

Терапевтический потенциал ацетил-L-карнитина в лечении когнитивных и депрессивных расстройств у пациентов пожилого возраста

Профессор С.И. Гаврилова

ФГБНУ НЦПЗ, Москва

РЕЗЮМЕ

Дан обзор литературы по оценке терапевтического потенциала ацетил-L-карнитина (АЛК) (Карницитина) в лечении когнитивных и депрессивных расстройств у пациентов пожилого возраста. АЛК представляет собой мозгоспецифичное производное L-карнитина, он является легкодоступным субстратом для запуска энергозависимых обменных процессов в митохондриях, поставляя ацетильную группу непосредственно в матрикс митохондрий для образования ацетилкофермента А без расходования аденозинтрифосфата (АТФ) и кислорода. За счет улучшения энергетического обеспечения нейронов в условиях сниженного потребления кислорода АЛК защищает нейроны при ишемической гипоксии. В ряде экспериментальных исследований было установлено также антиоксидантное действие АЛК. АЛК уменьшает образование свободных радикалов и способствует сохранению АТФ. Благодаря структурному сходству с ацетилхолином оказывает холиномиметическое действие, а также модулирует активность дофаминергической и серотонинергической систем. Препараты на основе L-карнитина и АЛК относятся к энерготропным средствам, способным восстанавливать нарушенный клеточный энергетический метаболизм. В данной статье описаны механизмы действия препарата, проведена оценка эффективности и безопасности его применения в геронтологической практике. Приведен анализ результатов преclinical и клинических исследований АЛК в мировой медицинской практике.

Ключевые слова: поздний возраст, деменция, когнитивные расстройства, болезнь Альцгеймера, депрессия, лечение, ацетил-L-карнитин, Карницитин.

Для цитирования: Гаврилова С.И. Терапевтический потенциал ацетил-L-карнитина в лечении когнитивных и депрессивных расстройств у пациентов пожилого возраста // РМЖ. 2018. № 12(1). С. 54–60.

ABSTRACT

The therapeutic potential of acetyl-L-carnitine in the treatment of cognitive and depressive disorders in elderly patients
S.I. Gavrilo

Mental Health Research Center, Moscow

A literature review is given on the evaluation of the therapeutic potential of acetyl-L-carnitine (ALC) (Carnicetine) in the treatment of cognitive and depressive disorders in elderly patients. ALC is a brain-specific derivative of L-carnitine, it is an easily accessible substrate for triggering volatile metabolic processes in the mitochondries, supplying the acetyl group directly to the mitochondrial matrix to synthesize acetyl coenzyme A without consuming ATP and oxygen. By improving the energy supply of neurons in conditions of reduced oxygen consumption, ALC protects neurons from ischemic hypoxia. A number of experimental studies have also established the antioxidant effect of ALC. ALC reduces free radicals formation and promotes the preservation of ATP.

Due to structural similarity with acetylcholine, it has a cholinomimetic effect, and also modulates the activity of dopaminergic and serotonergic systems. Pharmaceutical preparations based on L-carnitine and ALC refer to energy-consuming agents that can restore the damaged cellular energy metabolism. This article describes the mechanisms of action of the drug, assessed the effectiveness and safety of its use in gerontological practice. Analysis of the results of preclinical and clinical studies of ALC in the world medical practice is given.

Key words: late age, dementia, cognitive disorders, Alzheimer's disease, depression, treatment, acetyl-L-carnitine, Carnicetine.

For citation: Gavrilo S.I. The therapeutic potential of acetyl-L-carnitine in the treatment of cognitive and depressive disorders in elderly patients // RMJ. 2018. № 12(1). P. 54–60.

Болезнь Альцгеймера (БА) признана ВОЗ приоритетной проблемой современного здравоохранения в связи с неуклонным ростом численности больных и особой тяжестью ее медико-социальных последствий. Успешно развивавшиеся в течение последней четверти века биологические исследования патогенетических механизмов БА, как и достижения нейрофармакологии, к сожалению,

не привели ни к открытию этиотропной терапии этого разрушительного нейродегенеративного процесса, ни к внедрению в клиническую практику эффективных методов его лечения, способных остановить или существенно замедлить прогрессирование деменции. Зарегистрированные международными регуляторными органами препараты для лечения БА (ингибиторы холинэстеразы и мемантин)

способны давать только ограниченный во времени, умеренный симптоматический эффект. Столь скромные результаты психофармакотерапии БА обусловлены не только трудностями в поиске новых терапевтических мишеней и новых таргетных лекарственных средств, но и тем обстоятельством, что болезнь, как правило, впервые диагностируют и соответственно впервые начинают лечить только в стадии синдрома деменции, свидетельствующего о далеко зашедшем нейродегенеративном процессе с необратимыми распространенными патологическими изменениями в различных корковых и подкорковых структурах головного мозга, а также истощении компенсаторных механизмов, направленных на защиту и восстановление мозга.

