

Астенический синдром в общетерапевтической практике

© Л.П. СОКОЛОВА^{1,2}, Е.В. СТАРЫХ^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

³АНО «Центральная клиническая больница Святителя Алексия Митрополита Московского» Московской Патриархии Русской Православной Церкви, Москва, Россия

Резюме

Представленный материал свидетельствует о том, что астенический синдром (АС) может рассматриваться как универсальный защитный механизм, сопровождающий различные психофизиологические процессы и соматические заболевания, в основе которых лежат механизмы энергетической недостаточности. Обсуждаются этиологические факторы АС и его клинические формы, приведены основные эффекты карнитина у больных с АС. Сделан вывод о возможности успешного использования препаратов L-карнитина с целью коррекции АС в составе моно- и политерапии.

Ключевые слова: астения, энергетическая недостаточность, L-карнитин.

Информация об авторах:

Соколова Л.П. — <https://orcid.org/0000-0002-8526-6988>

Старых Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3538-4468>

Автор, ответственный за переписку: Соколова Л.П. — e-mail: Lsokolova@yandex.ru

Как цитировать:

Соколова Л.П., Старых Е.В. Астенический синдром в общетерапевтической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(4):44–51. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212204144>

Asthenic syndrome in general therapeutic practice

© L.P. SOKOLOVA^{1,2}, E.V. STARYKH^{1,3}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Clinical Hospital No. 1 UD of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³Central Clinical Hospital of St. Alexy Metropolitan, Moscow, Russia

Abstract

The presented material indicates that asthenia can be considered as a universal protective mechanism accompanying various psychophysiological processes and somatic diseases, which are based on the mechanisms of energy deficiency. The article discusses different etiological factors and clinical forms of asthenic syndrome (AS) depending on the causes of its development. The research specifies the main effects of carnitine, according to which a conclusion is made about the possibility of use of L-carnitine preparations for the correction of AS in mono- and polytherapy.

Keyword: asthenia, energy deficiency, L-carnitine.

Information about the authors:

Sokolova L.P. — <https://orcid.org/0000-0002-8526-6988>

Starykh E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3538-4468>

Corresponding author: Sokolova L.P. — e-mail: Lsokolova@yandex.ru

To cite this article:

Sokolova LP, Starykh EV. Asthenic syndrome in general therapeutic practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(4):44–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212204144>

Астения в переводе с греческого означает «бессилие», «отсутствие сил», при этом пациенты жалуются на быструю утомляемость, общую слабость, низкую физическую и эмоциональную выносливость, постоянную усталость. Постоянная утомляемость сопровождается физической и психоэмоциональной слабостью, перепадами настроения,

раздражительностью, расстройствами сна, другими вегетативными нарушениями, объем и продуктивность обычной деятельности снижаются [1, 2].

Наиболее частыми жалобами при астеническом синдроме (АС) являются общая слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности; эмоциональные

расстройства (внутреннее напряжение, тревожность, снижение настроения, раздражительность и др.); когнитивные расстройства (нарушения внимания, рассеянность, снижение памяти и др.); вегетативные нарушения (сердцебиение, гипертермия, гипергидроз, гипервентиляция и др.); болевые феномены (миалгии, головные боли напряжения, кардиалгии, абдоминалгии, боли в спине и др.); мотивационные и обменно-эндокринные расстройства (диссомния, снижение либидо, изменение аппетита, снижение массы тела и др.); гиперестезия. У большинства пациентов вышеперечисленные симптомы сочетаются с нарушениями сна [3]. Частота АС в популяции колеблется от 12 до 18%, на приеме врача общей практики число таких больных достигает 20–25%. При наличии соматических заболеваний (вирусный гепатит, анемия, миокардит, пневмония и др.) частота АС колеблется от 50 до 100% [4–6].

Важно отличать астению от физиологической усталости, которая возникает у здоровых после физической или умственной нагрузки и исчезает после отдыха. При астении ощущение слабости и утомляемости не связано с нагрузкой или недосыпанием, может наблюдаться в покое и не исчезает после отдыха [7]. В результате у пациента развивается побуждение к прекращению любой активности, что является универсальным психофизиологическим механизмом сохранения жизнеспособности организма в случае любой угрожающей ситуации. Ключевыми проявлениями АС являются мотивационные расстройства (мотивация сохранения энергии или предотвращения ее истощения), приводящие к малоподвижному образу жизни и непереносимости нагрузок [7–9]. Снижение активности может начинаться задолго до потери энергетических ресурсов. В качестве этиологических факторов АС обсуждаются психосоциальные, инфекционно-иммунные, метаболические и нейрогормональные факторы, их сочетание [3].

Энергетическая недостаточность является исходом практически любого патологического процесса. Дефицит энергии, который развивается на фоне гипоксии, в том числе хронической (или острой) ишемии головного мозга (ХИМ) или ишемической болезни сердца (ИБС), приводит к однотипным метаболическим и структурным изменениям в органах и системах организма. При недостатке кислорода возрастает роль процессов анаэробного гликолиза в качестве основного пути энергообеспечения клетки. Конечным продуктом анаэробного гликолиза является лактат, увеличение содержания которого отражает степень ишемии и приводит к метаболическому ацидозу [10]. Нарастание последнего способствует дальнейшему снижению усвоения кислорода тканями, что и формирует метаболический «порочный круг» — биохимическую основу АС. В условиях энергетического дисбаланса нарушаются белковый обмен, нормальный метаболический цикл, концентрация аммиака в крови, что также способствует прогрессированию АС. В первую очередь при этом страдает ЦНС, в результате чего нарушаются центральные механизмы регуляции энергетического обмена, активность нейромедиаторных систем и т.д., что еще больше усугубляет выраженность АС [11].

Дефицит энергии является мощным триггером, запускающим каскад биохимических изменений в нейронах, дисбаланс релизинг-гормонов гипоталамуса и гормонов гипофиза. Нарушаются функции лимбико-ретикулярной системы и восходящей ретикулярной активирующей системы (ВРАС), ответственной за «энергетическое управление» организмом. Гипоталамо-гипофизарно-адренало-

вая система является ключевой нейрогормональной системой в реализации стресса, в том числе через гормональные и иммунные реакции [12]. Таким образом, стресс и гипоксия вызывают энергодефицит, который в свою очередь запускает и усугубляет стрессорные механизмы.

