

69. Saxena AK, Panbotra BR, Sundaram DS et al. Tunneled catheters' outcome optimization among diabetics on dialysis through antibiotic-lock placement. *Kidney Int* 2006; 70 (9): 1629–1635.
70. Schetz M. Vascular Access for HD and CRRT. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 275–286.
71. Schneider M, Barrou B, Cluzel P et al. [Value of preserved saphenous vein graft for the creation of access ports in hemodialyzed patients: report of 309 cases] [Article in French]. *Prog Urol* 2003; 13 (4): 585–591.
72. Schutte WP, Helmer SD, Salazar L, Smith JL. Surgical treatment of infected prosthetic dialysis arteriovenous grafts: total versus partial graft excision. *Am J Surg* 2007; 193 (3): 385–388.
73. Seyabi N, Pekpak M, Tascilar K et al. Maturation of arteriovenous fistulae and factors affecting fistula maturation. Abstracts of XLIII ERA-EDTA Congress, July 15–18, 2006; Glasgow, United Kingdom; MP488.
74. Shemesh D, Olsba O, Berelowitz D et al. Intraoperative central vein angioplasty during arteriovenous access creation. *J Vasc Access* 2005; 6 (4): 187–191.
75. Sombolos KI, Christidou FN, Bamichas GI et al. Experience with the use of uncuffed double-lumen silicone hemodialysis catheters. *J Vasc Access* 2004; 5 (3): 119–124.
76. Spergel LM. Fistula first initiative: how we got here & where we are going? *J Vasc Access* 2006; 7 (4): 154–156.
77. Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Gillen D, Caps M. Determinants of type and timing of initial permanent hemodialysis vascular access. *Kidney Int* 2000; 57 (2): 639–645.
78. Suresh V, McGonigle RJ, Rowe PA, Tse WY. Bacterial meningitis – complication from a dialysis catheter. *Clin Nephrol* 2006; 65 (6): 457–459.
79. Szczepanska M, Szprynger K, Stoksik P et al. [Port device central venous access in children with chronic renal disease – personal experience] [Article in Polish]. *Wiad Lek* 2006; 59 (11–12): 814–818.
80. Tabami VB, Hakki H, Reber PU et al. Polytetrafluoroethylene and bovine mesenteric vein grafts for hemodialysis access: a comparative study. *J Vasc Access* 2007; 8 (1): 17–20.
81. Tesio F, Panarello G. Long-term vascular access; the Tesio catheter. *Contrib Nephrol* 2004; 142: 153–158.
82. Tonelli M, Klarenbach S, Jindal K et al. Access flow in arteriovenous accesses by optodilutional and ultrasound dilution methods. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (5): 933–937.
83. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJ et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (9): 2769–2777.
84. Xue JL, Dabl D, Ebben JP, Collins AJ. The association of initial hemodialysis access type with mortality outcomes in elderly medicare ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (5): 1013–1019.
85. Vazques M. Patients with inadequate veins or prior vein abuse (patient's failure). *J Vasc Access* 2006; 7 (4): 163–164.
86. Vesely TM. Subclavian and brachiocephalic stenosis and occlusion: what do they mean, when should they be treated, and what treatment options are best? *J Vasc Access* 2006; 7 (4): 219–220.

Применение карнитина у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом

(Обзор литературы)

Л.Г. Мондоев, Л.С. Бирюкова

Гематологический научный центр РАМН, г. Москва

Application of carnitine in patients with the chronic renal failure, undergoing long-term hemodialysis

Review

L.G. Mondoev, L.S. Birjukova

Ключевые слова: карнитин, хроническая почечная недостаточность, уремия, гемодиализ, эритропоэтин.