В настоящее время установлено [1], что развитию деменции, обусловленной БА, предшествует длительный (до 20 лет) период субклинического течения заболевания. По данным расширенных популяционных исследований [2], не менее 5% пожилых (60 лет и старше) страдают деменцией, вызванной БА, а еще 18% — обнаруживают признаки когнитивных расстройств, не достигающих уровня деменции. По результатам эпидемиологических исследований [3], среднегодовая частота конверсии синдрома мягкого когнитивного снижения (*mild cognitive impairment* — MCI) в деменцию альцгеймеровского типа равна 10–12%, тогда как в пожилой популяции без когнитивных нарушений она не превышает 1–2%.

В связи с этим задачами первостепенной значимости стали диагностика БА на ее наиболее раннем (продромальном, или додементном) этапе и разработка методов болезнь-модифицирующей терапии, направленной на предупреждение или замедление перехода заболевания в стадию, клинически определяемую формированием синдрома деменции.

Последние годы ознаменовались существенным прогрессом в области ранней (додементной) диагностики БА, что привело к расширению ее диагностических границ. Исследовательская группа Национального института старения США и группа экспертов Альцгеймеровской ассоциации разработали новые критерии (NIA-AA) прижизненной диагностики БА на ее субклиническом этапе, клинически соответствующем синдрому MCI [4, 5]. Синдром MCI неоднороден как по клинической структуре, так и по вероятности прогрессирования до деменции. За 5 лет примерно только у 1/2 больных с синдромом MCI была диагностирована деменция, обусловленная БА. Как следствие, было признано необходимым, особенно в исследовательских целях, «идентифицировать» критерии додементной диагностики БА как с клинических, так и с биологических позиций.

В соответствии с критериями NIA-AA диагноз БА при отсутствии у пациента деменции альцгеймеровского типа может быть поставлен на основании двух следующих симптомов: присутствия амнестического типа синдрома MCI (aMCI) и биомаркеров, отражающих биологическую природу альцгеймеровской нейродегенерации. Диагностическими биомаркерами БА признаны ликворные маркеры (снижение содержания β -амилоида и увеличение уровня общего и фосфолированного τ -протеина) и доказательство накопления амилоида (по данным исследования RET с амилоидным лигандом) в церебральных структурах. Однако исследование таких биомаркеров требует использования либо инвазивных, нередко травматичных для пожилых больных диагностических методик (таких как спинномозговая пункция), либо высокотехнологичных,

весьма дорогостоящих диагностических методов, таких как RET с амилоидными лигандами. Таким образом, поиск надежных и доступных в массовом масштабе диагностических маркеров по-прежнему остается задачей первостепенной значимости как для исследователей и врачей, так и для самих пациентов и их семей.

Как свидетельствует анализ публикаций последних двух десятилетий, многочисленные попытки разработки превентивной терапии БА до сих пор не увенчались успехом. В качестве возможных превентивных терапевтических подходов применялись разные виды терапевтического вмешательства, включающие как средства нового поколения, применяемые в настоящее время для лечения БА (в частности, донепезил и галантамин), так и давно известные препараты (Гинкго двулопастного листьев экстракт, нестероидные противовоспалительные средства, статины, токоферола ацетат, аскорбиновая кислота и т. п.), однако ни один из них не показал клинически значимого превентивного эффекта.

Поиск возможных подходов к разработке превентивных противодементных терапевтических стратегий остается, наряду с разработкой новых методов ранней диагностики (нетравматичных и недорогостоящих), одним из основных направлений научных исследований, выполняемых в последнее десятилетие в отделе гериатрической психиатрии НЦПЗ. Предметом особого внимания стали исследования, направленные на разработку превентивного нейропротективного и нейротрофического воздействия, которое может расцениваться как своего рода барьер на пути развития нейродегенеративного процесса, повышая выживаемость нейронов в патологических условиях (например, при аномальном амилоидогенезе, эксайтотоксичности, ишемии, гипоксии, накоплении свободных радикалов и др.).

Появились новые данные о роли митохондриальной дисфункции в развитии нейродегенерации альцгеймеровского типа. Как известно, нормальное функционирование ЦНС зависит от адекватного церебральным метаболическим процессам поступления энергетических субстратов и кислорода, а также целого ряда веществ, необходимых для протекания физиологических, анаболических и каталитических процессов. Головной мозг имеет огромные энергетические потребности. В частности, известно, что ткань головного мозга должна получать для нормального функционирования до 40% от общего потребления организмом кислорода. Именно она при отсутствии адекватного снабжения кислородом оказывается наиболее уязвимой из всех жизненно важных систем организма. Причем наибольшей чувствительностью к ишемии обладают нейроны гиппокампа, пирамидные клетки, полосатое тело и клетки Пуркинье, которые в условиях ишемии необратимо повреждаются уже через 4–6 мин. Поскольку процессы памяти и другие когнитивные функции обеспечиваются корково-подкорково-гиппокампальными структурами мозга, именно когнитивная деятельность наиболее сильно страдает из-за гипоксии, ишемии и оксидантного стресса. В недавно проведенных исследованиях было установлено, что нарушение функций митохондрий играет триггерную роль в разрушении механизма, обеспечивающего энергетический метаболизм нейронов, и в запуске апоптоза — процесса программируемой клеточной гибели. В связи с этим возможность существенно уменьшить митохондриальную дисфункцию представляется актуальной задачей в разработке методов превентивной терапии БА и других деменций позднего возраста.

