нед.

Очень показательны результаты другого недавнего исследования, представленные на рис. 4.

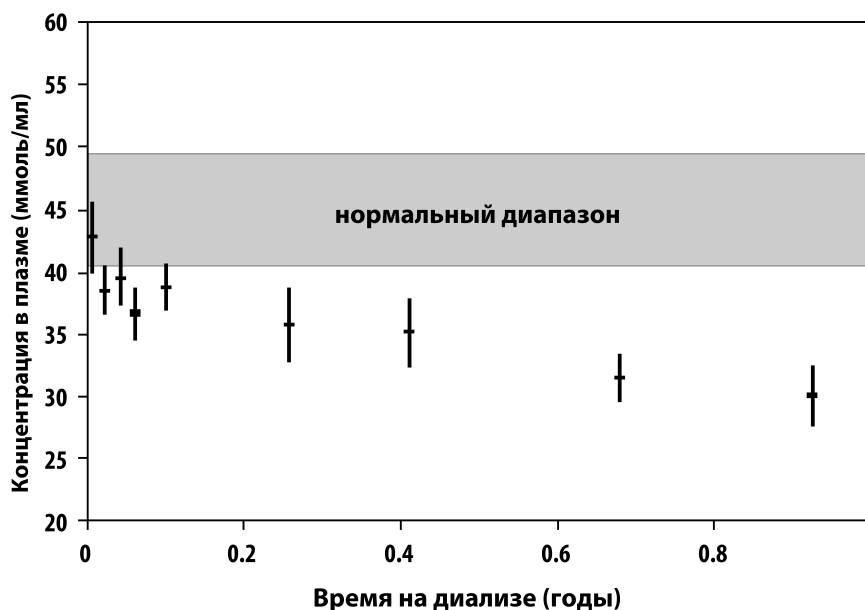


Рис. 4. Средние (SE) преддиализные концентрации L-карнитина в плазме во время первых 12 месяцев гемодиализа у больных (n=21) с ТПН. В течение первого месяца диализной терапии уровни L-карнитина в плазме снизились ниже нормы и продолжали снижаться на протяжении всего исследования. Адаптировано [12].

У гемодиализных больных Moorthy и соавт. обнаружили, что на процедуре уровень карнитина в плазме уменьшался с $46,2 \pm 4,5$ мкмоль/л до $18,8 \pm 2,7$ мкмоль/л, а в мышцах с $5230,5 \pm 142,7$ нмоль/г до 1518 ± 273 нмоль/г ткани [35]. В то же время, на перитонеальном диализе (ПАПД) оба эти параметра оставались в нормальном диапазоне, что указывает на влияние типа используемого диализа на истощение запасов карнитина [35,44–46] и распределение свободного карнитина, короткоцепочечного и длинноцепочечного ацилкарнитина [47–49].

Уровни карнитина в плазме, гемофильтрате, диализате и моче больных, леченных гемодиализом, и леченных ПАПД, сравнивали Rumpf и соавт. [45]. И в этом исследовании уровни плазменного карнитина уменьшались на гемодиализе, но не ПАПД. Удивительно, что потеря карнитина в диализат была значительно ниже, чем экскреция карнитина с мочой у здоровых пробандов.

В другом исследовании, которое проводилось той же самой исследовательской группой, Leschke и соавт. сравнивали плазменные концентрации карнитина у 29 больных на хроническом гемодиализе, у 10 — на гемофильтрации и у 8 — на ПАПД [44]. У больных, леченных гемодиализом и леченных процедурами гемофильтрации, оказались сходные средние плазменные уровни карнитина; они были значимо ниже ($39,8 \pm 2,7$ мкмоль/л), чем у здоровых лиц в контрольной группе ($49,8 \pm 2,0$ мкмоль/л). Эти показатели еще более уменьшались ($33,2 \pm 3,5$ мкмоль/л) после сеансов гемодиализа и гемофильтрации, тогда как у ПАПД-больных не выявлено каких-либо значимых различий в средних уровнях плазменного карнитина ($40,0 \pm 5,7$ мкмоль/л) по отношению к контрольной группе.

Гемофильтрация приводила к еженедельной потере 795 ± 84 мкмоль карнитина (то есть, от 114,6 до 141,7 мг), что значимо ниже, чем еженедельная мочевая экскреция карнитина у здоровых пробандов (1534 ± 134 мкмоль, то есть 225,7–268,9 мг) или потеря карнитина в диализат у ПАПД-больных ($1905 \pm 236,6$ мкмоль и 268,9–345,2 мг, соответственно). Поскольку эти несколько неожиданные результаты были подтверждены другими авторами [22], казалось бы не следует ждать какого-либо дефицита карнитина в связи с гемофильтрацией, ПАПД или гемодиализом при нормальной диете.

Обычно, тем не менее, у гемодиализных больных отмечалось выраженное уменьшение сывороточных уровней карнитина [28,47,50]. Между ГД-больными мужского и женского пола не было значимых различий в уровнях сывороточного карнитина перед процедурой [51]. Также не было найдено различий между мужчинами и женщинами после ГД.

Уровни карнитина в плазме ГД-больных ни в коей мере не отражают уровней карнитина в скелетных мышцах. Так, Debska-Slizien и соавт. [52] в своем исследовании 37 гемодиализных больных (19 женщин, 18 мужчин) и 29 здоровых контрольных лиц (10 женщин, 19 мужчин) обнаружили, что:

1. по сравнению с контрольной группой, у ГД-больных снизились уровни свободного карнитина в плазме, тогда как концентрации общего карнитина оставались прежними, что указывает на индукцию дефицита свободного карнитина в плазме;
2. эквивалентно снизились концентрации общего и свободного карнитина в мышцах, поэтому соотношение общий карнитин / свободный карнитин оставалось на нормальном уровне;
3. выявлена корреляция между снижением уровней общего и свободного карнитина и продолжительностью диализа;
4. концентрации карнитина в плазме и мышцах не были взаимосвязаны;
5. выявлены значительно более высокие уровни гликогена в мышцах.

Имеется значительное количество публикаций о том, что гемодиализ приводит к дефициту карнитина из-за его потерь в диализат. Однако, человеческий пул карнитина постоянно пополняется за счет эндогенного синтеза и поступления карнитина с пищей. Казалось бы, если карнитин поступает с пищей в достаточном количестве, фактически не должно быть никакого дефицита карнитина. Если у диализных больных отсутствуют проблемы с кишечной абсорбцией, остается только одно объяснение: у этих больных ингибирован эндогенный биосинтез карнитина. Конечная фаза синтеза карнитина, то есть гидроксирование γ -бутиробетаина, происходит преимущественно в почках. Очевидно, что у больных, страдающих терминальной почечной недостаточностью, эта фаза блокируется и у них развивается состояние вторичного дефицита карнитина [16,23,26,53]. Так как такие результаты были найдены большинством авторов, они рассматривались как прямое показание к заместительной терапии карнитином у диализных больных.

Хорошо известен факт, что диализ истощает запасы карнитина, но даже без назначения карнитина, в междиализном периоде происходит восполнение карнитина, а также короткоцепочечного и длинноцепочечного ацилкарнитина [40,43,54–56], хотя уровни свободного карнитина и ацилкарнитина обычно полностью не восстанавливаются до нормальных величин [20]. Это увеличение, которое наблюдается приблизительно спустя 4–6 часов после процедуры, происходит главным образом вследствие высвобождения карнитина из мышечной ткани [22,35,36,55,57]. Обычно, вторичное уменьшение мышечного карнитина считается более серьезной проблемой, чем потеря карнитина из плазмы, потому что запасы карнитина в мышцах восполняются с трудом [58]. Из-за связанной с диализом потери карнитина и недостаточного синтеза карнитина в почках, долговременный диализ приводит к истощению резервных запасов карнитина в мышцах [40,58,59], что также оказывает негативное влияние на миокард.

Истощение запасов карнитина в организме диализных больных негативно влияет на различные органы и системы органов: сердце, печень, мышцы, головной мозг и нервы, иммунную систему [3]. Это может вызывать осложнения со стороны сердца [15,19,60], способствуя обострению ишемической болезни сердца [26,61], развитию аритмий [26,62], участвуя в той или иной степени в генезе кардиомиопатий [15,27,44,63–65], артериальной гипертензии [64] и сердечной недостаточности [27].