В условиях тканевой гипоксии, сопровождающей уремию, важным источником энергии для клеток являются жирные кислоты, способные окисляться при низких значениях кислорода в крови, но требующие большого количества карнитина, запасы которого в организме ограничены. Карнитин – вещество, родственное витаминам группы В, выступает в качестве кофактора метаболических процессов, обеспечивающих поддержание активности коэнзима А, снижает

основной обмен, замедляет распад белковых и углеводных молекул, способствует проникновению через мембраны митохондрий и расщеплению длинноцепочечных жирных кислот, включает жирнокислотный метаболический шунт, активность которого не лимитирована кислородом. У пациентов с уремией имеется карнитиновая недостаточность, связанная с алиментарным дефицитом, состоянием гиперкатаболизма, выведением карнитина во время процедур ге-

Телефон: 613-24-68 (р). Леонид Геннадьевич Мондоев
E-mail: leongm@mail.ru

модиализа. Применение карнитина у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом, улучшает ответ на лечение эритропоэтином, уменьшает хрупкость мембран ретикулоцитов и эритроцитов, оказывает антиоксидантное действие.

Программный гемодиализ является одним из основных методов лечения больных с терминальной почечной недостаточностью. В настоящее время в мире жизнь около полутора миллионов больных продолжается благодаря заместительной почечной терапии и две трети из них находятся на программном гемодиализе. Популяция больных, получающих лечение гемодиализом, неуклонно увеличивается, что связано как с увеличением продолжительности их жизни, так и с пересмотром многих критериев, регламентирующих отбор больных [2].

Комплексное лечение больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности предполагает не только использование методик заместительной почечной терапии, но и медикаментозное воздействие на многие звенья патогенеза ХПН. Широкое использование таких лекарственных средств, как рекомбинантный человеческий эритропоэтин, препаратов железа, препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый, жировой обмен, позволило значительно улучшить качество лечения диализных пациентов, реабилитацию и качество жизни, уменьшить частоту их госпитализации, повлиять на заболеваемость и смертность. В последние годы многие специалисты проявляют интерес к еще одному лекарственному средству – к карнитину, применение которого, как показал ряд исследований, позволит решить некоторые проблемы пациентов на диализе.

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

Около 75% необходимого карнитина поступает с пищей, в основном с мясными и молочными продуктами, и около 25% карнитина синтезируется в организме, главным образом в клетках печени и почек. Однако большинство пациентов с хронической почечной недостаточностью в преддиализной стадии лечения соблюдают рекомендуемую малобелковую диету, и поступление карнитина с пищей уменьшается, а с нарушением нормального функционирования этих органов соответственно нарушается и их синтетическая функция, уменьшается образование эндогенного карнитина [10].

Карнитин оказывает анаболическое, антигипоксическое и антигипероидное действие, активизирует жировой обмен, стимулирует регенерацию тканей, повышает аппетит. Это природное вещество, родственное витаминам группы В, выступает в качестве кофактора метаболических процессов, обеспечивающих поддержание активности коэнзима А, снижает основной обмен, замедляет распад белковых и углеводных молекул, способствует проникновению через мембраны митохондрий и расщеплению длинноцепочечных

жирных кислот (пальмитиновой и др.) с образованием ацетил-КоА (необходим для обеспечения активности пируваткарбоксилазы в процессе глюконеогенеза, образования кетонных тел, синтеза холина и его эфиров, окислительного фосфорилирования и образования АТФ), конкурентно вытесняя глюкозу, включает жирнокислотный метаболический шунт, активность которого не лимитирована кислородом [1].

Дефицит карнитина бывает первичным и вторичным. Врожденный дефект карнитинового обмена изначально обуславливает недостаточность карнитина в организме [7].

Вторичная карнитиновая недостаточность наблюдается в связи с алиментарным дефицитом карнитина, гиперкатаболическими состояниями, преобладанием потерь карнитина над его поступлением.

У пациентов с вторичной карнитиновой недостаточностью также отмечается значительное повышение экскреции карнитина за счет снижения его реабсорбции в почках. Кроме того, у пациентов с уреимией снижается активность митохондриальной карнитинпальмитоил-трансферазы в сердечной и скелетной мускулатуре, что дополнительно может приводить к ослаблению действия карнитина. Признаками недостаточности карнитина являются сонливость, мышечная слабость, гипотония, сердечная недостаточность и аритмии, преходящие судороги, и зачастую трудно отличить вышеупомянутые симптомы от подобных признаков, связанных с уреимией и диализом. Проявления недостаточности карнитина усугубляются при сопутствующем нарушении питания, когда жирные кислоты, как необходимый источник энергии, поступают в недостаточном количестве [20, 22, 23].

