

Антиастенический эффект последовательной терапии левокарнитином и ацетилкарнитином пациентов с сердечно-сосудистой патологией

© М.Е. СТАЦЕНКО, С.В. ТУРКИНА

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка антиастенического эффекта последовательной терапии левокарнитином (ЛК) и ацетилкарнитином (АЛК) пациентов с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца (ИБС) с астеническим синдромом (АС).

Материал и методы. В открытое сравнительное исследование были включены 120 пациентов в возрасте 54–67 лет с артериальной гипертензией и/или ИБС с АС. Пациенты 1-й группы ($n=60$) в дополнение к базисной терапии по поводу основного заболевания получали ЛК (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл, компания ПИК-ФАРМА, Россия) в/в струйно в течение 10 дней в дозе 1000 мг/сут с последующим переходом на пероральный прием АЛК (Карниетин, компания ПИК-ФАРМА, Россия) по 500 мг (2 капсулы) 2 раза в сутки на протяжении 2 мес. Пациенты 2-й группы ($n=60$) получали только базисную терапию по поводу основных заболеваний. Длительность наблюдения составила 70 дней. Выраженность АС оценивали с применением опросника MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) и визуальной аналоговой шкалы VAS-A (Visual Analogue Scale Measuring Fatigue).

Результаты. У больных 1-й группы отмечено статистически значимое уменьшение различных проявлений АС. Отличия носили достоверный характер по сравнению как с исходным уровнем, так и со 2-й группой. Установлено эндотелийпротективное действие ЛК и АЛК.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что у таких коморбидных пациентов использование ЛК и АЛК уменьшает выраженность проявлений АС, а установленные эндотелиотропные свойства препаратов позволяют рекомендовать их в составе комплексной персонализированной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, астения, левокарнитин, Элькар, Карниетин, ацетилкарнитин, эндотелиальная дисфункция.

Информация об авторах:

Стаценко М.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Туркина С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Автор, ответственный за переписку: Туркина С.В. — e-mail: turkina.vlg@gmail.com

Как цитировать:

Стаценко М.Е., Туркина С.В. Антиастенический эффект последовательной терапии левокарнитином и ацетилкарнитином пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(12):95–100. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212212195>

Antiastenic effect of sequential levocarnitine and acetylcarnitine therapy in patients with cardiovascular diseases

© М.Е. STACENKO, S.V. TURKINA

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract

Objective. Evaluation of the antiasthenic effect of sequential therapy with levocarnitine (LC) and acetylcarnitine (ALC) in patients with arterial hypertension and/or ischemic heart disease (CHD) with asthenic syndrome (AS).

Material and methods. An open comparative study included 120 patients aged 54–67 years in patients with arterial hypertension and/or coronary artery disease with AS. Patients of group1 ($n=60$), in addition to basic therapy for the underlying disease, received LC (Elcar solution for intravenous and intramuscular injection of 100 mg/ml, the company PIQ-PHARMA) intravenously for 10 days at a dose of 1000 mg/day, followed by a transition to oral administration of ALC (Carnicetine, the company PIQ-PHARMA) 500 mg (2 capsules) 2 times a day for 2 months. Group2 patients ($n=60$) received only basic therapy for major diseases. The duration of observation was 70 days. The severity of AS was assessed using the MFI-20 questionnaire (Multidimensional Fatigue Inventory) and the visual analogue scale VAS-A (Visual Analogue Scale Measuring fatigue).

Results. In patients of group1, a statistically significant decrease in various manifestations of AS was noted. The differences were significant both in comparison with the baseline level and in comparison with the 2nd group. The endothelium-protective effect of LC and ALC has been established.

Conclusion. The results obtained indicate that in such comorbid patients, the use of LC and ALC reduces the severity of AS manifestations, and the established endotheliotropic properties of the drugs allow them to be recommended as part of the complex personalized therapy of patients with cardiovascular diseases.

Keywords: cardiovascular diseases, moderate cognitive deficit, levocarnitine, acetylcarnitine, Elcar, Carnicetine, endothelial dysfunction.

Information about the authors:

Statsenko M.E. — <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Turkina S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Corresponding author: Turkina S.V. — e-mail: turkina.vlg@gmail.com

To cite this article:

Statsenko ME, Turkina SV. Antiasthenic effect of sequential levocarnitine and acetylcarnitine therapy in patients with cardiovascular diseases.

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2022;122(12):95–100. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/jnevro202212212195>

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — одна из основных причин инвалидизации и смертности. ССЗ часто сопровождаются разнообразными психопатологическими проявлениями, наличием астенического синдрома (АС). Астения (*греч.*: бессилие, отсутствие сил), или АС, является одним из наиболее часто встречающихся в клинической практике синдромов. Характерные для АС жалобы на «постоянное ощущение и (или) жалобы на чувство общей слабости, повышенной утомляемости (при любом виде нагрузки), а также снижение работоспособности, в сочетании с двумя и более из нижеперечисленных жалоб: мышечные боли; головные боли напряжения; головокружение; нарушения сна; диспепсия; неспособность расслабиться, раздражительность» (определение астении в МКБ-10) [1] встречаются вне зависимости от возраста у значительного числа кардиологических больных, достигая 60–75%, что ухудшает течение основного заболевания и существенно снижает качество жизни [2, 3]. Опрос 277 врачей разных специальностей из 26 городов России выявил, что более $\frac{1}{3}$ пациентов, в том числе с ССЗ, обращаются за помощью именно по поводу астении [4]. Отсутствие общепринятой классификации АС, четкой концепции патогенеза его развития затрудняет выбор терапии этого состояния.