ИСТОЩЕНИЕ ЗАПАСОВ КАРНИТИНА И СЕРДЕЧНАЯ ФУНКЦИЯ

Осложнения со стороны сердца остаются ведущей причиной смертности у больных с ТПН, составляя почти 50% [66]. Распространенность ИБС в 20 раз выше у больных с ТПН по сравнению с общей популяцией [67]. Тем не менее, остается неясным, одинаковы ли факторы риска развития ИБС в общей популяции и у больных с ТПН. Pauly DF и Repine CJ [68] считают, что L-карнитин может играть важную роль в лечении различных сердечных расстройств за счет его кардиопротективного влияния от гипоксии и оксидативного стресса.

Так как окисление жирных кислот является главным источником энергии для сердечной мышцы, для поддержания нормального метаболизма жирных кислот в сердечной мышце крайне важны адекватные уровни карнитина. Согласно Suzuki и соавт., истощение запасов карнитина в миокарде должно рассматриваться как дополнительный патогенетический механизм развития связанных с диализом аритмий и стенокардии [62]. В исследовании, включавшем 17 ГД-больных, у 11 из них в течение 20–30 минут от начала процедуры развивалась желудочковая или наджелудочковая экстрасистолия, которая сохранялась до конца диализной процедуры. Концентрации карнитина в плазме снизились от $24,8 \pm 7,9$ мкмоль/л до диализа (контрольная группа: $46,1 \pm 8,6$ мкмоль/л) до $8,2 \pm 5,9$ мкмоль/л в конце диализа, тогда как концентрации свободных жирных кислот в плазме увеличились от $0,23 \pm 0,09$ мЭкв/л до $0,76 \pm 0,29$ мЭкв/л, с пиком $1,31 \pm 0,64$ мЭкв/л на 20-й минуте процедуры. L-карнитин, назначавшийся перорально за 2 часа до диализа (2 г/день в течение 4–8 недель), значительно уменьшил частоту аритмий и ангинозных приступов. Мышечная сила и субъективное самочувствие больных также улучшились.

В экспериментах на животных показано [69,70], что при уремии снижается катаболизм свободных жирных кислот в миокарде. Sakurabayashi и соавт. [71] считают, что связанный с ГД вторичный дефицит карнитина вызывает ингибирование метаболизма жирных кислот в миокарде, который может быть нормализован назначением L-карнитина.

Роль L-карнитина в патогенезе кардиомегалии у хронических гемодиализных больных была описана Kudoh и соавт. [72]. В их исследовании, включавшем 33 больных на хроническом гемодиализе, изучалось несколько параметров и их влияние на сердечную функцию: возраст, продолжительность диализа, концентрацию карнитина в плазме, липидный обмен, гематокрит, АД и ЭКГ. У этих больных 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 и гипокарнитинемия и анемия, независимо друг от друга, были основными причинами кардиомегалии. Основываясь на этих результатах, авторы предложили использовать терапию L-карнитином для уменьшения кардиомегалии у хронических гемодиализных больных.

В то же время Fagher и соавт. [73], лечившие 28 больных L-карнитином (2 г, в/в три раза в неделю) в течение шести недель, не выявили зависимости между сердечной функцией и плазменными концентрациями карнитина. Они отклонили гипотезу, что сердечная дисфункция у гемодиализных больных является следствием истощения запасов карнитина. Сходные результаты были получены Topaloglu и соавт., которые изучали сердечные параметры у 13 детей на гемодиализе и у 11 подобранных по возрасту здоровых лиц в качестве контроля [74]. L-карнитин в этом исследовании назначали в течение трех месяцев в/в в дозе 20–40 мг / кг МТ на процедуру. Авторы пришли к выводу, что трехмесячная терапия карнитином оказалась недостаточной для значимого улучшения сердечной функции.

Различные сердечно-сосудистые аспекты заболеваний почек обсуждались Kooman и Leunissen [64]. Они считают, что у большинства больных на ГД развиваются сердечно-сосудистые осложнения, но основным фактором риска, вероятно, является артериальная гипертензия, а не ишемические осложнения со стороны миокарда. Развитие гипертрофии левого желудочка у ГД-больных является серьезным фактором риска заболеваемости и смертности [65]. Как развивающаяся ИБС, так и дефицит карнитина могут приводить к потере сократимости миокарда, что в свою очередь может вести к дисфункции левого желудочка с компенсаторной дилатационной кардиомиопатией. Гиперциркуляция, например, в результате анемии у ГД-больных, может также вести к развитию кардиомиопатии. Поэтому, авторы рекомендуют проводить коррекцию анемии и лечение артериальной гипертензии на ранних стадиях развития почечной недостаточности.

ГЕМОДИАЛИЗ И ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ

Гипертриглицеридемия [33,75–82] часто встречается у диализных больных и обычно занимает центральное место в большинстве обзоров [26,83–87]. У большинства диализных больных лечение карнитином приводит к уменьшению сывороточных уровней триглицеридов [26,31,33,55,77–79,81,88].

Elisaf и соавт. [89], изучали эффекты L-карнитина отдельно для ацетатного ($n = 14$) и бикарбонатного ($n = 14$) диализа, у 28 больных (16 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 21 до 61 года, которым диализ проводился в среднем 25 месяцев. В течение 6 месяцев все больные получали относительно низкие в/в дозы (5 мг / кг МТ) L-карнитина в конце каждого диализа. Это лечение привело к уменьшению сывороточных концентраций триглицеридов от 225 ± 76 мг/дл до 201 ± 75 мг/дл ($p = 0,03$), но 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 L-карнитина можно применять для воздействия на уровни триглицеридов у больных на ГД.

Двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование было предпринято Golfer и соавт., чтобы уточнить, оказывает ли терапия карнитином влияние на концентрации карнитина и сывороточные концентрации липидов у больных на ГД [90]. В течение 6 месяцев 31 больному на ГД выполняли инфузии L-карнитина в дозе 20 мг/кг массы тела после каждой диализной процедуры, тогда как 44 больных получали плацебо. До диализа в обеих группах отмечены нормальные концентрации общего карнитина в плазме и эритроцитах, но концентрации свободного карнитина и соотношение свободный карнитин / общий карнитин было снижено, что было следствием увеличения концентрации ацилкарнитина. Как ожидалось, концентрации общего и свободного карнитина в плазме уменьшались после диализа. Терапия L-карнитином привела к восьмикратному увеличению концентрации общего карнитина в плазме и эритроцитах в леченной группе. Однако, ни в той, ни в другой группе не отмечено значимых изменений концентраций триглицеридов, ЛПНП или других липопротеидов в плазме.

Dionisio и соавт. [91] у части своих больных также не получили снижения концентрации триглицеридов в сыворотке и выдвинули предположение, что не все больные отвечают на терапию карнитином.

Попытка найти ответ на этот вопрос была сделана Mauger и соавт. [39]. Поскольку эритроциты вовлечены в транспортировку карнитина из плазмы в ткани, авторы определяли уровни карнитина в плазме и эритроцитах ГД-больных до и после гемодиализа и сравнивали результаты с полученными от здоровых пробандов. До терапии все больные имели сниженные плазменные уровни общего и свободного карнитина, тогда как уровни короткоцепочечного и длинноцепочечного ацилкарнитина были увеличены. В эритроцитах, в одной группе больных, которая была позже классифицирована как не ответившая на лечение (non-responder), отмечены значимо более высокие концентрации общего карнитина, чем у других больных и лиц из контрольной группы. После начала заместительной терапии карнитином, только у ответивших больных наблюдалось увеличение общего карнитина, коррелировавшее с дозой препарата; самые высокие величины карнитина у не ответивших больных были получены только на второй неделе, когда использовалась более низкая доза L-карнитина. Накопление карнитина в эритроцитах было отсрочено по времени у всех больных, и знаменательно, что у них также, явно более высокие величины были выявлены на второй неделе, то есть когда использовалась более низкая доза. Согласно этим результатам, чтобы дифференцировать отвечающих и не отвечающих больных перед началом заместительной терапии карнитином, можно определять содержание карнитина в эритроцитах.

КАРНИТИН И ПОЧЕЧНАЯ АНЕМИЯ

У больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на хроническом гемодиализе, почечная анемия рассматривается как вторичная. Она является результатом связанного с повреждением почек дефицита эритропоэтина (ЕРО), который приводит к снижению эритропоэза, а также связанного с уремией снижения продолжительности жизни эритроцитов. Уже в течение многих лет рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) успешно используется для лечения почечной анемии. Огромным недостатком ЭПО-терапии является высокая стоимость этого рекомбинантного лекарства.

С другой стороны, роль карнитина в лечении почечной анемии все еще обсуждается из-за широкого разброса полученных результатов. В 1982 г. Trovato и соавт. первыми сообщили об увеличении гематокрита на 12% у ГД-больных, леченных L-карнитином [92]. С тех пор выполнено значительное количество клинических исследований с различными дизайнами, которые показали весьма различные результаты.