Длительное лечение программным гемодиализом является одной из основных причин развития вторичного дефицита карнитина [19]. Карнитин выводится во время процедуры гемодиализа, его запасы в мышцах исчерпываются. Пациенты, находящиеся на диализе, имеют тенденцию к снижению свободного плазменного карнитина и заметному увеличению уровня ацилкарнитина, приводя к повышению нормального соотношения ацилкарнитина к свободному карнитину. Общий плазменный карнитин, однако, может быть нормальным в зависимости от количества ацилкарнитина.

Так, в исследовании А.М. Evans и соавт. [11] показано, что средние (\pm SD) плазменные концентрации карнитина у больных с ТПН, которые еще не начали лечение гемодиализом, составили $50,6 \pm 20,0$ мкмоль/л. Через 12 мес. ($29,7 \pm 10,5$ мкмоль/л) и >12 мес. ($22,0 \pm 5,4$ мкмоль/л) лечения гемодиализом отмечались значимо более низкие концентрации. Ацетилкарнитин также снижался с длительностью диализа, в то время как плазменный неацетилированный ацилкарнитин продолжал увеличиваться с продолжением терапии гемодиализом. Выявлена обратная зависимость между длительностью диализного лечения и мышечной концентрацией карнитина. Таким образом, длительное лечение гемодиализом связано со значительным снижением эндогенных уровней плазменного и мышечного карнитина и значительным увеличением ацилкарнитина в плазме. Наибольшие изменения плазменных концентраций карнитина встречаются

течение первых нескольких месяцев гемодиализа, в то время как уровни карнитина в мышцах продолжают снижаться после 12 месяцев лечения.

G. Pertosa и соавт. [18] указывают, что карнитин может играть важную роль и в регуляции антиоксидательных систем и его применение, возможно, позволит улучшить защиту клеток. Биологическая несовместимость диализных систем наряду с потерей антиоксидантных субстанций посредством диализа могут способствовать активации мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) и продукции воспалительных медиаторов, таких, как цитокины, кислородные радикалы и фрагменты комплемента, которые могут поддерживать состояние хронического микровоспаления, ответственного за патогенез ряда осложнений, включая атеросклероз, анемию и синдром недостаточного питания. Кроме того, во время гемодиализа оксидативный стресс может влиять на несколько внутриклеточных сигнальных ферментов, включая некоторые стресс-активированные киназы, такие, как *jun-N-terminal* киназа (JNK), потенциально приводя к активации МКПК и продукции провоспалительных цитокинов. В исследовании G. Pertosa и соавт. изучалось влияние назначения карнитина на реакции МКПК на оксидативный стресс, индуцированный различными типами гемодиализных мембран. Они наблюдали увеличение количества внутриклеточных тирозин-фосфорилированных белков и запускающей JNK-активации МКПК у больных, леченных гемодиализом с применением целлюлозных мембран, по сравнению с больными, у которых использовали синтетические мембраны. Напротив, 3-месячная терапия карнитином значимо снизила внутриклеточные уровни фосфорилированных белков и JNK-активность в МКПК у больных, леченных с применением целлюлозных мембран. Более того, выявлено значительное уменьшение общей плазменной антиоксидантной емкости после 180 минут гемодиализа, особенно при использовании синтетических мембран, тогда как назначение карнитина улучшало уровни антиоксидантной емкости плазмы у этих больных. Эти наблюдения были также подтверждены экспериментами *in vitro*, показав способность карнитина уменьшать JNK-активацию в нормальных МКПК, подвергаемых воздействию различных количеств перекиси водорода.

Сама уремическая среда характеризуется увеличением воспалительного ответа и увеличением оксидантной нагрузки, повреждающей липиды, углеводы и белки. Регулярное применение карнитина у больных, находящихся на программном гемодиализе, может улучшить защиту клеток от хронического воспаления и оксидативного стресса [18].

Нарушение метаболизма карнитина может влиять на развитие нефрогенной анемии у больных с терминальной стадией ХПН. Ранее сообщалось о положительном влиянии карнитина при лечении анемии у больных ХПН с применением рчЭПО [4, 24].