L-карнитин (ЛК) — природное низкомолекулярное вещество, которое синтезируется в печени и почках человека и животных. Одна из важных функций ЛК — перенос жирных кислот из цитоплазмы в матрикс митохондрий для образования в процессе β -окисления энергии, которая необходима для функционирования всех клеток организма [6]. Внутри митохондрий жирные кислоты, подвергаясь β -окислению, образуют ацетилкофермент А, который служит субстратом для цикла трикарбоновых кислот Кребса и последующего синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в организме [7]. ЛК оказывает защитное действие при апоптозе, что обусловлено ингибированием синтеза церамидов и активностью каспаз. Нейропротективный эффект ЛК, установленный в серии экспериментальных исследований на животных [8], предположительно связан с предотвращением нарушения метаболических процессов, приводящих к энергетическому дефициту.

Из ЛК в мозговой ткани, печени и почках синтезируется ацетил-L-карнитин (АЛК). АЛК представляет собой мозго-специфичное производное ЛК, он является легкодоступным субстратом для запуска энергозависимых обменных процессов в митохондриях, ставляя ацетильную группу непосредственно в матрикс митохондрий для образования ацетилкофермента А без расходования АТФ и кислорода. Метаболическое равновесие между АЛК и ЛК является основой ацетильной буферной системы организма. За счет улучшения энергетического обеспечения нейронов в условиях сниженного потребления кислорода АЛК защищает нейроны при ишемической гипоксии, последствия которой связаны с запуском каскада эксайтотоксических реакций с накоплением в синаптической щели глутамата, активирующего NMDA-рецепторы и вызывающего неконтролируемый вход кальция в нейроны и последующую их гибель [9, 10].

В ряде экспериментальных исследований [11–13] было установлено также антиоксидантное действие АЛК. Введение АЛК перед острой экспериментальной ишемией уменьшает образование свободных радикалов и способствует сохранению АТФ. Благодаря структурному сходству с ацетилхолином АЛК оказывает холиномиметическое действие, а также модулирует активность дофаминергической и серотонинергической систем.

Препараты на основе ЛК и АЛК относятся к так называемым энерготропным средствам, способным восстанавливать нарушенный клеточный энергетический метаболизм. В зарубежной медицине они нашли довольно широкое применение. Способность карнитина и ряда его производных обеспечивать митохондрии нейронов энергетическим субстратом послужила основанием для его назначения больным с острым ишемическим инсультом, нейродегенеративными заболеваниями и при ряде соматических заболеваний [14, 15].

Карнидетин — отечественный препарат на основе АЛК. Он продемонстрировал в экспериментальных условиях выраженное нейропротективное и нейротрофическое действие. При его пероральном введении экспериментальным животным (на модели БА) были выявлены его антиамнестическая активность и способность воздействовать на обучение при отсутствии нежелательных эффектов седативного или миорелаксирующего характера. За счет улучшения энергетического обеспечения нейронов АЛК защищает их при ишемии, последствием которой является запуск каскада патологических эксайтотоксических реакций с выбросом в синаптическую щель возбуждающих аминокислот (глутамат и аспартат), активирующих NMDA-рецепторы и вызывающих неконтролируемый вход кальцийзависимых протеаз с последующей гибелью нейронов.

По данным Т.А. Ворониной и Р.У. Островской [16], Карнидетин сопоставим по эффективности и безопасности с зарубежными препаратами на основе АЛК. По сравнению с карнитином АЛК обнаруживает выраженную нейропротективную и нейротрофическую активность, способствующую восстановительным процессам в структуре клетки, что доказано на различных экспериментальных моделях. В частности, было установлено моделирующее действие Карнидетина и способность поддерживать нормальное функционирование глиальной системы [17]. АЛК стимулирует синтез ацетилхолина из холина, действуя как поставщик активированных ацетильных групп. При длительном применении АЛК увеличивает плотность NMDA-рецепторов в гиппокампе, коре и стриатуме и препятствует возрастзависимому уменьшению их плотности [18]. В серии экспериментальных исследований [19] было выявлено, что введение АЛК может замедлить патологические процессы, вызванные окислительной деструкцией митохондрий у старых крыс. На модели экспериментальной ишемии было показано [20], что последующее введение АЛК предохраняет структуры лобной коры от свободного радикального окисления и тем самым уменьшает выраженность мозгового повреждения.

Особую значимость с точки зрения разработки патогенетической терапии БА представляют данные R. Eris et al. [19], касающиеся влияния АЛК на метаболизм β -амилоида, которое было установлено на моделях клеток нейробластомы и на нейронах гиппокампа экспериментальных животных. Полученные авторами результаты дали основание предполагать, что антиамнестическая активность АЛК, подтвержденная и в клинических, и в экспериментальных исследованиях, может быть обусловлена не только увеличением продукции ацетилхолина, но и его специфическим метаболическим действием на аномальный метаболизм β -амилоида, который рассматривается как первичное звено в каскаде патогенетических событий при развитии альцгеймеровской нейродегенерации. АЛК способствует усилению физиологической β -секретазной активности и тем самым снижает вероятность превращения (с помощью β - и γ -секретаз) белка-предшественника амилоида в амилоидогенный метаболит, обладающий нейротоксическими свойствами.