Kavadas и соавт., лечившие 8 больных L-карнитином в дозе 2 г внутривенно, обнаружили увеличение величины гематокрита и снижение дозы рчЭПО приблизительно до 50% от его начальной дозы [93]. Сходные результаты были получены Vesela и соавт. (редукция ЭПО до 64%) [94].

После 3-месячной терапии L-карнитином в дозе 40–60 мг / кг МТ / нед, Boran и соавт. наблюдали 22%-ое увеличение гематокрита и 42%-ую потребность в рчЭПО [95]. Однако, после следующих шести месяцев лечения рчЭПО в соответственно более низкой дозе и L-карнитином, они выявили 10%-ое уменьшение гематокрита и 6%-ое гемоглобина.

В течение шести месяцев, Labonia и соавт. лечили группу из 13 ГД-больных L-карнитином в дозе 1 г в/в после диализа и сравнили их результаты с группой плацебо (n = 11) [96]. Лечение L-карнитином уменьшило расход ЭПО на 38% (от 102,2 ± 52,6 Ед / кг МТ / нед до 63,3 ± 37,8 Ед / кг МТ / нед), тогда как концентрации эндогенного ЭПО остались неизменными. Здесь, также были ответившие на лечение пациенты и не ответившие на лечение. Из 13 больных 7 ответили на терапию карнитином со снижением потребности в ЭПО, тогда как у оставшихся 6 участников поддерживающая первоначальная доза ЭПО осталась неизменной. Весьма интересным результатом был факт, что ответившие больные 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 ГД может приводить к более высокой резистентности к ЭПО (РЭ), которая может быть скорректирована дополнительным назначением карнитина, в результате чего снижается потребность в дополнительном ЭПО.

Для улучшения характеристики больных по их реакции на рчЭПО-терапию внедрен индекс ЭПО-резистентности (ИЭР): $ИЭР = ME \text{ рчЭПО} / \text{кг} / \text{нед} / Hb$ [97]. Он сравнивает расход ЭПО с содержанием гемоглобина и предлагает более точную оценку эффективности терапии (в нашем случае терапия карнитином). Это делает различные исследования сопоставимыми.

Влияние карнитина на почечную анемию у леченных рчЭПО ГД-больных было исследовано Kletzmaуr и соавт. в рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании [97]. Из 40 участвующих ГД-больных, 20 лечились карнитином внутривенно после диализа в дозе 5 мг / кг МТ (n = 15) или 25 мг / кг МТ (n = 5), и сахаратом железа в дозе 20 мг в течение четырех месяцев, с последующей отменой препаратов железа и продолжением лечения карнитином в течение еще четырех месяцев. Оставшимся 20 больным, получавшим плацебо, вводили ту же самую дозу железа, но без карнитина.

За шесть месяцев до проведения исследования авторы отрегулировали дозу ЭПО таким образом, чтобы у больных были стабильные уровни гемоглобина. Исходно не было значимой корреляции уровней карнитина в плазме и эритроцитах с необходимыми дозами рчЭПО; однако, выявлена значимая корреляция со временем выживания эритроцитов: чем ниже плазменная концентрация карнитина, тем короче была жизнь эритроцитов.

После четырех месяцев лечения карнитином и железом, 8 из 19 больных ответили на терапию: они показали значимое ($36,9 \pm 23,3\%$) уменьшение еженедельной потребности в ЭПО (от $183,7 \pm 131,7$ до $126,6 \pm 127,9$ Ед / кг МТ / нед). Однако, если учитывали всех леченных карнитином больных, изменения не были значимыми; но получен другой интересный результат — значимое уменьшение ИЭР в этой группе (от $16,0 \pm 11,0$ до $13,6 \pm 10,5$ Ед / кг МТ / нед / Нб). Когда терапия железом была остановлена через 4 месяца, за следующие четыре месяца потребность в ЭПО вновь увеличилась в обеих группах: и у леченных карнитином, и у леченных плацебо больных.

Несмотря на то, что более половины больных не ответили на терапию, авторы заключили, что назначение L-карнитина в комбинации с железом может оказывать благоприятное влияние и на ИРЭ, и на время выживания эритроцитов у больных ГД. Они также предложили увеличить количество клинических исследований, чтобы определить механизм действия карнитина и наиболее эффективный путь его применения, а также оптимальную дозу и продолжительность терапии.

В исследовании, включавшем 26 ГД-больных (10 мужчин и 16 женщин), Matsumura и соавт. изучали зависимость между уровнями карнитина в сыворотке и осмотической резистентностью эритроцитов [98]. Результаты исследования показали, что нормальные уровни карнитина помогают защищать эритроциты, тогда как низкие концентрации карнитина уменьшают их осмотическую резистентность.

В своем обзоре Dimkovic рассмотрел различные факторы, которые влияют на лечение анемии при хронической почечной недостаточности [99]. Очевидно, что анемия является ранним индикатором развивающейся почечной недостаточности. Одним из самых важных факторов анемии при почечной недостаточности является недостаточный синтез эритропоэтина. Другие важные факторы включают пониженную продолжительность жизни эритроцитов (от 120 до 70–80 дней), хронические кровопотери (главным образом желудочно-кишечные или гинекологические, но также кровопотери во время процедуры и взятия крови на анализы), воспалительные цитокины (ИЛ-1, TNF- α , IFN- γ), синдромом недостаточного питания (дефицит фолиевой кислоты, витамина В12 и карнитина) и ингибция эритропоэза.

Почечная анемия приводит главным образом к сердечно-сосудистым проблемам: весьма распространенной в начале диализной терапии является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Сердечно-сосудистые осложнения (особенно ГЛЖ и застойная сердечная недостаточность), а также смертность имеют сильную корреляцию со степенью анемии. Анемия также влияет на физическую активность, качество сна и общее самочувствие больных. Лечение анемии, особенно в группах риска: пожилые больные, диабетики и больные с ИБС и болезнями периферических артерий, следует начинать на ранней стадии почечной недостаточности, даже если скорость клубочковой фильтрации снизилась только до 50 мл/мин. Нормализация соотношения Нб/Нт — профилактическая мера против ГЛЖ. Терапия должна включать препараты железа, фолиевую кислоту, витамин С, витамин В12, а также карнитин, поскольку последний помогает стабилизировать мембраны эритроцитов и продлевает продолжительность их жизни [100]. Основой терапии анемии при почечной недостаточности является рчЭПО.

В то время как в нескольких исследованиях на фоне терапии L-карнитином получено увеличение гемоглобина соответственно величине гематокрита (Kavadias и соавт. [93], Boran и соавт. [95]), другие авторы сообщают только об ограниченном эффекте L-карнитина на уровни гемоглобина и гематокрита и, поэтому, только о частичной или временной коррекции почечной анемии (Kletzmaуr и соавт. [97], Labonia и соавт. [96]).

В нескольких исследованиях также показано, что терапия L-карнитином приводила к уменьшению потребности в эритропоэтине (Matsumura [98,101], Vesela и соавт. [94], Kletzmaуr и соавт. [97], Boran и соавт. [95], Labonia и соавт. [96], Guarnieri и соавт. [32]). Несмотря на то, что их результаты отличались, это могло бы снизить затраты на лечение гемодиализных больных весьма значительно.

Большинство же авторов пришло к выводу, что для лучшего понимания влияния заместительной терапии L-карнитином на почечную анемию у гемодиализных больных должны быть предприняты дальнейшие исследования [65]. Кроме того, большая часть полученных результатов плохо прояснила механизмы влияния L-карнитина на почечную анемию. В частности, очень мало исследований по влиянию L-карнитина на метаболизм железа.

КАРНИТИН И ГЕМОДИАЛИЗ У ДЕТЕЙ

Обмен карнитина у детей, леченных гемодиализом, изучался в относительно малом количестве исследований.

В фундаментальном исследовании Gloggler и соавт. изучались различные фракции плазменного и мышечного карнитина (общий и свободный карнитин, коротко- и длинноцепочечный ацилкарнитин) у здоровых мальчиков и девочек, в возрасте 0,1–18 лет, и детей на гемодиализе [102]. До 9-летнего возраста не было очевидных различий в статусе карнитина у мальчиков и девочек. Однако у мальчиков 10–18 лет уровни общего и свободного карнитина в плазме были увеличены, тогда как соответствующие значения у девочек напоминали таковые у детей младшего возраста. Выявлена также небольшая, но значимая корреляция между уровнями общего и свободного карнитина в плазме и возрастом мальчиков и девочек, тогда как корреляции для уровней мышечного карнитина не найдено. Корреляция между фракциями карнитина в плазме и мышцах не установлена. У детей, леченных гемодиализом, уровни карнитина в плазме изменились, в то время как концентрации карнитина в мышцах остались более или менее нормальными.