Пероральное или парентеральное применение карнитина приводит к увеличению гематокрита [24, 25] у пациентов, даже не получающих эритропоэтин, и, как сообщалось, увеличивает гематокрит, корректирует липидные нарушения, улучшает мышечную и сердечную функции [13].

Несколькими исследованиями показано, что назначение карнитина улучшает ответ на эритропоэтин [6, 8, 15]. Отмечалась корреляция между потребностями в препаратах эритропоэтина и уровнем общего плазменного карнитина [17, 14]. В плацебоконтролируемом исследовании W.D. Labonia и соавт. [15] определили, что внутривенное введение карнитина в течение 6 месяцев вело к снижению дозировки эритропоэтина на 38%. Исследование M. Matsumura и соавт. [17] подтвердило корреляцию между дозировкой эритропоэтина и концентрацией свободного карнитина.

Хотя неадекватная секреция эритропоэтина является одной из основных причин развития анемии при ХПН, сокращение времени жизни эритроцита также является очень важной причиной. При уремии время жизни эритроцита может быть уменьшено из-за снижения активности натрий-калиевой АТФ-азы, изменения липидных и фосфолипидных компонентов мембраны и ухудшения деятельности пентозофосфатного шунта [8]. Недостаток карнитина, как полагают, является ключевым фактором, лежащим в основе некоторых из этих процессов. Карнитин может способствовать стабилизации мембраны эритроцита, оказывая действие на состояние ее структурных липидов. Отмечены повышение хрупкости эритроцита у пациентов на гемодиализе с дефицитом карнитина и значительная отрицательная корреляция между интенсивностью гемолиза и уровнем плазменного карнитина [12]. Карнитин как важная молекула-переносчик участвует в транспортировке длинноцепочечных жирных кислот для бета-окисления, являющегося важным для фосфолипидного метаболизма. Кроме того, карнитин отвечает за регуляцию концентрации коэнзима А и удаления токсичного ацилкоэнзима А, который накапливается у пациентов с ХПН. Дефицит карнитина ведет к накоплению токсичного ацилкоэнзима А и снижению активности мембранной натрий-калиевой АТФ-азы эритроцитов. Применение карнитина приводит к увеличению эритроцитарной Na-K-АТФ-азы [3, 16] и уменьшению хрупкости мембраны ретикулоцитов и эритроцитов [5, 6, 16].

В недавней инструкции согласительной группы [9] говорится, что назначение L-карнитина диализным пациентам не должно быть стандартным. Эта стратегия должна быть применена только по отношению к пациентам с рядом состояний, включающих анемию при ХПН со сниженным ответом на эритропоэтин. Пациентам с высоким уровнем паратиреоидного гормона или C-реактивного белка, так же как и с алюминиевой интоксикацией или мегалобластозом, не рекомендуется назначать карнитин.

Таким образом, применение карнитина в качестве лекарственного средства, влияющего на различные звенья метаболизма, обладающего анаболическим, антиоксидантным, антигипоксическим действием, обосновано и показано для лечения больных с хронической почечной недостаточностью. Однако несмотря на то что определена роль карнитина в метаболизме, остаются открытыми вопросы относительно других функций карнитина, например так называемой его буферной роли, регуляции карнитинового транспорта, некоторых патофизиологических моментов действия карнитина [21].

Несомненно, дальнейшее изучение действия карнитина может позволить более дифференцированно использовать широкий спектр его возможностей в лечении больных с хронической почечной недостаточностью.