Благодаря большому количеству связей ВРАС играет важную роль в организации физической активности, психологического состояния, аффективного контроля. АС является сигналом о перегрузке ВРАС и неэффективном управлении энергетическими ресурсами, информирующим индивидуума о необходимости временного прекращения умственной или физической деятельности [13]. Астения может рассматриваться как универсальный защитный или компенсаторный механизм адаптации, срабатывающий как в случае объективных нарушений (симптоматические астении), так и при предполагаемой или воображаемой угрозе (психогенные астении) [13]. Установлены иммунные нарушения при астении преимущественно в виде снижения функциональной активности Т-киллеров, при этом ни один из известных вирусов напрямую не связан с возникновением АС, а характерный иммунологический профиль последнего пока не составлен [2, 14, 15].

С практической точки зрения удобно выделять реактивную, первичную и вторичную формы АС с учетом причины его развития [3]. Реактивная астения — компенсаторная реакция, которая развивается у здорового человека при воздействии условно патогенных физических и психофизиологических факторов (сменная работа, авиаперелеты, сезонный авитаминоз, стресс и др.). Частые переключения внимания в условиях эмоционального напряжения могут стать причиной АС у синхронных переводчиков, авиадиспетчеров и др. Длительная ответственная работа без эмоциональной и физической нагрузки и отпусков способствует формированию синдрома менеджера. Реактивная астения может сопровождать период восстановления после операций, травм, соматических заболеваний, стресса. Для реактивной астении всегда характерны четкая связь с провоцирующим фактором, неспецифичность и преходящий характер проявлений [3].

Первичная (функциональная) астения — самостоятельное заболевание, обусловленное конституциональными и психогенными причинами. «Конституциональные астеники» отличаются низкой массой тела, высоким ростом, удлинненными конечностями, часто страдают артериальной гипотонией, вестибулопатией, плохо переносят физические и эмоциональные нагрузки. Они нередко плохо адаптированы к жизни, часто не умеют правильно распределять свои силы.

Вторичная (симптоматическая) астения — симптом, сопровождающий инфекционные, сердечно-легочные, эндокринные, неврологические, психические и другие заболевания. Ее причиной могут быть ятрогенные факторы — прием снотворных и антигипертензивных препаратов, диуретиков, миорелаксантов, антидепрессантов и др. Вторичная астения может быть следствием воздействия некоторых профессиональных вредностей, например радиации, вибрации и др. [3].

Реактивная астения возникает в силу следующих причин: физиологических (беременность, лактация), токсических воздействий, паразитарных заболеваний, сезонного авитаминоза и иных дефицитарных состояний; психофизиологических (недостаточность адаптационных механизмов в условиях эмоционального напряжения, эмоциональное или физическое перенапряжение), астения негативной адаптации, астения при десинхронозе (авиаперелеты, нарушения сна), синдром

эмоционального выгорания); при остром стрессе (невозможность изменить негативную ситуацию, угроза жизни, здоровью, благополучию, отношениям, вынужденное нахождение в опасной ситуации, у жертв боевых действий, у заложников террористов, пострадавших от автокатастроф, землетрясений и пр., у людей, потерявших близких, болевой шок, перенесенная операция). К расстройству адаптации может привести острый стресс, не угрожающий жизни (информационный невроз — избыток информации, недостаток времени, чрезмерная мотивация, нерациональный режим труда).

Таким образом, причинами астении могут являться разнообразные факторы: конституциональные (немодифицируемые) факторы (последствия перинатальной патологии, родовой травмы, наследственные заболевания, врожденная патология костно-мышечной системы и др.), наследственная отягощенность по астении, личностные характеристики (тревожность, чувствительность, склонность к соматизации); психогенные факторы — невозможность достижения цели из-за психических заболеваний (шизофрения и др.), невротических расстройств (тревога, депрессия), личностных особенностей (высокий уровень притязаний, несоответствие желаемого и действительного, желаемого и возможного).

АС встречается практически при любых заболеваниях: гематологических и соединительнотканых (анемии, острый лейкоз, хронический миелолейкоз, миеломная болезнь, коллагенозы), злоупотреблении наркотиками или алкоголем, инфекционных (грипп, туберкулез, инфекционный эндокардит, вирусный гепатит, СПИД, инфекционный мононуклеоз), неврологических (ХИМ, рассеянный склероз, полимиозит, миопатии и пр.), онкологии, профессиональных вредностях, при психических заболеваниях (шизофрения, большая депрессия, биполярное аффективное расстройство, деменция), сердечно-сосудистых и легочных, эндокринных расстройствах (сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз, гиперпаратиреозидизм, болезнь Аддисона, гипопитуитаризм, гипергликемия, гиперкальцемия), а также при ятрогенных факторах (прием бета-блокаторов, гипотензивных, снотворных и бензодиазепиновых анксиолитиков, диуретиков, миорелаксантов и др.).

В современной медицинской практике для обозначения астенических расстройств используют термины АС и «синдром хронической усталости» (СХУ) [16]. Критериями диагностики СХУ являются постоянная слабость, продолжающаяся не менее 6 мес, значительно ограничивающая уровень активности, при этом не являющаяся следствием инфекционного, соматического или психического заболевания, плюс 4 или более симптомов из 8 нижеперечисленных: нарушение памяти и концентрации внимания, боли в горле (фарингит), болезненность при пальпации шейных или подмышечных лимфоузлов, болезненность или скованность мышц, болезненность суставов (без покраснения или опухания), вновь возникшая головная боль или изменение ее характеристик (тип, тяжесть), сон, не приносящий чувства восстановления (свежести, бодрости), усугубление усталости после физического или умственного усилия, продолжающееся более 24 ч [17].

В начале XXI в. распространение получила инфекционная (вирусная) теория возникновения СХУ. Триггером могут служить вирусы Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, герпеса 6-го типа, Коксаки, гепатит А, энтеровирус, ретровирус и др.