Появляется все больше доказательств позитивного влияния АЛК на процессы нейрогенеза и дифференцировки стволовых клеток в гиппокампе [21, 22], что открывает новые возможности в применении АЛК при нейродегенеративных заболеваниях в качестве средства превентивной терапии.

Была выполнена серия клинических исследований [23–26] АЛК у больных с деменцией, включая БА, и при возрастзависимых (недементных) когнитивных расстройствах. Контролируемые клинические испытания, проводившиеся в Японии, США и ряде европейских стран у пациентов с БА или другой деменцией, доказали способность препаратов на основе АЛК улучшать память и другие когнитивные функции как у недементных пожилых людей, так и у пациентов с деменцией, обусловленной БА или церебрально-сосудистой патологией. Результаты зарубежных клинических исследований эффективности препаратов АЛК при БА оказались не вполне сопоставимыми (из-за методологической неоднородности), однако боль-

шинство исследователей отметили позитивный эффект АЛК в отношении когнитивных функций, сопоставимый с эффектом антихолинэргических препаратов. Одно из исследований было посвящено изучению терапевтической эффективности комбинированной терапии ингибитором ацетилхолинэстеразы (донепезила или ривастигмина) в сочетании с АЛК у тех пациентов с БА, которые оказались резистентными к лечению этими препаратами. Добавление АЛК к терапии донепезилом или ривастигмином позволило повысить эффективность терапии с 38 до 50%.

Результаты метаанализа [26] данных 21 рандомизированного контролируемого клинического исследования у больных с синдромом МСІ и начальной стадией деменции при БА показали достоверные преимущества АЛК по сравнению с плацебо. В метаанализ были включены данные 1204 пациентов (средний возраст $71,9 \pm 0,5$ года), из них 591 больной получал АЛК, 631 — плацебо. Суточная доза АЛК варьировала от 1,5 до 3,0 г/сут. Отличалась и продолжительность лечения: от 3 до 12 мес. Поскольку набор когнитивных шкал в исследованиях различался, для анализа использовали специальный расчетный коэффициент, учитывавший изменение по всем шкалам, а также отдельно оценивали коэффициент, отражающий эффективность по шкале общего клинического впечатления (CGI) или по шкале CIBIC. Результаты проведенного анализа показали значимо более высокую эффективность АЛК по сравнению с плацебо как по данным психометрической оценки с помощью когнитивных шкал, так и по общей клинической оценке. При этом была установлена высокая степень корреляции между этими параметрами. Достоверные изменения по шкале CGI в большинстве исследований отмечались уже к концу 3-го мес. терапии, а суммарный показатель терапевтической эффективности по психометрическим шкалам достигал максимума через 6 мес. лечения АЛК. Во всех исследованиях была установлена хорошая переносимость АЛК, количество нежелательных эффектов на фоне терапии АЛК оказалось сопоставимым с группой плацебо.

Также в течение последних 6 лет в отделе гериатрической психиатрии НЦПЗ была проведена серия клинических исследований по применению Карничетина у пациентов с начальной стадией деменции, обусловленной БА или сосудистой деменцией, у пациентов с аМСІ, а также у пожилых депрессивных больных с сопутствующими нерезко выраженными органическими церебральными нарушениями различного генеза.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Карничетина у пожилых с мягкой деменцией, обусловленной БА или церебрально-сосудистой патологией, приняли участие 60 больных, соответствующих критериям включения и исключения, из которых были составлены 2 сопоставимые по численности группы [27]. Все больные получали закодированные препараты: в 1-й группе — Карничетин в дозировке от 2250 до 3000 мг/сут, во 2-й — плацебо. Демографическое и синдромально-диагностическое распределение больных в обеих группах не имело значимых различий. Исследование продолжалось 4 мес., из которых 1 мес. занимал скрининг, 3 мес. — курсовое лечение. Эффективность терапии оценивали по клиническому и психометрическим шкалам: MMSE, CGI, субтестам «инициация», «концептуализация» и «память» шкалы деменции Маттиса, тесту рисования часов. Кроме того, оценивалась активность в повседневной жизни (шкала IADL). Оценка проводилась перед началом и после окончания лечения.

Результаты исследования показали достоверно большую частоту наступления положительного эффекта (по шкале CGI) у больных, принимавших Карничетин, по сравнению с группой плацебо. Терапевтический эффект Карничетина подтвержден значимым улучшением когнитивных функций больных при их оценке по ряду шкал: MMSE, тест рисования часов, по одному из тестов шкалы деменции Маттиса, а также по шкале IADL. При этом терапевтический эффект в отношении общего клинического улучшения (шкала CGI) оказался достоверно выше у больных БА, чем у пациентов с сосудистой деменцией. Различия в терапевтическом эффекте Карничетина у пациентов с БА и сосудистой деменцией не зависели от исходной выраженности когнитивного дефицита.

С учетом спектра фармакологической активности Карничетина (способность нивелировать негативные воздействия патогенетических факторов, участвующих в развитии нейродегенерации, и усиливать компоненты внутренней системы защиты и восстановления мозга за счет свойственного ему нейротрофического, нейропротективного и антиапоптозного действия), а также в связи с доказанной безопасностью его длительного применения представлялась весьма перспективной попытка разработки стратегии и тактики применения препарата в рамках превентивной противодементной терапии, особенно пожилых из группы риска БА или другой нейродегенеративной деменции.