Литература

1. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание (по состоянию на 1 сентября 2004 г.).
2. Чупрасов В.Б. Программный гемодиализ. СПб., 2001: 253.
3. Albertazzi A, Capelli P, Di Paolo B. et al. Endocrine metabolic effects of L-carnitine in patients on regular dialysis treatment. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1982; 19: 302–307.
4. Bellinghieri G, Savica V, Mallamace A. et al. Correlation between increased serum and tissue L-carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialysis patients. Am J Clin Nutr 1983; 38: 523–531.
5. Burard E, Barillon D, Jordache A. et al. Low dose of L-carnitine impairs membrane fragility of erythrocytes in hemodialysis patients. Nephron 1994; 68: 145 (letter).
6. Burard E, Jordache A. Effect of low doses of L-carnitine on the response to recombinant human erythropoietin in hemodialyzed children: about two cases. Nephron 1992; 62: 368–369.
7. Bobles H. Primare und sekundare Carnitinman-getzustande. In: Stehr. Stoffwechselerkrankungen im Kindes-alter, perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft GmbH Eriangen. 1987: 224–231.
8. Boran M, Dalva I, Gucen F, Zetin S. Responce to recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) and L-carnitine combination in patients with anemia of end-stage renal disease. Nephron 1996; 73: 314–315.
9. Consensus Group Statement. Role of L-carnitine in treating renal dialysis patients. Dial Transplant 1994; 23: 177–181.
10. Evans A.M. et al. Pharmacokinetics of L-carnitine in patients with end-stage renal disease undergoing long-term hemodialysis. Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 238–249.
11. Evans A.M., Faull R.J., Nation R.L., Prasad S., Elias T., Reuter S.E., Fornasini G. Impact of hemodialysis on endogenous plasma and muscle carnitine levels in patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2004; 66 (4): 1527–1534.
12. Farelli S, Vogel J, Bieber L.L. Entry of acetyl-L-carnitine into biosynthetic pathways. Biochim Biophys Acta 1986; 876: 175–177.
13. Golper T.A., Ahmad S. L-carnitine administration to hemodialysis patients: has its time come? Semin Dial 1992; 5: 94–98.
14. Kootstra M.P., Struyvenberg A., van Es A. The response to recombinant human erythropoietin in patients with the anemia of end-stage renal disease is correlated with serum carnitine levels. Nephron 1991; 57: 127–128.
15. Labonia W.D. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. Am J Kidney Dis 1995; 26: 757–764.
16. Labonia W.D., Morelli O.H., Gimenez M.I., Freuler P.V. Effects of L-carnitine on sodium transport in erythrocytes from dialyzed uremic patients. Kidney Int 1987; 32: 754–759.
17. Matsumura M., Hatakeyama S., Koni I. et al. Correlation between serum carnitine levels and erythrocyte osmotic fragility in hemodialysis patients. Nephron 1996; 72: 574–578.
18. Pertosa G., Grandaliano G., Simone S., Soccio M., Schena F.P. Inflammation and carnitine in hemodialysis patients. J Ren Nutr 2005; 15 (1): 8–12.
19. Reddi A.S., Moquete M., Kesbav G., DeAngelis B., Frank O., Baker H. Plasma Carnitine Levels in Patients Undergoing Hemodialysis. Departments of Medicine and Preventive Medicine and Community Health, UMDNJ-New Jersey Medical School. Newark, NJ, USA: Nephron 1998; 80: 87–88.
20. Scholte H.R., Pereira R.R., de Jonge P.C., Luyt-Houwen I.E.M., Hedwig M., Verduin M., Ross J.D. Primary carnitine deficiency. J Clin Chem Clin Biochem 1990; 28: 351–357.
21. Spaniol M., Brooks H., Auer L., Zimmermann A., Solioz M., Stieger B., Kröbenbühl S. Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency. Eur J Biochem 2001; 268: 1876–1887.
22. Tanphaichitr V., Leelabagul P. Carnitine metabolism and human carnitine deficiency. Nutrition 1993; 9: 246–254.
23. Treem W.R., Stanley C.A., Finegold D.N., Hale D.E., Coates P.M. Primary carnitine deficiency due to failure of carnitine transport in kidney, muscle, and fibroblasts. N Engl J Med 1988; 319: 1331–1336.
24. Trovato G.M., Ginardi V., Di Marco V. et al. Long-term L-carnitine treatment of chronic anaemia of patients with end-stage renal failure. Curr Ther Res 1982; 31: 1042–1049.
25. Vacha G.M., Giorcelli G., Siliprandi N., Corsi M. Favorable effects of L-carnitine treatment on hypertriglyceridemia in hemodialysis patients: decisive role of low levels of high-density lipoprotein-cholesterol. Am J Clin Nutr 1983; 38: 532–540.