Клиническая картина АС динамична, во многом определяется балансом процессов торможения и возбуждения,

что рождает разнообразие клинических проявлений. С клинической и нейрофизиологической точек зрения выделяют три стадии астении: *первая* — астения с гиперестезией — характерны выраженная гиперестезия, повышенная раздражительность, отвлекаемость внимания и вызванное этим снижение работоспособности и продуктивности труда. Жалобы на слабость и отсутствие сил могут быть выражены умеренно. Данная стадия соответствует первой стадии (стадия тревоги) стресса по Г. Селье. При *второй стадии* — «раздражительной слабости» — сохраняется гиперестезия, характерны непродолжительные эпизоды раздражительности, которые быстро истощаются и нередко заканчиваются слезами («слезы бессилия»). Внимание и работоспособность снижены сильнее, чем в первой стадии, такие пациенты активно начинают работу после отдыха, но быстро устают. *Третья стадия* (стадия депрессии, по Г. Селье) — гипостеническая астения (стадия «чистой астении») — характеризуется «полным упадком сил», адинамией, истощением [18].

Нарушения сна при астении могут привести к развитию или рецидиву психических расстройств и негативно влиять на работу мозга: сначала больной становится невнимательным, со временем возникают более серьезные нарушения, чрезмерная дневная сонливость, нарколептический синдром. При хронической инсомнии повышается риск депрессии, психотических реакций, инсульта, нейродегенеративной деменции [19].

Развитие астении возможно связано с нарушениями обмена моноаминовых нейромедиаторов в первую очередь серотонина, норадреналина и дофамина. Изменения уровня этих нейромедиаторов вместе с нехваткой мозгового нейротрофического фактора могут привести к повреждению нейронов гиппокампа и других областей мозга. Атрофия гиппокампа возникает при хроническом стрессе, депрессии, тревожном расстройстве [20]. Данные изменения сопровождаются развитием астении, которая усиливает проявления когнитивного снижения и деменции.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра состояния, основным проявлением которых является АС, рассматриваются в рубриках Неврастения (F48.0), Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство (F06.6), Другие расстройства вегетативной (автономной) нервной системы (G90.8). Другие астенические расстройства включают Неспецифическую астению (R53), Синдром выгорания (Z73.0) и Психастению (F48.8). По инициативе российских терапевтов в МКБ-10 введен отдельный код для описания постковидного синдрома — Состояние после COVID-19 (U09.9). Постковидная астения рубрифицируется как Синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции (G93.3).

Астения в рамках неврастения (астенический невроз), F48.0 — под неврастением понимается истощение нервной системы на фоне сильного или систематического стресса и физического или психического переутомления, а также в результате дефицита сна и эмоционального напряжения. Важная роль отводится низкой способности адаптироваться к меняющимся условиям. В основе неврастения лежит противоречие между желаниями и возможностями, у больных становятся заметными потеря сосредоточенности, повышение раздражительности, вспышки гнева, беспокойный сон с тревожными сновидениями. Частым проявлением являются головные боли, головокружения, тошнота, многочисленные соматические жалобы. При хронизации неврастения на первый план выступают астеноипохондрический и астенодепрессивный

симптомокомплексы. Если в первом случае астения сопровождается развитием навязчивых страхов по поводу состояния здоровья, то при втором варианте эмоциональные нарушения приобретают депрессивную окраску [21].

Психастения (F48.8) характеризуется проявлениями своеобразной психической недостаточности — большие нерешительны, не уверены в себе и своих силах; они постоянно колеблются, полны сомнений. Всякий интеллектуальный процесс для них затруднителен, они проявляют очень большую скрупулезность и добросовестность в вещах, не требующих особого усердия. То, что обыкновенно выполняется просто, почти автоматически, психастенику дается ценой долгих и мучительных размышлений (психастеническая деавтоматизация) [22].

В ряде случаев пациенты предъявляют жалобы на нарушения работы внутренних органов, но результаты лабораторно-инструментальных исследований исключают наличие органической патологии. Данные состояния обозначаются как соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы. Нередко такое состояние рассматривается как вегетососудистая дистония, вегетативный дисбаланс или нейроциркуляторная дистония. В МКБ-10 вегетативную дисфункцию можно найти в разделах нервных (G90.8) и психических (F45.3) болезней [23]. Под вегетативной дисфункцией подразумевают психогенно обусловленные полисистемные вегетативные нарушения, возникшие в результате дисфункции верхних отделов ствола мозга, гипоталамуса, лимбической системы под воздействием стрессорных факторов. Как правило, наряду с вегетативными (соматическими) проявлениями имеются умеренное тревожное или депрессивное расстройство, АС, паническое расстройство [24].

У пациентов, перенесших COVID-19, жалобы на усталость, повышенную утомляемость, слабость, трудности в работе, когнитивные нарушения обозначаются как постковидный синдром [25]. АС широко распространен у пациентов, перенесших COVID-19 [26, 27]. Характер поражения головного мозга у пациентов с COVID-19 носит в большинстве случаев неспецифический характер с признаками гипоксии и эндотелиальной дисфункции [28]. Наличие у пациента жалоб когнитивного характера требует аккуратной трактовки, они могут оказаться как проявлением истинных когнитивных нарушений, так и следствием астенических и иных эмоциональных расстройств [29].

Синдром эмоционального выгорания (Z73.0) — в концептуальном плане наиболее разработана модель выгорания, предложенная К. Маслак и С. Джексоном, в которой выгорание впервые рассматривается как синдром, который проявляется в трех базовых симптомах: эмоциональном истощении, деперсонализации и редукции личных достижений. Под эмоциональным истощением понимается комплекс проявлений эмоциональной усталости от постоянно переживаемого напряжения и стрессовых реакций в процессе работы с людьми. Деперсонализация проявляется в тенденции видеть преимущественно негативные черты характера и поведения других. Редукция личных достижений отмечается при утрате чувства собственной значимости в профессиональном плане, отсутствии видимых перспектив дальнейшего развития. Только совокупность этих трех компонентов составляет содержание синдрома выгорания [30].

Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство (F06.6) характеризуется выраженной эмоциональной несдержанностью или лабильностью, быстрой

сменой настроения, избытком эмоций по незначительному поводу, которые носят негативный характер: гнев, раздражение, обида. Неприятности воспринимаются как «конец света», постоянны вспышки гнева и раздражительности на близких людей. Наблюдаются разнообразные неприятные физические ощущения и боли, предположительно возникающие вследствие органического поражения мозга. Характерны плаксивость, вегетативная неустойчивость, болевая, слуховая и световая гиперестезия. Расстройство еще называют астеническим, так как наряду с вышеперечисленными симптомами характерны общая слабость, утомляемость, головные боли, головокружение. Наиболее частыми причинами органического психоэмоционального расстройства являются черепно-мозговая травма, осложненная беременность (токсикоз, угроза невынашивания, эклампсия) и родов, тяжелое состояние ребенка после рождения, тяжелые болезни/инфекции раннего детства, сосудистые заболевания головного мозга, эпилепсия, опухоли головного мозга, ВИЧ-инфекция, нейросифилис и другие нейроинфекции, энцефалит, интоксикация наркотическими веществами, алкоголем, последствия наркоза.

Лечение пациентов с астеническим синдромом

Подбор комплекса терапевтических воздействий напрямую зависит от этиопатогенетических факторов возникновения АС. Используют широкий круг препаратов, исходя из патогенеза, клинических проявлений, степени их выраженности, включая психотропные (антидепрессанты, психостимуляторы), общеукрепляющие, иммуностимулирующие, противомикробные средства, витамины [3]. При реактивной астении необходимо устранить ее причину. Нередко это требует изменения жизненного стереотипа, например смены деятельности, нормализации режима труда и отдыха, сна и бодрствования. Эффективны психологические тренинги в сочетании с физической нагрузкой. Возможно применение гидро- и бальнеотерапии, лечебной гимнастики, массажа, физиотерапии, иглорефлексотерапии. Лечение первичной астении включает физические тренировки, психологические тренинги, психо- и фармакотерапию. При вторичной астении нужно проводить лечение основного заболевания или купировать метаболические расстройства.

Лекарственная терапия включает адаптогены, антиоксиданты, нейрометаболические препараты, антиастенические препараты, витамины группы В, С, Д и др.). Следует помнить, что высокие дозы ноотропных препаратов могут усугубить проявления тревожности, нарушения сна. На фоне астении в сочетании с тревожно-фобическим синдромом ноотропы стоит назначать с осторожностью, отдавая предпочтение ГАМКергическим ноотропам (например, аминифенилмасляная кислота). По показаниям применяют препараты, улучшающие качество сна, засыпание и поддержание сна, нейролептики, антидепрессанты. При астении с явлениями пониженного фона настроения, апатии, ангедонии, физической утомляемостью (астенодепрессивный синдром) рассматривается назначение стимулирующих антидепрессантов (имипрамин, кломипрамин, флуоксетин). В случае астении с повышенной тревожностью, паническими проявлениями возможно применение антидепрессантов с седативным действием (миансерин, миртазапин, флувоксамин, амитриптилин).

Средствами с антиастеническим эффектом являются отечественные препараты L-карнитин (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл,

компания ПИК-ФАРМА, Россия) и ацетил-L-карнитин (Карнидетин, компания ПИК-ФАРМА, Россия), обладающие мультимодальными нейропротективными, нейротрофическими и энерготропными свойствами. Карнитин — низкомолекулярное вещество, впервые выделенное из мышечных экстрактов, около 25% запасов карнитина синтезируется в печени, почках и головном мозге из лизина и метионина. Остальные 75% карнитина поступают в организм с продуктами животного происхождения (мясо, рыба) [31, 32]. Более биодоступной формой карнитина является левовращающий левокарнитин. Одна из основных его функций — транспорт жирных кислот (преимущественно длинноцепочечных) через внутреннюю мембрану в матрикс митохондрии для образования АТФ в процессе β -окисления [33]. L-карнитин участвует в митохондриальном окислении жирных кислот — главном источнике энергии при физической нагрузке [34]. В миокарде L-карнитин может снижать уровень окисления глюкозы за счет повышения интенсивности окисления жирных кислот (цикл Рэндалла), которые при достаточном количестве кислорода обеспечивают 70—80% АТФ [35]. При ишемии/гипоксии L-карнитин в фармакологических концентрациях замедляет β -окисление и стимулирует аэробный гликолиз с более экономным использованием кислорода для выработки АТФ, снижая образование лактата [36].

Из L-карнитина в мозговой ткани, печени и почках синтезируется ацетил-L-карнитин, который представляет собой мозгоспецифичное производное L-карнитина. Ацетил-L-карнитин легче, чем L-карнитин, проникает через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем является легкодоступным субстратом энергозависимых процессов в митохондриях, поставляя ацетильную группу в матрикс митохондрий без расходования АТФ и кислорода. Образовавшийся после доставки ацетильной группы L-карнитин обеспечивает защиту митохондрии нейронов от повреждающего действия свободных радикалов и ксенобиотиков. Поскольку нарушение функций митохондрий запускает апоптоз, введение L-карнитина, ацетил-L-карнитина обеспечивает защиту нейронов в условиях ишемии [37].

Наибольшую эффективность ацетил-L-карнитин демонстрирует именно у пациентов с ХИМ, ИБС, в том числе в уменьшении астенических проявлений. Ацетил-L-карнитин стимулирует выработку ацетилхолина и синтез мембранных фосфолипидов [38]. Ядерная ацетилтрансфераза карнитина обеспечивает транспорт ацетил-L-карнитина в ядро клетки, в результате чего в нем увеличивается количество ацетильных групп. Максимальный уровень ацетил-L-карнитина у взрослого человека определяется в гипоталамусе [35].

Прием L-карнитина пожилыми пациентами ассоциирован с уменьшением как физической, так и умственной усталости [39], увеличением мышечной массы и снижением физической утомляемости [40]. При введении ацетил-L-карнитина пожилым людям с уменьшением мышечной массы тела наблюдалось ее трехкратное увеличение, повышение мышечной силы [41, 42]. Введение L-карнитина увеличивает сердечный выброс, замедляет снижение когнитивных функций [43, 44].