В целях поиска подхода к решению этой задачи было предпринято открытое сравнительное исследование дозозависимых эффектов Карничетина при лечении пациентов из групп риска БА, т. е. пожилых, состояние когнитивных функций которых соответствовало синдрому аМСІ. В 3-месячном исследовании сравнивались две суточные дозы Карничетина: 1770 мг/сут (т. е. по 2 капсулы 3 р./сут) и 2360 мг/сут (по 2 капсулы 4 р./сут). По исходным когнитивным характеристикам между группами пациентов, получавших разные дозы препарата, не было значимых различий. Критериями включения были: возраст от 50 до 90 лет, соответствие критериям диагностики синдрома аМСІ, оценка по шкале Хачинского менее 4 баллов и оценка по шкале Гамильтона менее 18 баллов.

Для оценки эффективности лечения применяли следующие шкалы и тесты: MMSE, батарею лобной дисфункции, тест рисования часов, Бостонский тест называния, тест запоминания 10 слов, звуковые и категориальные ассоциации шкалы деменции Маттиса. Для оценки общего клинического эффекта использовали шкалу CGI. Безопасность терапии определялась по показателям витальных функций и с помощью регистрации нежелательных явлений [28].

К середине курса лечения было отмечено значимое улучшение когнитивных функций по большинству применяемых тестов в обеих группах больных. К окончанию терапии в группе, получавшей Карничетин в дозе 1770 мг/сут, было установлено значимое улучшение по всем проводившимся оценочным тестам и шкалам, кроме батареи лобной дисфункции. В то же время у пациентов, применявших большую дозу препарата (2360 мг/сут), наблюдалось значимое улучшение только по 3 из 7 шкал. Однако показатель терапевтического эффекта, определявшийся по разности между финальной и исходной оценкой, не имел значимых межгрупповых отличий. По общему клиническому впечатлению терапевтический эффект оценивался как выраженное улучшение в большинстве случаев вне зависимости от применяемых доз препарата. Субъективная оценка

пациентами эффекта лечения сводилась к улучшению концентрации внимания, запоминания, сообразительности и настроения. За период терапии наблюдались нежелательные явления у 2 пациентов — появление изжоги. Один пациент принимал препарат до еды, другой — после предварительного растворения в воде. У обоих больных изжога и чувство дискомфорта прошли после изменения режима приема лекарства.

Проведенное исследование показало эффективность и безопасность Карницептина и целесообразность применения дозы 1770 мг/сут (6 капсул в 3 приема) для лечения когнитивных расстройств у пожилых из группы риска БА (пациенты с синдромом аМСІ).

Полученные в ходе этого пилотного исследования результаты свидетельствуют о целесообразности проведения более масштабного специального проспективного плацебо-контролируемого клинического испытания Карницептина в дозе 1770 мг/сут (с пероральным приемом) в виде повторяющихся 2 раза в год 3-месячных курсов терапии. Основанием для такого заключения служат как фармакологические характеристики препарата и наличие полимодальных нейротропных свойств, так и его доказанная клиническая эффективность при лечении начальных стадий БА, сосудистой деменции и додементных когнитивных нарушений, а также удобство перорального способа введения и безопасность препарата.

Особый практический интерес вызвали сообщения, посвященные антидепрессивным эффектам АЛК, в частности данные о результатах его применения при так называемой «сенильной депрессии» [17]. Как было ранее доказано, депрессия сопровождается нейродегенеративными изменениями в зубчатой извилине гиппокампа, выраженность которых коррелирует с длительностью депрессии. Важнейшим компонентом действия современных антидепрессантов считают их влияние на нейропластичность за счет стимуляции выброса нейротрофинов. Установленные нейротрофические эффекты АЛК и наблюдавшееся в отдельных клинических исследованиях его тимолептическое действие стали основанием для проведения двойного слепого рандомизированного исследования [29] применения АЛК в сравнении с флуоксетином у пожилых. АЛК назначали в дозе от 1,5 до 3,0 г/сут, флуоксетин — 40 мг/сут. Результаты клинического исследования показали, что АЛК обладает антидепрессивным эффектом, сравнимым с действием флуоксетина. Более того, в группе АЛК он выявлялся уже через неделю приема, значительно опережая соответствующее действие флуоксетина. Преимуществом АЛК было также существенное улучшение когнитивной деятельности к окончанию терапии, отсутствовавшее в группе флуоксетина. По данным этого исследования, свидетельствующего об эффективности применения АЛК у пожилых пациентов с депрессией и возможной когнитивной дисфункцией, было высказано предположение о вероятности потенцирующего действия Карницептина на терапевтический эффект антидепрессантов, по крайней мере у больных пожилого возраста.