В более позднем исследовании те же самые авторы изучали эффекты карнитина у леченных ГД 7 детей с IV типом гиперлиппротеинемии [103], и пришли к выводу, что длительное лечение L-карнитином детей с уремией должно улучшить сниженный липидный обмен.

Чтобы ответить на вопросы по дозированию и элиминации L-карнитина у детей на гемодиализе, Gloggler и соавт. исследовали также фармакокинетику L-карнитина при помощи двухкамерной модели [104]. Они обнаружили очень короткий период полувыведения карнитина ($2,43 \pm 0,35$ часа), несмотря на то, что плазменный клиренс ($41,2 \pm 5,7$ мл/мин) был уменьшен по сравнению со здоровыми детьми из контрольной группы. Очевидный объем распределения ($0,27 \pm 0,07$ л/кг МТ) приблизительно соответствовал экстрацеллюлярному пространству. Эти результаты были полезными индикаторами для оценки более поздних исследований терапии L-карнитином.

Подобно исследованиям у взрослых, не все исследования показали уменьшение уровней триглицеридов в плазме у детей. [105].

КАРНИТИН, ГЕМОДИАЛИЗ И ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

Общее состояние здоровья гемодиализных больных может быть улучшено физическими упражнениями [84,88,106–110]. Поэтому, Lennon и соавт. исследовали статус карнитина, липидный профиль и переносимость физических нагрузок у больных на ГД ($n = 4$) и ПАПД ($n = 6$) до и после 8 недель субмаксимальных тренировок [109]. Выявлено, что исходно в 2–3 раза более высокие по сравнению с нормой уровни короткоцепочечного ацилкарнитина уменьшились после тренировок; а также значительно уменьшились уровни длинноцепочечного ацилкарнитина во время острой нагрузки.

Для определения концентрации карнитина в мышцах (*M. vastus lateralis*) у 5 больных до и после 8-недельного периода тренировок были выполнены биопсии мышц. Через 8 недель тренировок у больных произошло значимое уменьшение свободного карнитина в мышцах, тогда как общий карнитин уменьшился незначительно. Это привело к значимому увеличению ацилкарнитина от 11,3% до 25,2% ($p < 0,05$). Физические тренировки значительно уменьшили уровни свободных жирных кислот, тогда как другие плазменные липиды остались неизменными.

У 8 ГД-больных и 5 здоровых лиц, попарно подобранных по возрасту, Niatt и соавт. исследовали взаимосвязь между выполнением физических упражнений и метаболизмом карнитина в мышцах [108]. Все участники выполняли тренировки на велоэргометре. Больные на ГД имели более низкие концентрации общего мышечного карнитина, чем здоровые лица из контрольной группы ($2,32 \pm 1,19$ нмоль / г против $3,80 \pm 0,94$ нмоль/г; $p < 0,05$), и содержание карнитина в мышцах уменьшалось с продолжительностью диализа ($r = -0,74$; $p < 0,05$). Влияние тренировок, однако, было весьма явным: чем более интенсивной была нагрузка, тем выше было содержание карнитина в мышцах ($r = 0,77$; $p < 0,05$).

В покое, $8 \pm 7\%$ всего карнитина в мышцах было представлено короткоцепочечным ацилкарнитином, что соответствовало контрольной группе, тогда как короткоцепочечный ацилкарнитин составлял $32 \pm 5\%$ всего карнитина в плазме. Интенсивные нагрузки у ГД-больных увеличили содержание короткоцепочечного ацилкарнитина в мышцах от 130 ± 130 нмоль/г до 1380 ± 820 нмоль/г. Суммируя полученные результаты, авторы показали, что ГД-больные имели меньше общего карнитина в мышцах, чем лица из контрольной группы, и что уровень общего карнитина в мышцах коррелировал с мощностью нагрузки.

В обзоре по метаболизму карнитина при нагрузках, Brass и Niatt обратили внимание, что во время физических упражнений для образования АТФ в скелетных мышцах необходимы достаточно высокие концентрации карнитина [111]. У здоровых людей пул карнитина в мышцах более или менее отделен от внеклеточного карнитина в плазме во время коротких периодов нагрузки, и имеются только незначительные изменения в распределении мышечного карнитина ниже порога лактата. Однако, если последние пересекаются, это приводит к увеличению образования ацетилкарнитина, уровни которого коррелируют с уровнями ацетил-КоА и лактата в мышцах.

Больные с заболеваниями периферических артерий, несмотря на это, характеризуются накоплением ацилкарнитина при всех степенях физической нагрузки, тогда как гемодиализные больные обычно отличаются ограниченной способностью справляться с физическими нагрузками, что связано с уменьшением уровней карнитина в мышцах. В обеих группах дополнительный прием L-карнитина привел к лучшей переносимости нагрузки. Авторы рекомендовали, чтобы дальнейшие исследования концентрировались на определении механизма, который ответственен за

улучшение переносимости физической нагрузки под влиянием экзогенного карнитина. Это позволило бы лучше отбирать больных, подходящих для терапии карнитином, и устанавливать оптимальные дозы.

В более поздней публикации Sietsema и соавт. подтвердили, что для больных на гемодиализе характерна более низкая толерантность к физическим нагрузкам [110]. Было предпринято ретроспективное исследование, которое оценило данные ГД у 193 больных. Толерантность к физической нагрузке у них тестировалась в ходе двух клинических испытаний. Применялись различные статистические методы для исследования корреляции демографических и клинических данных с другими факторами, например с пиковым поглощением кислорода во время нагрузки. Пиковое поглощение кислорода во время нагрузки составляло в среднем $18,5 \pm 6,4$ мл / мин / кг и имело положительную корреляцию с мужским полом, гемоглобином и сывороточными концентрациями альбумина и креатинина. С другой стороны, выявлена отрицательная корреляция со сроками диализа, сахарным диабетом [см. также 112,113] или хронической сердечной недостаточностью. Многофакторный линейный регрессионный анализ показал, что каждый из индивидуальных факторов — пол, концентрация гемоглобина, возраст и диагноз сахарного диабета — статистически значимо коррелировал с пиковым поглощением кислорода во время нагрузки. Другие факторы, такие как артериальное давление в покое, сывороточные уровни карнитина и клиренс мочевины, не были статистически значимыми.

Цели поддерживающей терапии гемодиализом включают не только сохранение жизни отдельных пациентов с почечной недостаточностью, но и восстановление оптимального качества их жизни [114]. Имеются доказательства, что, несмотря на достижения диализной терапии, высокий процент больных на поддерживающем диализе сообщает об ухудшении ежедневной активности и социальных функциональных возможностей, а также неполной реабилитации. Более того, теряется физическая активность и трудоспособность. Описанные выше результаты также показывают ухудшение переносимости физической нагрузки у клинически стабильных амбулаторных ГД-больных, что может влиять на нормальную ежедневную активность этих больных. Вообще говоря, это ухудшение могло быть связано исключительно с физиологическими последствиями уремии, но для отдельных больных оно было связано также с факторами, такими как демографические аспекты, сопутствующие заболевания и эффекты лечения.

В тоже время представленные выше данные прямо или косвенно говорят в пользу потенциального положительного влияния терапии карнитином на физическую активность больных, что требует дальнейших исследований.

ЛЕЧЕНИЕ ЛЕВОКАРНИТИНОМ

До сих пор проводились попытки применения карнитина для лечения целого ряда заболеваний: сердечно-сосудистых, церебральных, детских, андрологических, синдрома недостаточного питания, сахарного диабета, миопатий, гиперлипидемий и гипертриглицеридемий, тиреопатий, коллагенозов, осложнений гемодиализа [3].

Наибольшая часть литературы касается применения карнитина при сердечно-сосудистых заболеваниях. Это результаты экспериментов на животных, исследований *in vitro* и клинических исследований. Основными результатами были уменьшение частоты сердечных сокращений при физических нагрузках, удлинение времени нагрузки до развития стенокардии, снижение депрессии сегмента ST, увеличение среднего времени выполнения упражнений, уменьшение экстрасистол в покое и при нагрузке, снижение потребления сердечных препаратов (особенно нитратов).