Применение L-карнитина (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл, компания ПИК-ФАРМА, Россия) улучшает состояние когнитивных функций и переносимость физической нагрузки у пациентов с ХИМ и патологией сердца [45, 46]. Прием L-карнитина приводит к уменьшению общей массы жира

и увеличению мышечной массы, повышает физическую и умственную активность, уменьшает выраженность симптомов астении [47]. Уменьшение физической утомляемости обусловлено, вероятно, увеличением образования АТФ в ткани миокарда и скелетных мышцах [48].

Ацетил-L-карнитин обладает собственным антидепрессивным действием, которое сопоставимо и даже по некоторым параметрам превосходит действие флуоксетина, как показали результаты многоцентрового контролируемого рандомизированного двойного слепого исследования [49]. Добавление препарата Карнидетин в комплексную терапию, включающую антидепрессанты, повышает их эффективность [50]. Антидепрессивное действие ацетил-L-карнитина обусловлено, по крайней мере, частично, его способностью ацетилировать гистоны, необходимые для экспрессии ключевых генов, влияющих на нейропластичность, в том числе на синтез нейротрофического фактора мозга BDNF и рецептора mGlu2 — регулятора глутаматергической передачи [51, 52]. Ацетил-L-карнитин повышает уровень ацетилированного гистона H3K27, связанного с промотором гена *Grm2*, увеличивает ацетилирование NF- κ B p65-субъединицы, в результате чего увеличивает транскрипцию гена *Grm2*, отвечающего за метаболитные рецепторы глутамата в гиппокампе и префронтальной коре [53].

При сравнении когнитивных показателей у больных с депрессией, получавших монотерапию антидепрессантами и комбинированную терапию антидепрессантом в сочетании с препаратом Карнидетин (ацетил-L-карнитин), было показано более выраженное и быстрое улучшение когнитивных функций при сочетанной терапии [54]. У пациентов с дисплазией соединительной ткани применение препарата Карнидетин уменьшает тревожность, выраженность проявлений астении, неврологических и вегетативных нарушений, способствует значимому улучшению когнитивных функций [55].

С учетом доказанного нейропротективного действия препараты L-карнитина широко используются в неврологической практике. Наиболее значимыми являются способность L-карнитина и его производных препятствовать развитию апоптоза, антиоксидантная активность [56—61]. Выявлена способность производных L-карнитина уменьшать уровень лактата в очаге ишемии, вероятнее всего, посредством активации цикла трикарбоновых кислот и ингибирования анаэробного гликолиза, поэтому введение препарата Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл рекомендовано в комплексном лечении больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта [62]. Показаны эффективность и безопасность применения препарата Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл в остром периоде каротидного инсульта в виде уменьшения тяжести неврологического дефекта и улучшения функциональной активности пациентов [63]. Применение L-карнитина с первых суток заболевания позволяет уменьшить сроки восстановления пациентов, способствует более быстрой их активизации и уменьшению количества осложнений, связанных с длительной вынужденной иммобилизацией. Наиболее выраженный регресс неврологической симптоматики и более полное функциональное восстановление в данном исследовании было отмечено у пациентов с кардиоэмболическим инсультом, что может быть обусловлено не только нейропротективным, но и выраженным кардиопротективным действием L-карнитина [63]. На фоне комбинированной терапии препаратом Карнидетин и винпоцети-

ном, в отличие от монотерапии винпоцетином, достоверно уменьшается выраженность когнитивных расстройств у пациентов с ХИМ [24].

Показано, что L-карнитин оказывает защитное влияние на повреждения, вызываемые радикалами кислорода при ишемии-реперфузии и окислительном стрессе [64]. L-карнитин и его производные являются прямыми антиоксидантами, удаляют уже образовавшиеся радикалы кислорода [65, 66]. Также L-карнитин связывает двухвалентные катионы с переменной валентностью (Fe^{2+} и Cu^{2+}) как в растворах, так и в составе активных групп ферментов, продуцирующих радикалы кислорода, включая мембранные комплексы НАДФН-оксидаз, а также I и III ферментативные комплексы внутренней мембраны митохондрий, т.е. оказывает опосредованное антиокислительное действие [67–69]. Важной особенностью L-карнитина является способность нейтрализовать активные формы кислорода не только внутри, но и вне клеток [68]. Механизмы защитных эффектов зависят от концентрации L-карнитина и продолжительности его действия. Показано, что Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл в высоких концентрациях снижает выраженность окислительного стресса у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом [59].

Ацетил-L-карнитин показан в составе комплексной терапии пациентам с сосудистой и нейродегенеративными (в том числе болезнь Альцгеймера) деменциями, особенно на начальных стадиях заболевания; при снижении умственной работоспособности, для улучшения концентрации внимания, памяти, при первичных и вторичных инволюционных синдромах на фоне сосудистых энцефалопатий [70]. Показано значительное преимущество ацетил-L-карнитина при легких когнитивных нарушениях и начальной стадии болезни Альцгеймера по сравнению с плацебо [44]. L-карнитин эффективен при лечении соматических заболеваний, обусловленных ишемией (стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт и др.) и изменениями функциональной активности митохондрий [56, 57]. L-карнитин может оказывать благоприятное воздействие на уровень артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией. Точный патофизиологический механизм этого феномена до конца не известен, предполагается, что снижение АД на фоне приема L-карнитина может быть обусловлено его влиянием на простагландины [71] или оптимизацией биодоступности оксида азота и улучшением функции эндотелия [59, 72].

Применение препарата Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл в течение 10 дней в инъекциях с последующим назначением препарата Карницетин перорально в течение 2 мес сопровождалось улучшением когнитивных функций и психического статуса у пациентов с артериальной гипертензией, ИБС [72]. Включение L-карнитина в схему лечения пациентов

с хронической сердечной недостаточностью эффективно для улучшения структурно-функциональных характеристик левого желудочка, способствует значимому снижению уровня мозгового натрийуретического пептида в крови и N-терминального мозгового натрийуретического пропептида [73, 74].