Для проверки указанной гипотезы в отделе гериатрической психиатрии НЦПЗ было предпринято открытое сравнительное исследование противодепрессивной монотерапии с использованием одного из современных антидепрессантов (венлафаксин, агомелатин или флувоксамин) и комбинированной терапии теми же препаратами в сочетании с Карницептином [30]. В исследовании участвовали 40 больных

в возрасте от 60 до 79 лет с депрессией легкой или умеренной тяжести (по МКБ-10), распределенных в 2 равные по численности, демографическим и клиническим характеристикам группы. Пациенты обеих групп получали антидепрессивную терапию. В группе комбинированной терапии Карницептин принимали в дозе 1000 мг/сут (по 2 капсулы 2 р./сут). Длительность лечения составила 8 нед. в обеих группах. Эффективность терапии оценивали с помощью шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D-17) и по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A). Уровень когнитивной активности оценивали по шкале MMSE. Обследование проводилось в течение терапевтического курса 4 раза (до начала лечения, на 14, 28, 56-е сутки лечения). Оценка переносимости и безопасности терапии проводилась на основании шкалы регистрации нежелательных эффектов лечения (SARS).

Результаты проведенного исследования показали, что включение Карницептина в суточной дозе 1000 мг в антидепрессивную терапию позволяет достигнуть более быстрого и полного терапевтического ответа: через 4 нед. лечения полная ремиссия была достигнута в группе комбинированной терапии в 30% случаев, тогда как в группе монотерапии — только в 15,8%. Достигнутый к окончанию 8-недельного лечения эффект оказался более выраженным в группе комбинированной терапии: полная ремиссия была достигнута у большинства (73,6%) больных, принимавших дополнительно Карницептин, и только у 26,3% пациентов, леченных только антидепрессантами. Преимущество комбинированной терапии (Карницептин + антидепрессант) подтверждается и динамикой тестовых оценок по шкалам депрессии и тревоги Гамильтона, а также по шкале общего клинического впечатления.

Динамика когнитивных показателей оказалась положительной в обеих группах, однако в группе комбинированной терапии (с включением Карницептина) достоверный прокогнитивный эффект был достигнут уже к 28 сут лечения, тогда как в группе монотерапии — только к окончанию курса терапии. Переносимость применявшейся терапии оказалась лучшей также в группе сочетанной терапии. Нежелательные эффекты легкой или средней степени тяжести отмечались чаще (недостоверно) в группе монотерапии. Однако серьезных нежелательных эффектов не наблюдалось ни в одной из групп.

Таким образом, проведенное исследование позволило прийти к заключению об ускоряющем влиянии Карницептина (в суточной дозе 1000 мг) на развитие антидепрессивного терапевтического ответа и рекомендовать сочетанную терапию с Карницептином для оптимизации антидепрессивной терапии у больных пожилого и старческого возраста.

Некоторые авторы [31] связывают антидепрессивный эффект АЛК с его способностью участвовать в регуляции метаболитных рецепторов глутамата в гиппокампе и префронтальной коре. Однако механизмы антидепрессивного действия препаратов на основе АЛК, в т. ч. Карницептина, по мнению авторов, требуют дальнейшего изучения.

Не так давно итальянские авторы опубликовали 2 метааналитических исследования, посвященных антидепрессивным эффектам АЛК. N. Veronese et al. [32] провели анализ литературных источников по всем имеющимся базам данных. Рассматривались все опубликованные результаты рандомизированных клинических исследований по применению АЛК или комбинированных исследований с включением этого препарата при лечении депрессий. В качестве

контрольной группы рассматривались пациенты с депрессией, получавшие плацебо или остававшиеся без лечения. Проанализированные данные касались 9 рандомизированных исследований, включавших 231 пациента, принимавшего АЛК, и 216 больных, получавших плацебо или нелеченых. Общий вывод сводился к тому, что применение АЛК достоверно редуцирует симптомы депрессии по сравнению с плацебо (или при отсутствии терапии). В 3 исследованиях, сравнивавших эффекты АЛК и известных антидепрессантов (по 162 больных в каждой группе), было показано, что рассматриваемый препарат обнаруживает терапевтический эффект, аналогичный эффектам зарегистрированных антидепрессантов. При этом число нежелательных эффектов при лечении АЛК оказалось достоверно меньшим в сравнении с антидепрессантами. Указывается также на наибольшую эффективность АЛК при лечении пожилых с депрессией.

В последнем из опубликованных в 2017 г. обзоров [33] анализируются эффекты АЛК. Помимо роли препарата в улучшении энергетического метаболизма, авторы акцентировали внимание на современных исследованиях, в которых были установлены его антиоксидантные, нейромодуляторные и нейропротективные терапевтические свойства. Их результаты стали основанием для изучения терапевтических возможностей препарата при целом ряде неврологических расстройств, а также при лечении депрессивных состояний (табл. 1) [10, 34–49].

Сегодня АЛК зарегистрирован как препарат для лечения нейропатической боли. Недавние преclinical и клинические исследования, доказавшие его новые молекулярные, клеточные и энергетические механизмы действия, в сочетании с результатами клинических исследований дали основания авторам обзора рассматривать АЛК как лекарственное средство нового поколения антидепрессантов, сопоставимое по эффективности с рядом других средств той же группы, но имеющее более высокий профиль безопасности.