Назначение L-карнитина больным с острым инфарктом миокарда приводило к снижению аритмий и уменьшению зоны некроза, больным с кардиомиопатиями — к улучшению фракции выброса и фракции укорочения по результатам эхокардиографии и к клиническому улучшению функции сердца, больным с пороками сердца — к снижению дозы дигиталиса, снижению частоты сердечных сокращений, уменьшению отеков и одышки, увеличению диуреза. Применение DL-карнитина у больных с дифтерией уменьшило процент сердечной недостаточности, имплантаций кардиостимулятора и смертельных случаев от миокардита. Сообщают и о положительном эффекте карнитина при циркуляторном, септическом, кардиогенном и интраоперационном шоке, проявлявшемся увеличением систолического артериального давления, а также увеличением диуреза.

У гемодиализных больных заместительная терапия карнитином может проводиться как перорально, так и внутривенно; однако, из-за сложной фармакокинетики поглощения и распределения карнитина, Brass [5] рекомендует определять метод введения карнитина индивидуально для каждого больного с учетом его клинического состояния. С другой стороны, различные научные публикации дают довольно противоречивые данные о заместительной терапии L-карнитином: от положительного его влияния на различные параметры (особенно на параметры липидного обмена и мышечного метаболизма) до отсутствия эффекта, и даже неблагоприятного влияния на различные параметры (в частности, увеличение концентрации триглицеридов).

В исследовании влияния шестимесячной заместительной терапии карнитином (15 мг L-карнитина / кг массы тела, 3 раза в неделю после диализа) на плазменные липиды, маркеры окислительного метаболизма и расход эритропоэтина (ЭПО) [94], как и ожидалось, лечение 12 диализных больных карнитином привело к увеличению уровней свободного карнитина в плазме ($113,3 \pm 11,2$ мкмоль/л против $62,3 \pm 16,7$ мкмоль/л) и к уменьшению потерь L-карнитина на гемодиализе от 79% до 22%. Суммируя полученные результаты, Vesela и соавт. пришли к выводу, что назначение карнитина у больных на ГД может значительно улучшать параметры липидного обмена, белкового статуса и антиокислительной способности.

Плацебо-контролируемое, рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое исследование влияния карнитина (n=38) по сравнению с плацебо (n=44) у больных, длительно леченных гемодиализом, проводилось Ahmad и со-

авт. в течение семи месяцев (один начальный месяц, шесть месяцев лечения) [106]. В ходе лечения, клинические и биохимические данные каждой группы сравнивали с их исходными значениями. Результаты показали, что лечение L-карнитином привело к уменьшению частоты мышечных судорог и эпизодов гипотонии во время процедуры в соответствующей группе, тогда как в обеих группах отмечено уменьшение постдиализной астении. Тесты с прогрессирующей нагрузкой показали значимое увеличение потребления кислорода в группе больных, получающих карнитин. С другой стороны, L-карнитин также привел к значимому уменьшению преддиализных сывороточных уровней азота мочевины, креатинина и фосфора. Кроме того, лечение карнитином сопровождалось увеличением окружности и толщины кожной складки трехглавой мышцы, тогда как в группе плацебо подобных изменений не найдено.

Другое двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование эффектов L-карнитина у гемодиализных больных было выполнено Siami и соавт. [115]. Двум группам больных, каждая из которых включала 7 мужчин, внутривенно назначали либо L-карнитин (2 г), либо плацебо три раза в неделю в течение шести месяцев. Для оценки долговременных эффектов, всем больным впоследствии назначали в/в 1 г L-карнитина в течение десяти месяцев, а их мышечная сила оценивалась один раз в неделю. После шести месяцев отмечено увеличение силы мышц у 4 из 7 леченных карнитином больных, тогда как в группе плацебо изменений не выявлено. В течение следующих десяти месяцев лечение карнитином не оказало каких-либо неблагоприятных эффектов, а мышечная сила увеличилась у 9 из этих 14 больных. Для определения концентраций карнитина и окисления жирных кислот у 13 больных выполнена биопсия мышцы до и после первых шести месяцев, результаты сравнивали с биоптатами шести здоровых лиц из контрольной группы. По сравнению с контрольной группой, у всех больных отмечено значимое снижение окисления жирных кислот. Лечение карнитином привело к трехкратному увеличению мышечного карнитина, но не было значимого увеличения окисления жирных кислот, которое оставалось ниже значений здоровых лиц из контрольной группы. Базируясь на своих результатах, авторы все же заключили, что назначение карнитина может быть полезным при множестве связанных с ГД нарушений.

Длительная терапия L-карнитином у больных на бикарбонатном гемодиализе изучалась Trovato и соавт. при помощи многочастотного биоимпедансного анализа для определения соотношения вода тела — жир тела — мышечная масса [116]. В ходе исследования, 25 больным, находящимся на гемодиализе минимум 4 года, вводили 1 г L-карнитина в сутки в течение, по крайней мере, трех лет; оставшиеся 35 больных составили контрольную группу.

Побочных эффектов, потребовавших преждевременного окончания лечения, не было. По сравнению с контрольной группой, карнитин привел к более выраженному увеличению сывороточных уровней общего белка и альбумина. Другим положительным фактом было то, что не наблюдалось увеличения массы жировой составляющей тела или содержания общей воды тела — неблагоприятных последствий из-за ассоциированных негативных эффектов на кровообращение и артериальное давление.

Несмотря на коррекцию анемии, переносимость физической нагрузки у больных на длительном гемодиализе снижена. Согласно Brass и соавт., это снижение обусловлено дефицитом карнитина, вызванным гемодиализом. Выполнено два рандомизированных, плацебо-контролируемых, клинических исследования для определения, могла ли терапия L-карнитином улучшить переносимость физической нагрузки и качество жизни ГД-больных [107]. Переносимость физической нагрузки определяли по максимальному потреблению кислорода (VO_{2max}), качество жизни оценивали посредством стандартизированного опросника (Kidney Disease Questionnaire [KDQ]).

В исследовании А, больным внутривенно вводили L-карнитин в дозе 20 мг / кг массы тела ($n=28$) или плацебо ($n=28$) после каждой диализной процедуры в течение 24 недель. В исследовании В использовали различные дозы L-карнитина: 10 мг ($n = 32$), 20 мг ($n = 30$) или 30 мг / кг массы тела / диализ ($n = 32$) в сравнении с плацебо ($n = 28$).

Статистический анализ показал, что терапия карнитином привела к увеличению концентраций L-карнитина в плазме. Это было связано со статистически значимой наименьшей детериорацией VO_{2max} (плацебо: — $0,88 \pm 0,26$; карнитин: — $0,05 \pm 0,19$ мл / кг / мин). Кроме того, L-карнитин привел к значимому увеличению качества жизни больных: согласно KDQ, леченные карнитином больные отличались от контрольной группы, показав уменьшение симптомов утомляемости после 12 ($p = 0,01$) и 24 ($p = 0,03$) недель. L-карнитин хорошо переносился больными, и не было никаких связанных с лечением побочных эффектов.

Для лечения вторичного дефицита карнитина, вызванного длительным гемодиализом, рекомендуется внутривенное введение экзогенного L-карнитина [12]. Хотя его назначение в дозе 20 мг/кг МТ внутривенно в конце каждой процедуры гемодиализа приводит к сверхфизиологическим уровням препарата в плазме, эти уровни не приводят к негативным эффектам. Так как более 99% пула карнитина в организме находится вне плазмы, его сверхфизиологические уровни в плазме гарантируют восполнение истощенных мышечных запасов. Хотя левокарнитин назначают и перорально для лечения связанных с диализом нарушений обмена карнитина, биодоступность его низкая ($< 15\%$) у здоровых лиц и неизвестна у пациентов с ТПН. Более того, деградация карнитина в желудочнокишечном тракте до триметиламина и других метаболитов может лимитировать пользу длительного перорального назначения L-карнитина в этой группе больных.

В уже упоминавшемся обзоре консенсусной группы по карнитину ААКР (1994) показана клиническая эффективность и безопасность L-карнитина у гемодиализных больных. Консенсусная группа ААКР рекомендует назначать 20 мг / кг L-карнитина в/в после каждой процедуры гемодиализа при следующих состояниях у пациентов, не ответивших на стандартную терапию: кардиомиопатия, слабость скелетных мышц/миопатия, почечная анемия, не ответившая на ЭПО или требующая больших доз препарата, недостаток энергии (который оказывает негативное влияние на качество жизни), тяжелые повторные мышечные судороги, и / или эпизоды гипотензии во время диализа [7, 8, 117].