Введение препарата Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл оказывает дополнительное кардио- и церебропротективное действие при лечении больных с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и кардиогенной энцефалопатией [46]. Прием ацетил-L-карнитина способствует уменьшению инсулинорезистентности [75]. При нарушении функции почек вследствие ускорения элиминации и нарушения реabsорбции развивается дефицит L-карнитина в тканях организма, в связи с чем Агентством по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США принято решение о возможности применения L-карнитина у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Проведенные экспериментальные исследования показали отсутствие влияния L-карнитина на активность системы CYP 3A4 P450, которая метаболизирует большинство лекарственных препаратов, что говорит о хорошем профиле безопасности данного препарата с точки зрения межлекарственных взаимодействий [13]. Имеются данные, что назначение L-карнитина целесообразно для профилактики и лечения лекарственно-индуцированной его недостаточности в организме, вызванной митохондриальной дисфункцией (например, на фоне приема вальпроевой кислоты), поражением почек (циклоsporин А), а также нарушением функции печени (этанол) [57]. Подбор дозы и срока применения препарата должен проводиться сугубо индивидуально, с учетом возраста пациента, коморбидности и выраженности клинических проявлений астении.

Заключение

Таким образом, астения является универсальным защитным механизмом, сопровождающим различные психофизиологические процессы и соматические заболевания, в основе которых лежат механизмы энергетической недостаточности. С целью коррекции данного расстройства должны использоваться немедикаментозные и медикаментозные методы. В комплексной фармакотерапии наряду с другими медикаментозными средствами могут быть успешно использованы препараты L-карнитина в составе как моно-, так и политерапии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лебедев М.А., Палатов С.Ю., Ковров Г.В. и др. Астения — симптом, синдром, болезнь. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2014;1:30-38.
Lebedev MA, Palatov SYu, Kovrov GV, et al. Asthenia: symptom, syndrome, disease. *Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2014;1:30-38. (In Russ.).
2. Дюкова Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2012;1:16-22.
3. Шакирова И.Н., Дюкова Г.М. Астения — междисциплинарная проблема. *Трудный пациент*. 2012;5:14-16.
Shakirova IN, Djukova GM. Astenija — mezhdisciplinarnaja problema. *Trudnyj Pacient*. 2012;5:14-16. (In Russ.).
4. Дюкова Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2012;1:16-22.

4. Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M. North American Research Committee on Multiple Sclerosis. Fatigue characteristics in multiplesclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:100-110.
5. Jasiukeviciene L, Vasiliauskas D, Kavoliniene A, et al. Evaluation of a chronic fatigue in patients with chronic heart failure. *Medicina (Kaunas)*. 2008;44(5):366-372.
6. Watanabe N, Stewart R, Jenkins R, et al. The epidemiology of chronic fatigue, physical illness, and symptoms of common mental disorders: a cross-sectional survey from the British National Survey of Psychiatric Morbidity. *J Psychosom Res*. 2008;64(4):357-362.
7. Куликовский В.В. *Клинико-патогенетические аспекты астенического синдрома психогенного и соматогенного генеза*: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 1994;482.
Kulikovskiy VV. *Clinical and pathogenetic aspects of asthenic syndrome of psychogenic and somatogenic genesis*: Dis. ... d-ra. med. nauk. M. 1994;482. (In Russ.).
8. Родштат И.В. *Вопросы клиники и патогенеза астенических состояний (неврологический и психологический анализ)*: Дис. ... канд. мед. наук. М. 1967;265.
Rodshat IV. *Questions of the clinic and pathogenesis of asthenic conditions (neurological and psychological analysis)*: Dis. ... kand. med. nauk. M. 1967;265. (In Russ.).
9. De Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G. Neural correlates of the chronic fatigue syndrome — an fMRI study. *Brain*. 2004;127(9):1948-1957.
10. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований*. М.: Медицина; 2000;544.
Nazarenko GI, Kishkun AA. *Clinical evaluation of laboratory results*. M.: Medicine; 2000;544. (In Russ.).
11. Vanuxem P. *Ammonium et Fatigue*, in «*Asthenics Physiques*». Ed. by Seratrice G. Paris. 1990;49-57.
12. Scott LV, Dinan TG. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome: focus on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Funct Neurol*. 1999;14(1):3-11.
13. Сизова Ж.М., Ших Е.В., Махова А.А. Применение L-карнитина в общей врачебной практике. *Тер архив*. 2019;91(1):114-120.
Sizova ZhM, Shikh EV, Makhova AA. Significance of l-carnitine in internal medicine. *Ter Archive*. 2019;91(1):114-120. (In Russ.).
<https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000040>
14. Аведисова А.С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах. *ПМЖ*. 2004;12(22):1290-1292.
Avedisova AS. Antiasthenic drugs as first choice therapy for asthenic disorders. *RMJ*. 2004;12:22:1290-1292. (In Russ.).
15. Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: A review. *Am J Psychiatry*. 2003;160:2:221-236.
16. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача. *ПМЖ*. 2016;13:824-829.
Kotova OV, Akarachkova ES. Asthenic syndrome in the practice of a neurologist and a family doctor. *RMJ*. 2016;13:824-829. (In Russ.).
17. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med*. 1994;121:953-959.
18. Мариллов В.В. *Общая психопатология*. М.: Академия; 2002;224.
Marilov VV. *General psychopathology*. M.: Academy; 2002;224. (In Russ.).
19. Committee on Sleep Medicine and Research, Board on Health Sciences Policy. Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. — Washington (DC): National Academies Press (US); 2006;425.
20. Стал С.М. *Основы психофармакологии. Теория и практика*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020;296.
Stal SM. *Fundamentals of psychopharmacology. Theory and practice*. M.: GEOTAR-Media; 2020;296. (In Russ.).
21. Карвасарский Б.Д. *Неврозы*. М.: Медицина; 1990;448.
Karvasarsky BD. *Neuroses*. M.: Medicine; 1990;448. (In Russ.).
22. Гиляровский В.А. *Психиатрия*. М.—Л.: Биомедгиз; 1935.
Gilyarovskiy VA. *Psychiatry*. M.—L.: Biomedgiz; 1935. (In Russ.).
23. Нуллер Ю.Л., Циркин С.Ю. Международная классификация болезней. 10 пересмотр. *Психиатрическая систематика*. М. 2005;214.
Nuller YuL, Tsirkin SYu. International classification of diseases. 10 revision. *Psychiatric systematics*. M. 2005;214. (In Russ.).
24. Шукин И.А., Лебедева А.В., Бурд Г.С. и др. Хроническая ишемия головного мозга: синдромологические подходы к терапии. *Неврология. Реumatология*. 2015;2:3-10.
Shukin IA, Lebedeva AV, Burd GS, et al. Chronic cerebral ischemia: syndromological approaches to therapy. *Neurology. Rheumatology*. 2015;2:3-10. (In Russ.).
25. Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The «post-COVID» syndrome: How deep is the damage? *J Med Virol*. 2021;93(2):673-674.
<https://doi.org/10.1002/jmv.26465>
26. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* [Preprint] 2021;2021.01.27.21250617.
<https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>
27. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and of severity of initial infection. *PLoS One* 2020;15(11):e0240784.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
28. Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Эбзеева Е.Ю., Араблинский Н.А. Астения и когнитивные нарушения на фоне перенесенного COVID-19. Возможности препарата Актювегин в их коррекции. *Неврология. Клинический разбор*. 2021;1:28-34.
Ostroumova TM, Ostroumova OD, Ebzeeva EYu, Arablinsky NA. Asthenia and cognitive impairment in the presence of COVID-19. Possibilities of the drug Actovegin in their correction. *Neurology. Clinical Analysis*. 2021;1:28-34. (In Russ.).
<https://doi.org/10.47407/kr2021.2.1.00035>
29. Камчатнов П.Р., Соловьева Э.Ю., Хасанова Д.Р., Фатеева В.В. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(10):636-641.
Kamchatnov P.R., Solov'eva E.Yu., Khasanova D.R., Fateeva V.V. Asthenic and cognitive disorders after the COVID-19 infection. *Russ Medical Inquiry*. 2021;5(10):636-641. (In Russ.).
<https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-10-636-641>
30. Cox T, Griffiths A. (ed.) *The Burnout Companion to Study and Practice*. A Critical Analysis, LA, 1998;344.
31. Evans A. Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(suppl 4):263-268.
32. Schreiber B, Lewis V. Management of carnitine deficiency in ESRD patients undergoing dialysis. *Dialysis & Transplantation*. 2001;30:207-212.
33. Rebouche CJ. Carnitine. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006;537-544.
34. Hiatt WR, Regensteiner JG, Wolfel E, et al. Carnitine and acylcarnitine metabolism during exercise in humans. Dependence on skeletal muscle metabolic state. *J Clin Invest*. 1989;84:1167-1173.
35. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes C, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90:1:207-258.
36. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012;5(6):58-65.
Astashkin EI, Glezer MG. The role of L-carnitine in the energetic metabolism of cardiomyocytes and treatment of cardio-vascular diseases. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2012;5(6):58-65. (In Russ.).
37. Palacios HH, Yendluri BB, Parvathaneni K, et al. Mitochondrion-specific antioxidants as drug treatments for Alzheimer disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10(2):149-162.
<https://doi.org/10.2174/187152711794480474>
38. Malaguarrera M, Gargante MP, Cristaldi E, et al. Acetyl L-carnitine (ALC) treatment in elderly patients with fatigue. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008;46(2):181-190.
<https://doi.org/10.1016/j.archger.2007.03.012>
39. Chiechio S, Canonico PL, Grilli M. L-Acetylcarnitine: a mechanistically distinctive and potentially rapid-acting antidepressant drug. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):11-18.
<https://doi.org/10.3390/ijms19010011>
40. Malaguarrera M. Acetyl L-carnitine (ALC) treatment in elderly patients with fatigue. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008;46(2):181-190.
41. Pistone G, Marino A, Leotta C, et al. Levocarnitine administration in elderly subjects with rapid muscle fatigue. *Drugs Aging*. 2003;20:761-767.
42. Neri S, Pistone G, Saraceno B, et al. L-Carnitine decreases severity and type of fatigue induced by interferon-alpha in the treatment of patients with hepatitis C. *Neuropsychobiology*. 2003;47:94-97.
43. Liu J, Head E, Gharib AM, et al. Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:2356-2361.
44. Montgomery SA, Thal LJ, 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;18:61-71.