Широкий диапазон возможных механизмов действия был предложен для объяснения множественных эффектов препарата. К наиболее значимым из вновь установленных механизмов фармакологического действия следует отнести его нейротрофическое свойство, реализуемое через повышение активности фактора роста нерва (NGF) и повышение экспрессии NGF в рецепторах стриатума и гиппокампа. Этот механизм действия был доказан в ряде экс-



**Энергетическая
реанимация
клеток**

- Улучшает нейропластичность в гиппокампе и префронтальной коре
- Замедляет процессы нейродегенерации и старения
- Повышает эффективность антидепрессивной терапии
- Включен в стандарты лечения легкой и умеренной депрессии

Таблица 1. Ацетил-L-карнитин в клинических исследованиях

Клиническое состояние	Авторы
Болезнь Альцгеймера	L. Pettegrew et al. [10], A. Barrett [34], L. Tsai et al. [35], S. Montgomery et al. [36]
Болезнь Паркинсона	T. Puca et al. [37]
Болезнь Гентингтона	C. Goety et al. [38]
Синдром Дауна	F. De Falco et al. [39]
Дистимия и депрессия	G. Bersani et al. [40], R. Zanardi, E. Smeraldi [41]
Нейропатия при ВИЧ	M. Osio et al. [42]
Диабетическая нейропатия	D. De Grandis, C. Minardi [43], A. Sima et al. [44], S. Li et al. [45], S. Li et al. [46]
Туннельный синдром	M. Curran et al. [47]
Фибромиалгия	P. Leombruni et al. [48], M. Rossini et al. [49]



периментальных исследований на старых крысах [50–52]. Результаты экспериментов, проведенных авторами рассматриваемого обзора [53, 54], показывают, что АЛК регулирует активность NF- κ B-сигнального пути, тем самым повышая транскрипционную активность белка. Этот эффект коррелирует со способностью препарата индуцировать экспрессию глутаматного рецептора 2-го типа (mGlu2), что может рассматриваться как потенциальный механизм, лежащий в основе широкого спектра его фармакологической активности от анальгетических до пронеурогенных и антидепрессивных компонентов действия.

В настоящее время антидепрессивный эффект АЛК еще не вполне ясен. Очевидно, что препарат имеет иной механизм действия, нежели классические антидепрессанты. По мнению авторов [54], механизм антидепрессивного действия АЛК может объясняться его высокой потенциальной нейрогенетической активностью, сопровождающейся влиянием на нейрональную дифференциацию прогениторных нейронов в гиппокампе. В этом отношении препарат обнаруживает сходство с классическими антидепрессантами, которые также повышают нейрогенез у экспериментальных животных при хроническом введении [55]. Однако вызванный АЛК нейрогенный эффект оказался более продолжительным, чем у классических антидепрессантов, и продолжался более 2 нед. после прекращения введения препарата, тогда как после окончания введения трициклического антидепрессанта он исчезал немедленно.

Другое объяснение антидепрессивного эффекта АЛК было предложено T. Lau et al. [56], которые предположили, что препарат может действовать как антидепрессант через повышение уровня глиального нейротрофического фактора артемин.

Кроме того, показано [57], что АЛК повышает уровень норадреналина и серотонина в гиппокампе, которые являются позитивными модуляторами нейрогенеза у взрослых животных.

И наконец, авторы [56] допускают возможность того, что антидепрессивный эффект АЛК реализуется через повышение энергетического синаптического механизма. В экспериментальных исследованиях выявлено, что не только гиппокамп, но и префронтальная кора, и нейроны миндаины являются теми структурами, в которых препарат улучшает структурную пластичность.

Таким образом, АЛК, представляющий собой препарат с широким спектром действия, по-видимому, превосходит классические моноаминергические антидепрессанты, что выражается в быстроте наступления терапевтического эффекта при лучшей его переносимости. Установленные мультимодальные механизмы действия АЛК открывают новые возможности его применения не только в терапии когнитивных расстройств при нейродегенеративных заболеваниях, но и в лечении хронической боли при миалгических синдромах (в т. ч. широко распространенных у пожилых больных фибромиалгией), а также депрессивных расстройств. Необходимо подчеркнуть, что этот препарат может найти широкое применение в гериатрии как эффективное и безопасное средство лечения широко распространенных в пожилой популяции когнитивных, депрессивных и болевых синдромов, которые в значительной части случаев выступают в рамках одного клинического состояния, независимо от его этиологии.