Систематическое резюме по детальному влиянию лечения L-карнитином компилировано Hurot и соавт. [118]. Между 1978 и 1999 годами метаболизм карнитина у ГД -больных был исследован в 83 клинических исследованиях. В 21 из них больных лечили L-карнитином. Исследования включали оценку изменений в концентрациях сывороточных триглицеридов, фракциях холестерина, концентрациях гемоглобина и дозах эритропоэтина, а также изменений множества других симптомов (качества жизни, мышечной функции, толерантности к физическим нагрузкам. Всего 482 больных участвовало в 18 исследованиях и их данные были использованы для анализа, который позволил сделать следующие заключения:

1. 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.
2. Последний шаг биосинтеза карнитина у людей, то есть гидроксилирование γ -бутиробетаина, преимущественно происходит в почках [26]. Поэтому биосинтез карнитина зависит от степени повреждения почек.
3. В отсутствие синтеза карнитина почками, больные должны полагаться на карнитин, поступающий в организм с пищей. Только хорошо сбалансированная и достаточная диета гарантируют адекватные концентрации карнитина у данной категории больных [16,17].
4. У больных с выраженным снижением почечной экскреции часто наблюдается увеличение сывороточных уровней карнитина из-за отсутствия значимого катаболизма карнитина у больных с почечной недостаточностью.
5. Хронический гемодиализ ведет к истощению запасов свободного и общего карнитина в сыворотке и в мышечных тканях больных. Перитонеальный диализ обычно ассоциируется с нормальными концентрациями общего карнитина и сниженным свободным карнитином, то есть концентрации ацилкарнитина увеличиваются.
6. Заместительная терапия L-карнитином вызывает у больных на ГД длительную нормализацию концентраций карнитина в сыворотке и тканях, и часто полезные эффекты в отношении различных нарушений: (увеличение артериального давления, мышечной силы, максимального потребления O_2 ; увеличение концентраций общего белка и альбумина, уменьшение процедурных осложнений (например, мышечных судорог), увеличение жизнеспособности и качества жизни). Влияние на липидный обмен спорно.
7. Заместительная терапия L-карнитином часто оказывает протективное влияние на сердце гемодиализных больных: уменьшение связанных с диализом аритмий, уменьшение ангинозных приступов, профилактика развития кардиомегалии, уменьшение сердечной заболеваемости, увеличение фракции выброса.
8. Заместительная терапия L-карнитином также влияет на гематологические параметры у гемодиализных больных, увеличивая концентрацию гемоглобина и величину гематокрита и уменьшая потребность в эритропоэтине.
9. Общее состояние здоровья гемодиализных больных может быть улучшено физическими нагрузками.

Evans [12] считает, что из-за отсутствия каких-либо других критериев для назначения карнитина у диализных больных, в настоящее время необходимо руководствоваться прежде всего оценкой клинических симптомов. Может помочь и оценка уровней карнитина в плазме. Заслуживает внимания тот факт, что лечение L-карнитином не имело никаких побочных эффектов [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя данные настоящего обзора и собственный небольшой опыт применения карнитина, можно сделать следующие выводы:

1. Карнитин является важным фактором в метаболизме длинно-цепочечных 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 ведет к истощению запасов свободного и общего карнитина в сыворотке и в мышечных тканях больных. Перитонеальный диализ обычно ассоциируется с нормальными концентрациями общего карнитина и сниженным свободным карнитином, то есть концентрации ацилкарнитина увеличиваются.
4. Заместительная терапия L-карнитином вызывает у больных на ГД длительную нормализацию концентраций карнитина в крови и тканях, оказывая 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 O_2 , увеличением сывороточных концентраций общего белка и альбумина, уменьшением процедурных осложнений (эпизодов гипотонии и мышечных судорог), улучшением качества жизни. Лечение L-карнитином не имело побочных эффектов.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. 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.
2. Kutscher F. Über Liebigs Fleischextrakt. Mitteilung I. *Z Unters Nahr Genußm* 1905, 10: 528–537.
3. Löster H. Carnitin and cardiovascular diseases. *Ponte Press Verlags-GmbH, Bochum*. 2003.
4. Bremer J. Carnitine in intermediary metabolism. The metabolism of fatty acid esters of carnitine by mitochondria. *J Biol Chem* 1962, 237: 3628–3632.
5. Brass EP. Pharmacokinetic considerations for the therapeutic use of carnitine in hemodialysis patients. *Clin Ther* 1995, 17: 176–185.
6. Eknoyan G, Lindberg JS. On the evolving nature of understanding dialysis-related disorders. *American Journal of Kidney Disease* 2003, 41 (suppl.4): S1-S3.
7. Ahmad S, Brass E, Hoppel C, Koople J, Lasagna L, Lundin AP, Schreiner G, Sheridan M. Consensus Group Statement: Role of carnitine in treating renal dialysis patients. *Dial Transpl* 1994; 23:177–181.
8. Schreiber B, Lewis V. Management of carnitine deficiency in ESRD patients undergoing dialysis: challenges and considerations. *Dialysis & Transplantation* 2001, 30: 207–212.
9. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. New York, National Kidney Foundation, 2000.
10. Eknoyan G, Latos DL, 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, 41:868–876.
11. Centers for Medicare and Medicaid Services: Decision Memorandum for Levocarnitine for End-Stage Renal Disease, July, 2002. Accessed January 2003.
12. Evans A. Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology. *Am J Kidney Dis* 2003, 41 (suppl 4): S13-S26.
13. Tomita M, Sendju Y. Über die Oxyaminverbindungen, welche die Biuretreaktion zeigen. III. Spaltung der m-amino-b-oxybuttersäure in die optisch-aktiven Komponenten. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 1927, 169:263–277.
14. Hoppel Ch. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis* 2003, 41: S4-S12.
15. Ahmad S. L-carnitine in dialysis patients. *Seminars in Dialysis* 2001, 14(3): 209–217.
16. Borum PR, Bennett SG. Carnitine as an essential nutrient. *J Am Coll Nutr* 1986, 5: 177–182.
17. Fiorini F, Patrone E, Castelluccio A. Nutritional status and chronic renal insufficiency. *Arch Ital Urol Nefrol Androl* 1992, 64: 331–336.
18. Goral S. Levocarnitine and muscle metabolism in patients with end-stage renal disease. *J Ren Nutr* 1998, 8: 118–121.
19. Rogerson ME, Rylance PB, Wilson R, de Sousa C, Lanigan C, Rose PE, Howard J, Parsons V. Carnitine and weakness in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989, 4: 366–371.
20. Rodriguez-Segade S, Alonso de la Pena C, Paz JM, Novoa D, Arcocha V, Romero R, Del Rio R. Carnitine deficiency in haemodialysed patients. *Clin Chim Acta* 1986, 159: 249–256.
21. Wanner C, Riegel W, Schaefer RM, Horl WH (1989). Carnitine and carnitine esters in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 4: 951–956
22. Wanner C, Horl WH. Potential role of carnitine in patients with renal insufficiency. *Klin Wochenschr* 1986, 64: 579–586.
23. Rodriguez-Segade S, Alonso de la Pena C, Paz M, Novoa D, Romero R, Arcocha V, Del Rio R. Carnitine concentrations in dialysed and undialysed patients with chronic renal insufficiency. *Ann Clin Biochem* 1986, 23 (Pt 6): 671–675.
24. de los Reyes B, Perez-Garcia R, Liras A, Arenas J. Reduced carnitine palmitoyl transferase activity and altered acyl-trafficking in red blood cells from hemodialysis patients. *Biochim Biophys Acta* 1996, 1315: 37–39.
25. Kohse KP, Deck E, Rossle C, Franz HE, Furst P. The influence of kidney transplantation on carnitine metabolism. *Clin Nephrol* 1988, 29: 199–205.
26. Borum PR, Taggart EM. Carnitine nutrition of dialysis patients. *J Am Diet Assoc* 1986, 86: 644–647.
27. Bohmer T, Bergrem H, Eiklid K. Carnitine deficiency induced during intermittent haemodialysis for renal failure. *Lancet* 1978 (8056): 126–128.
28. Alhomida AS. Effect of chronic renal hemodialysis on serum total, free and acyl carnitine concentrations in adult chronic pyelonephritis patients. *Arch Med Res* 1997, 28: 101–107.
29. Bartel LL, Hussey JL, Shrago E. Effect of dialysis on serum carnitine, free fatty acids, and triglyceride levels in man and the rat. *Metabolism* 1982, 31: 944–947.
30. Bohles H. Carnitine-biochemistry and clinical aspects. *Infusionsther Klin Ernahr* 1985, 12: 60–69.
31. Casciani CU, Caruso U, Cravotto E, D'Iddio S, Corsi M, Pola P, Savi L, Grilli M. L-carnitine in haemodialysed patients. Changes in lipid pattern. *Arzneimittelforschung* 1982, 32: 293–297.
32. Guarnieri GF, Situlin R, Biolo G. Carnitine metabolism in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001, 38 (4 Suppl 1): S63-S67.
33. Maebashi M, Imamura A, Yoshinaga K, Sato T, Funyu T, Ishidoya Y, Hirayama N. Carnitine depletion as a probable cause of hyperlipidemia in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Tohoku J Exp Med* 1983, 139: 33–42.
34. Mincardi G, Bizzi A, Cini M, Licini R, Mecca G, Garattini S. Carnitine balance in hemodialyzed patients. *Clin Nephrol* 1980, 13: 269–270.
35. Moorthy AV, Rosenblum M, Rajaram R, Smug AL. 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.
36. Panzetta G, Bonadonna G, Giovane P, De Grandis D. Carnitine kinetics during dialysis. Evidence of unilateral transport from tissues to plasma. *Nephron* 1985, 41: 230–234.
 37. Penn D, Schmidt-Sommerfeld E. Carnitine and carnitine esters in plasma and adipose tissue of chronic uremic patients undergoing hemodialysis. *Metabolism* 1983, 32: 806–809.
 38. Evans AM, Faull K, Fornasini G, Lemanowicz EF, Longo A, Pace S and Nation RL. Pharmacokinetics of L-carnitine in patients with end-stage renal disease undergoing long-term hemodialysis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2000, 68: 238–249.
 39. Mayer G, Graf H, Legenstein E, Linhart L, Auer B, Lohninger A. L-carnitine substitution in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 1989, 52: 295–299.
 40. Achenbach H, Kuhn HJ, Lossner J, Seim H. Klinische Anwendung des Carnitins unter besonderer Berücksichtigung der Carnitinmangelsyndrome. *Wiss Z Karl-Marx-Univ Leipzig, Math-Naturwiss* 1985, R 34: 259–272.
 41. Achenbach H, Wurzberger G, Seim H, Loster H, Strauss B. Untersuchungen zum sekundären L-Carnitinmangel bei chronischen Hamodialysepatienten. *Z Ges Inn Med* 1989, 44: 18–22.
 42. Bizzi A, Mingardi G, Codegoni AM, Mecca G, Garattini S. Accelerated recovery of post-dialysis plasma carnitine fall by oral carnitine. *Biomedicine* 1978, 29: 183–184.
 43. König B, McKaigney E, Conteh S, Ross B. Effect of a lipid load on blood and urinary carnitine in man. *Clin Chim Acta* 1978, 88: 121–125.
 44. Leschke M, Rumpf KW, 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.
 45. Rumpf KW, Leschke M, Eisenhauer T, Becker K, Kothe U, Scheler F. Quantitative assessment of carnitine loss during haemodialysis and haemofiltration. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983, 19: 298–301.
 46. Zilleruelo G, Novak M, Hsia SL, 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.
 47. Alhomida AS. Influence of acetate and bicarbonate dialysate on blood short- and long-chain acyl carnitine in adult pyelonephritis patients. *Ann Clin Biochem* 1999, 36 (Pt 1): 48–55.
 48. Jackson JM, Lee HA. L-carnitine and acetyl-L-carnitine status during hemodialysis with acetate in humans: a kinetic analysis. *Am J Clin Nutr* 1996, 64: 922–927.
 49. Wanner C, Forstner-Wanner S, Schaeffer G, Schollmeyer P, Horl WH. Serum free carnitine, carnitine esters and lipids in patients on peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Nephrol* 1986, 6: 206–211.
 50. Alhomida AS. Effect of haemodialysis on peripheral lymphocyte carnitine levels in patients with chronic pyelonephritis. *Br J Biomed Sci* 1999, 56: 194–198.
 51. Alhomida AS, Sobki SH, al-Sulaiman MH, al-Khader AA. Influence of sex and chronic haemodialysis treatment on total, free and acyl carnitine concentrations in human serum. *Int Urol Nephrol* 1997, 29: 479–487.
 52. Debska-Slizien A, Kawecka A, Wojnarowski K, Prajs J, Malgorzewicz S, Kunicka D, Zdrojewski Z, Lysiak-Szydłowska W, Lipinski J, Rutkowski B. Correlation between plasma carnitine, muscle carnitine and glycogen levels in maintenance hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 2000, 23: 90–96.
 53. Borum PR. Changing perspective of carnitine function and the need for exogenous carnitine of patients treated with hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 1996, 64: 976–977.
 54. Bartel LL, Hussey JL, Shrago E. Perturbation of serum carnitine levels in human adults by chronic renal disease and dialysis therapy. *Am J Clin Nutr* 1981, 34: 1314–1320.
 55. Bertoli M, Battistella PA, Vergani L, Naso A, Gasparotto ML, Angelini C. Carnitine deficiency induced during hemodialysis and hyperlipidemia: effect of replacement therapy. *Amer J Clin Nutr* 1981, 34: 1496–1500.
 56. Bizzi A, Cini M, Garattini S, Mingardi G, Licini L, Mecca G. L-carnitine addition to hemodialysis fluid prevents plasma carnitine deficiency during dialysis. *Lancet* 1979, I: 882.
 57. Fiorini F, Patrone E, Castellucci A. Carnitine metabolism in chronic kidney failure. *Clin Ter* 1992, 140 (1 Pt 2): 31–34.
 58. Savica V, Bellinghieri G, Di Stefano C, Corvaja E, Consolo F, Corsi M, Maccari F, Spagnoli LG, Villaschi S, Palmieri G. Plasma and muscle carnitine levels in haemodialysis patients with morphological-ultrastructural examination of muscle samples. *Nephron* 1983, 35: 232–236.
 59. Seim H, Achenbach H, Loster H, Strack E. Sekundärer Carnitinmangel und Lipidparameter im Serum von Dialysepatienten. In: *Advances in Lipoprotein and Atherosclerosis Research*, VEB Berlin Chemie, Berlin, 1985, 639–642.
 60. Lundholm K, Persson H, Wennbeg A. Whole body fat oxidation before and after carnitine supplementation in uremic patients on chronic haemodialysis. *Clin Physiol* 1988, 8: 417–426.
 61. Jusic A. Carnitine: physiologic role, primary and secondary deficiency. *Lijec Vjesn* 1992, 114: 166–171.
 62. Suzuki Y, Narita M, Yamazaki M. Effects of L-carnitine on arrhythmias during hemodialysis. *Jpn Heart* 1982, J 23: 349–359.
 63. Drueke T, Le Pailleur C. Cardiomyopathy in uremia: hemodynamic and metabolic aspects. *Nephrologie* 1981, 2: 63–66.
 64. Kooman JP, Leunissen KM. Cardiovascular aspects in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993, 2: 791–797.
 65. Levin A. How should anaemia be managed in pre-dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14 (Suppl 2): 66–74.
 66. US Renal Data System: Excerpts from the USRDS 2001 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2001 (suppl 3), 38: S135–S146.

67. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998 (suppl 12), 9: S16-S23.
68. Pauly DF и Pepine CJ. The role of carnitine in myocardial dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2003, 41(Suppl 4): S35-S43.
69. Williams ES, Luft PC. The effect of chronic uremia on fatty acid metabolism in the heart. *J Lab Clin Med* 1978, 92: 548-555.
70. Basile C, Lacour B, Di Giulio S, Drueke T. Effect of oral carnitine supplementation on disturbances of lipid metabolism in the uremic rat. *Nephron* 1985, 39: 50-54.
71. Sakurabayashi T, Takaesu Y, Haginoshita S, Takeda T, Aoike I, Miyazaki S, Koda Y, Yuasa Y, Sakai S, Suzuki M, Takahashi S, Hirasawa Y, Nakamura. Improvement of myocardial fatty acid metabolism through L-carnitine administration to chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1999 19: 480-484.
72. 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.
73. Fagher B, Thysell H, Nilsson-Ehle P, Monti M, Olsson L, Eriksson M, Lindstedt S, Lindholm T. The effect of D, L-carnitine supplementation on muscle metabolism, neuropathy, cardiac and hepatic function in hemodialysis patients. A pilot study. *Acta Med Scand* 1982, 212: 115-120.
74. Topaloglu R, Celiker A, Saatci U, Kilinc K, Bakkaloglu A, Besbas N, Sezaozen, Tokel K. Effect of carnitine supplementation on cardiac function in hemodialyzed children. *Acta Paediatr Jpn* 1998, 40: 26-29.
75. Chan MK, Persaud JW, Varghese Z, Baillod RA, Moorhead JF. Response patterns to DL-carnitine in patients on maintenance haemodialysis. *Nephron* 1982, 30: 240-243.
76. Gilbert EF. Carnitine deficiency. *Pathology* 1985, 17: 161-171.
77. Giorcelli G, Vacha G, Icardi GP. Drug treatment of hypertriglyceridaemia in chronic uraemic patients: preliminary report on D, L-carnitine and thiaminol. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1980, 17: 367-371.
78. Guarnieri GF, Ranieri F, Toigo G, Vasile A, Oman M, Rizzoli V, Moracchiello M, Campanacci L. Lipid-lowering effect of carnitine in chronically uremic patients treated with maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 1980, 33: 1489-1492.
79. Lacour B, Di Gijlio S, Chanard J, Ciancioni C, Haguët M, Lebkiri B, Basile C, Drueke T, Assam R, Funck-Brentano JL. Carnitine improves lipid anomalies in haemodialysis patients. *Lancet* 1980, 11 (8198): 763-764.
80. Nilsson-Ehle P, Cederblad G, Fagher B, Monti M, Thysell H. Plasma lipoproteins, liver function and glucose metabolism in haemodialysis patients: lack of effect of L-carnitine supplementation. *Scand J Clin Lab Invest* 1985, 45: 179-184.
81. Vacha GM, 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.
82. Wakabayashi Y, Okubo M, Shimada H, Sato N, Koide A, Marumo F, Nakamura H. Decreased VLDL apoprotein CII/apoprotein CIII ratio may be seen in both normotriglyceridemic and hypertriglyceridemic patients on chronic hemodialysis treatment. *Metabolism* 1987, 36: 815-820.
83. Di Mauro S, Trevisan C, Hays A. Disorders of lipid metabolism in muscle. *Muscle Nerve* 1980, 3: 369-388.
84. Golfer TA. Therapy for uremic hyperlipidemia. *Nephron* 1984, 38: 217-225.
85. Horl WH, Horl M, Heidland A. Alterations of fat metabolism in renal disease — pathogenetic mechanisms. *Klin Wochenschr* 1982, 60: 327-336.
86. Kendler BS. Carnitine: an overview of its role in preventive medicine. *Prev Med* 1986, 15: 373-390.
87. Schmidt-Sommerfeld E, Penn D. Carnitine deficiency. *Monatsschr Kinderheilkd* 1986, 134: 224-231.
88. Horl WH, Horl M, Heidland A. Fat and renal failure — therapeutic aspects. *Klin Wochenschr* 1982, 60: 761-766.
89. Elisaf M, Bairaktari E, Katopodis K, Pappas M, Sferopoulos G, Tzallas C, Tsolas O, Siamopoulos KC. Effect of L-carnitine supplementation on lipid parameters in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1998, 18: 416-421.
90. Golfer TA, Wolfson M, Ahmad S, Hirschberg R, Kurtin P, Katz LA, Nicora R, Ashbrook D, Kopple JD. Multi-center trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. I. Carnitine concentrations and lipid effects. *Kidney Int* 1990, 38: 904-911.
91. Dionisio P, Bergia R, Caramello E, Graziola M, Valenti M, Bajardi P, Barbera L, Voglino F. Effects of long-term treatment with L-carnitine on dyslipemia in hemodialysis patients. *Minerva Med* 1985, 76: 229-234.
92. Trovato GM, Ginardi V, Di Marco V, Dell'Aira AE, Corsi M. Long-term L-carnitine treatment of chronic anaemia of patients with end-stage renal failure. *Curr Ther Res* 1982, 31: 1042-1049.
93. Kavadias D, Fourtounas C, Tsouchnikas J, Barboutis K. L-carnitine and erythropoietin requirements in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996, 28: 156.
94. Vesela E, Racek J, Trefil L, Jankovy'ch V, Pojer M. Effect of L-carnitine supplementation in hemodialysis patients. *Nephron* 2001, 88: 218-223.
95. Boran M, Dalva I, Gonenc F, Cetin S. Response to recombinant human erythropoietin (r-Hu EPO) and L-carnitine combination in patients with anemia of end-stage renal disease. *Nephron* 1996, 73: 314-315.
96. Labonia WD. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995, 26: 757-764.
97. Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E, Heinz-Peer G, Leitha T, Horl WH, Kovarik J. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1999, Suppl 69: S93-S106.
98. Matsumura M, Hatakeyama S, Koni I, Mabuchi H, Muramoto H. Correlation between serum carnitine levels and erythrocyte osmotic fragility in hemodialysis patients. *Nephron* 1996, 72: 574-578.
99. Dimkovic N. Erythropoietin-beta in the treatment of anemia in patients with chronic renal insufficiency. *Med Pregl* 2001, 54: 235-240.

100. Berard E, Barrillon D, Iordache A, Bayle J, Cassuto-Viguier E. Low dose of L-carnitine impairs membrane fragility of erythrocytes in hemodialysis patients. *Nephron* 1994, 68: 145.
101. Matsumura M, Nomura H, Koni I, Mabuchi H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors are associated with the need for increased recombinant human erythropoietin maintenance doses in hemodialysis patients. Risks of Cardiac Disease in Dialysis Patients Study Group. *Nephron* 1997, 77: 164–168.
102. Gloggler A, Bulla M, Puchstein C, Gulotta F, Furst P. Plasma and muscle carnitine in healthy and hemodialyzed children. *Child Nephrol Urol* 1988/89, 9: 277–285.
103. Gloggler A, Bulla M, Furst P. Effect of low dose supplementation of L-carnitine on lipid metabolism in hemodialyzed children. *Kidney Int* 1989, 27: 256–258.
104. Gloggler A, Bulla M, Furst P. Kinetics of intravenously administered carnitine in haemodialysed children. *J Pharm Biomed Anal* 1990, 8: 411–414.
105. Warady BA, Borum P, Stall C, Millspaugh J, Taggart E, Lum G. Carnitine status of pediatric patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 1990, 10: 109–114.
106. Ahmad S, Robertson HT, Golfer TA, Wolfson M, Kurtin P, Katz LA, Hirschberg R, Nicora R, Ashbrook DW, Kople JD. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int* 1990, 38: 912–918.
107. Brass EP, Adler S, Sietsema KE, Hiatt WR, Orlando AM, Amato A. Intravenous L-carnitine increases plasma carnitine, reduces fatigue, and may preserve exercise capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001, 37: 1018–1028.
108. Hiatt WR, Koziol BJ, Shapiro JI, Brass EP. Carnitine metabolism during exercise in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1992, 41: 1613–1619.
109. Lennon DL, Shrago E, Madden M, Nagle F, Hanson P, Zimmerman S. Carnitine status, plasma lipid profiles, and exercise capacity of dialysis patients: effects of a submaximal exercise program. *Metabolism* 1986, 35: 728–735.
110. Sietsema KE, Hiatt WR, Esier A, Abler S, Amato A, Brass EP. Clinical and demographic predictors of exercise capacity in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002, 39: 76–85.
111. Brass EP, Hiatt WR. Carnitine metabolism during exercise. *Life Sci* 1994, 54: 1383–1393.
112. Gumprecht J, Snit M, Zukowska-Szzechowska E, Grzeszczak W, Moczulski D, Jendryczko A. Level of total plasma carnitine in patients with chronic renal failure in the course of diabetes and other etiologies treated with hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn* 1995, 94: 403–409.
113. Gunal AI, Celiker H, Bonder E, Gunal SY. The effect of L-carnitine on insulin resistance in hemodialysed patients with chronic renal failure. *J Nephrol* 1999, 12: 38–40.
114. Miller B, Ahmad S. A review of the impact of L-carnitine therapy on patient functionality in maintenance Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003 (suppl 4), 41(4): S44-S48.
115. Siami G, Clinton ME, Mrak R, Griffis J, Stone W. Evaluation of the effect of intravenous L-carnitine therapy on function, structure and fatty acid metabolism of skeletal muscle in patients receiving chronic hemodialysis. *Nephron* 1991, 57: 306–313.
116. Trovato GM, Iannetti E, Murgo AM, Carpinteri G, Catalano D. Body composition and long-term levo-carnitine supplementation. *Clin Ter* 1998, 149: 209–214.
117. Gilgore GS, Hipp K. Physicians' L-carnitine hemodialysis utilization survey. *Dialysis & Transplantation* 1995, 513–516.
118. Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effect of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13: 708–714.