45. Головкин В.А., Зуев А.А., Привалова М.О. и др. Когнитивные нарушения и кардиореспираторная дисфункция при дисциркуляторной энцефалопатии с кардиocereбральным синдромом. *Врач*. 2018;29(4):51-53. Golovkin VA, Zuev AA, Privalova MO, et al. Cognitive and cardiorespiratory dysfunction in encephalopathy with cardiocerebral syndrome. *Vrach*. 2018;29(4):51-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-04-09>
46. Можейко М.Е., Бушуева Е.В., Потанина М.В. и др. Может ли добавление метаболического препарата левокарнитина к оптимальной медикаментозной терапии улучшить эффективность лечения у пожилых больных с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и кардиогенной энцефалопатией? *Consilium Medicum*. 2019;21(12):106-111. Mozheiko ME, Bushueva EV, Potanina MV, et al. Possibilities of pharmaceutical treatment of cardiogenic encephalopathy with the use of metabolic action levocarnitine in patients with ischemic heart disease and congestive heart failure. *Consilium Medicum*. 2019;21(12):106-111. (In Russ.).
47. Malaguarnera M, Cammalleri L, Gargante M, et al. L-carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1738-1744.
48. Tomassini V, Pozzilli C, Onesti E, et al. Comparison of the effects of acetyl-L-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial. *J Neurol Sci*. 2004;218:103-108.
49. Bersani G, Meco G, Denaro A, et al. L-acetylcarnitine in dysthymic disorder in elderly patients: a double-blind, multicenter, controlled randomized study vs. fluoxetine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(10):1219-1225.
50. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Сафарова Т.П. и др. Оптимизация антидепрессивной терапии в условиях геронто-психиатрического стационара. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.А. Корсакова*. 2015;115(6):24-32. Gavrilova SI, Kalyn IaB, Safarova TP, et al. Optimization of the efficacy of antidepressant therapy in patients of a psychiatric unit. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(6):24-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151156124-32>
51. Lau T, Bigio B, Zelli D, et al. Stress-induced structural plasticity of medial amygdala stellate neurons and prevention by antidepressant. *Mol Psychiatry*. 2017;22(2):227-234. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.68>
52. Nasca C, Bigio B, Lee SL, et al. Acetyl-L-carnitine deficiency in patients with major depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(34):8627-8632. <https://doi.org/10.1073/pnas.1801609115>
53. Nasca C, Xenos D, Barone Y, L-acetylcarnitine causes rapid antidepressant effects epigenetic induction of mGlu2 receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(12):4804-4809. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216100110>
54. Сафарова Т.П., Гаврилова С.И., Яковлева О.Б., и др. Аугментация карнитинотерапии поздних депрессий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):65-75. Safarova TP, Gavrilova SI, Yakovleva OB, et al. Augmentation of Carnitine in the Treatment of Late Depression. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2019;119(5):65-75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911905165>
55. Дума С.Н., Лисиченко О.В., Лукьянова Г.В. Психоэмоциональные, астенические и когнитивные нарушения при дисплазии соединительной ткани: выбор оптимальной терапии. *Фарматека*. 2012;7:1-5. Duma SN, Lisichenko OV, Lukyanova GV. Psychovegetative, asthenic and cognitive impairment in tissue dysplasia: choice of optimal therapy. *Pharmateca*. 2012;7:1-5. (In Russ.).
56. Brass EP. Pivalate-generating prodrugs and carnitine homeostasis in man. *Pharmacol Rev*. 2002;54:4:589-598.
57. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, et al. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7:30-43. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-30>
58. Konyavko M, Adachi S. Regulation of the activity of caspases by L-carnitine and palmitoylcarnitine. *FEBS Lett*. 2000;478:19-25.
59. Асташкин Е.И., Глезер М.Г., Орехова Н.С. и др. Влияние L-карнитина на образование радикалов кислорода фагоцитами крови пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(5):28-32. Astashkin EI, Glezer MG, Orekhova NS, et al. Influence of l-carnitine on reactive oxygen species production by blood phagocytes in postinfarction atherosclerosis patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(5):28-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-28-32>
60. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Медицинский Совет*. 2016;10:94-100. Astashkin EI, Glezer MG. Effect of l-carnitine on oxidative stress at cardiovascular diseases. *Medical Council*. 2016;10:94-100. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-104-110>
61. Гусев Е.И., Кузин В.М., Колесникова Т.Н. и др. Карнитин — ведущий фактор регенерации нервной ткани. *Мед. Инф. вестник*. 1999;2:11-23. Gusev EI, Kuzin VM, Kolesnikova TN, et al. Carnitine is a leading factor in the regeneration of nervous tissue. *Med. Information Bulletin*. 1999;2:11-23. (In Russ.).
62. Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Сорокина К.Б. Исследование безопасности и эффективности L-карнитина у больных в восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117:2:65-69. Chichanovskaya LV, Bakhareva ON, Sorokina KB. A study of the efficacy and safety of l-carnitine in patients with ischemic stroke in the early rehabilitation period. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2017;117:2:65-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117265-69>
63. Бодыхов М.К., Стаховская Л.В., Салимов К.А., И С.Ч. Оценка безопасности и эффективности препарата «Элькар» (левокарнитин) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта а каротидной системе. *РМЖ. Неврология*. 2011;11:3-6. Bodykhov MK, Stakhovskaya LV, Salimov KA, I SC. Evaluation of the safety and efficacy of the drug «Elkar» (levocarnitine) in patients in the acute period of ischemic stroke in the carotid system. *RMZh. Neurology*. 2011;11:3-6. (In Russ.).
64. Surai PF. Antioxidant action of carnitine: molecular mechanisms and practical applications EC. *Veterinary Science*. 2015;2(1):66-84.
65. Gülçin I. Antioxidant activities of L-carnitine. *Life Sci*. 2006;78(8):803-811.
66. Solarska K, Lewińska A, Karowicz-Bilińska A, Bartosz Gr. The antioxidant properties of carnitine in vitro. *Cell Mol Biol Lett*. 2010;15(1):90-97.
67. Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, et al. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *JACC*. 2009;54(20):1891-1898.
68. Kolodziejczyk J, Saluk-Juszczak J, Wachowicz B. L-carnitine protects plasma components against oxidative alterations. *Nutrition*. 2011;27(6):693-699.
69. Vanella A, Russo A, Acquaviva R, et al. L-Propionyl-carnitine as superoxide scavenger, antioxidant, and DNA cleavage protector. *Cell Biol Toxicol*. 2000;16(2):99-104.
70. Переверзев А.П., Шевченко Д.А., Филиппова А.В., и др. Левокарнитин в лечении полиморбидных пациентов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(1):139-146. Pereverzev AP, Shevchenko DA, Filippova AV, et al. Levocarnitine for the treatment of polymorbid patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):139-146. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-11>
71. Cipolla M, Nicoloff A, Rebello T, et al. Propionyl-L-carnitine dilates human subcutaneous arteries through an endothelium-dependent mechanism. *J Vasc Surg*. 1999;29(6):1097-10103. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(99\)70251-x](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(99)70251-x)
72. Стаценко М.Е., Туркина С.В. Возможности последовательной терапии левокарнитинотерапией и ацетилкарнитинотерапией в коррекции когнитивного дефицита у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):38-44. Statsenko ME, Turkina SV. Possibilities of sequential levocarnitine and acetylcarnitine treatment in correcting cognitive deficiency in patients with cardiovascular diseases. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2021;121(5):38-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105145>
73. Rizos I. Three year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. *Am Heart J*. 2000;139(2 Pt 3):120-123. <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.103917>
74. Song X, Qu H, Yang Z, et al. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6274854. <https://doi.org/10.1155/2017/6274854>
75. Ruggenenti P, Cattaneo D, Loriga G, et al. Ameliorating Hypertension and Insulin Resistance in Subjects at Increased Cardiovascular Risk Effects of Acetyl-L-Carnitine Therapy. *Hypertension*. 2009;54:567-574. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.132522>

Поступила 26.01.2022

Received 26.01.2022

Принята к печати 17.03.2022

Accepted 17.03.2022