Литература

1. Braak H., Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease // *Acta Neurol Scand Suppl.* 1996. Vol. 165. P.3–12.
2. Гаврилова С.И., Калын Я.Б. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения // *Вестник РАМН.* 2002. №9. С.15–20 [Gavrilova S.I., Kalyn Ya.B. Sotsial'no-sredovyye faktory i sostoyaniye psikhicheskogo zdorov'ya pozhilogo naseleniya // *Vestnik RAMN.* 2002. №9. S.15–20 (in Russian)].
3. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch Neurol.* 1999. Vol. 56. P.303–308.
4. Dubois B., Feldman H., Jacova C. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria // *Lancet Neurol.* 2007. Vol. 8. P. 734–746.
5. Golomb J., Kluger A., Garrard P., Ferris S. *Clinician's manual on mild cognitive impairment.* London: Science Press Ltd; 2001.
6. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions // *Physiol Rev.* 1983. Vol. 63. P.1420–1480.
7. Rasanu T., Mehediuti-Mancu M., Alexiani M. Carnitine deficiency // *Rom J Morpho Embriol.* 2012. Vol. 53(2). P.203–206.
8. Tagliatalata G., Caprioli A., Giuliani A., Ghirardi O. Spatial memory and NGF levels in aged rats: natural variability and effects of acetyl-L-carnitine treatment // *Exp Gerontol.* 1996. Vol. 31. P.577–587.
9. Calvani M., Arrigoni-Martelli E. Attenuation by acetyl-L-carnitine of neurological damage and biochemical derangement following brain ischemia and reperfusion // *Int J Tissue React.* 1999. Vol. 21. P.1–6.
10. Pettegrew J.W., Klunk W.E., Panchalingam K. et al. Clinical and neurochemical effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease // *Neurobiol Aging.* 1995. Vol. 16. P.1–4.
11. Tempesta E., Janiri L., Pirrongelli C. Stereospecific effects of acetylcarnitine on the spontaneous activity of brainstem neurones and their responses to acetylcholine and serotonin // *Neuropharmacology.* 1985. Vol. 24. P.43–50.
12. Harsing L.G. Jr, Seršen H., Toth E. et al. Acetyl-L-carnitine releases dopamine in rat corpus striatum: an in vivo microdialysis study // *Eur J Pharmacol.* 1992. Vol. 218. P.117–121.
13. Imperato A., Ramacci M.T., Angelucci L. Acetyl-L-carnitine enhances acetylcholine release in the striatum and hippocampus of awake freely moving rats // *Neurosci Lett.* 1989. Vol. 107. P.251–255.
14. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001 [Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Ishemiya golovnogo mozga.* M.: Meditsina; 2001 (in Russian)].
15. Кузин В.М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике) // *PMЖ.* 2003. Т.11(10). С.5–9 [Kuzin V.M. *Karnitina khlorid (25 let v klinicheskoy praktike)* // *RMZh.* 2003. Т.11(10). С.5–9 (in Russian)].
16. Воронина Т.А., Островская Р.У. Отчет об экспериментальном изучении нейроспихотропной активности ацетил-L-карнитина. М.: НИИ фармакологии РАМН; 2000 [Voronina T.A., Ostrovskaya R.U. *Otchet ob eksperimental'nom izuchenii neyropsikhotroponoy aktivnosti atsetil-L-karnitina.* M.: NII farmakologii RAMN; 2000. (in Russian)].
17. Pettegrew J.W., Levine J., McClure R.J. Acetyl-L-carnitine physical-chemical, metabolic, and therapeutic properties: relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression // *Molecular Psychiatry.* 2000. Vol. 5(6). P.616–632.
18. Castorina M., Ambrosini A.M., Pacific L. et al. Age-dependent loss of NMDA receptors in hippocampus, striatum, and frontal cortex of the rat: prevention by acetyl-L-carnitine // *Neurochem Res.* 1994. Vol. 19. P.795–798.
19. Epis R., Marcello E., Gardoni F. et al. Modulatory effect of acetyl-L-carnitine on amyloid precursor protein metabolism in hippocampal neurons // *Eur J Pharmacol.* 2008. Vol. 597(1–3). P.51–56.
20. Bagetta V., Barone I., Ghiglieri V. Acetyl-L-carnitine selectively prevents post-ischemic LTP via a possible action on mitochondrial energy metabolism // *Neuropharmacology.* 2008. Vol. 55(2). P.223–229.
21. Mole S.E., Williams R.E., Goebel H.H. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses // *Neurogenetics.* 2005. Vol. 6(3). P.107–126.
22. Nalez K., Miecz D., Berezowski V., Cecchelli R. Carnitine: transport and physiological functions in the brain // *Mol Aspects Med.* 2004. Vol. 25(5–6). P.551–567.
23. Malaguarnera M. Carnitine derivatives: clinical usefulness // *Curr Opin Gastroenterol.* 2012. Vol. 28. P.166–176.
24. McMackin C., Widlansky M., Hambur G.N. et al. Effect of combined treatment with alpha lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in coronary artery disease patients // *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007. Vol. 9(4). P.249–255.
25. Mingorance C., Rodriguez-Rodriguez R., Justo M.L. et al. Critical update for the clinical use of L-carnitine analogs in cardiometabolic disorders // *Vase Health Risk Manag.* 2011. Vol. 7. P.169–176.
26. Montgomery S.A., Thai L.J., Amrein R. Meta-analysis of double-blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease // *Int Clin Psychopharmacol.* 2003. Vol. 18. P.61–71.
27. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Колыхалов И.В. и др. Ацетил-L-карнитин (карнитин) в лечении начальных стадий болезни Альцгеймера и сосудистой деменции // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011. Т.111(9). С.16–22 [Gavrilova S.I., Kalyn Ya.B., Kolykhalov I.V. et al. *Atsetil-L-karnitin (karnitsetin) v lechenii nachal'nykh stadiy bolezni Al'tsgeymera i sosudistoy dementsii* // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011. Т.111(9). С.16–22 (in Russian)].

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>