В современной медицинской практике для обозначения астенических расстройств используют два основных термина: АС, традиционно встречающийся в отечественной литературе и клинической практике, и «синдром хронической усталости» (Chronic Fatigue Syndrome), который получил распространение в англоязычной литературе [5]. Патогенетические механизмы развития АС у пациентов с ССЗ могут носить сочетанный характер: нередко отмечаются психогенные реакции на сам факт соматического страдания, кроме того, АС может быть следствием передозировки тех лекарственных препаратов, которые используются в качестве базисной терапии ССЗ (антигипертензивные препараты, бета-адреноблокаторы, диуретики), в основе формирования АС могут лежать нарушения центральной и церебральной гемодинамики [6]. Все эти факторы могут способствовать изменениям функции ретикулярной активирующей системы (РАС) с последующим нарушением регуляции использования энергетических ресурсов организма, развитием метаболических расстройств, приводящих к гипоксии, ацидозу с нарушением процессов образования и использования энергии.

Астению можно охарактеризовать как реакцию организма на любое состояние, угрожающее истощением энергетических ресурсов. Благодаря большому количеству связей, РАС играет важную роль в обеспечении физической активности, модуляции психологического состояния, аффективного выражения, а также в интеллектуальных функциях. Она вовлечена в контроль координации произвольных движений, вегетативную и эндокринную регуляцию, сенсорное восприятие, запоминание, активацию коры головного мозга [7].

В ведении пациентов с АС важное место занимают мероприятия по лечению заболеваний, его вызывающих, однако понимание механизма развития астении на клеточном уровне как нарушение нормального метаболизма клетки приводит к пониманию целесообразности использования метаболических корректоров в комбинированном лечении пациентов с ССЗ, что позволяет снизить количество побочных эффектов, включая седацию или гиперстимуляцию, вследствие применения психостимуляторов, антидепрессантов, седативных средств, традиционно используемых в лечении АС [8].

Левокарнитин (ЛК, L-карнитин) и ацетил-L-карнитин (АЛК) благодаря донорству ацетильных групп позволяют оказывать положительное действие на митохондриальный энергетический обмен, способствуя процессам окисления и фосфорилирования в цикле Кребса и дыхательной цепи. ЛК обеспечивает перенос длинноцепочечных жирных кислот (ацил-CoA) в митохондрии для последующей утилизации путем β -окисления при участии фермента карнитинацетилтрансферазы. Этот эффект особенно важен для пациентов с АС, так как установлена четкая связь между уровнем ЛК в плазме крови и риском развития АС, а также степенью дефицита ЛК, нарушением обмена длинноцепочечных жирных кислот и выраженности АС [9, 10]. В недавней нашей публикации были представлены данные по оценке эффективности последовательной терапии ЛК и АЛК у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (артериальная гипертензия (АГ) и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС)) и умеренным когнитивным дефицитом [11], где было показано, что у пациентов с ССЗ использование ЛК и АЛК уменьшает выраженность когнитивного дефицита.

Цель исследования — оценка антиастенического эффекта последовательной терапии ЛК и АЛК пациентов с АГ и/или ИБС с АС.

Материал и методы

В открытое сравнительное исследование были включены 120 пациентов в возрасте 54–67 лет с АГ и/или ИБС с АС, рандомизированные в две группы. Пациенты 1-й группы ($n=60$) в дополнение к базисной терапии по поводу основного заболевания получали ЛК (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл, компания ПИК-ФАРМА) в/в струйно в течение 10 дней в дозе 1000 мг/сут с последующим переходом на пероральный прием АЛК (Карнидетин, компания ПИК-ФАРМА) по 500 мг (2 капсулы) 2 раза в сутки на протяжении 2 мес. Пациенты 2-й группы ($n=60$) получали только базисную терапию по поводу основных заболеваний. Длительность наблюдения составила 70 дней.

Выраженность АС оценивали с применением опросника MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) и визуальной аналоговой шкалы VAS-A (Visual Analogue Scale Measuring Fatigue). Опросник MFI-20 состоит из 5 подшкал и позволяет оценить выраженность общей, физической и психической астении, пониженную активность, снижение мотивации. Результат оценки в 30 баллов и более — основание для установления диагноза астении [12]. Шкала VAS-A позволяет количественно оценить субъективную выраженность следующих показателей: психическая и соматическая астения, нарушение социального функционирования. Шкала ранжирована от 0 (чрезмерное истощение) до 10 (очень хорошее самочувствие) баллов, более высокий балл свидетельствует о меньшей выраженности АС.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в нем.

Критерии включения: наличие верифицированных ИБС и/или АГ; наличие АС.

Критерии исключения: прием нейротропных средств и церебропротекторов в течение 6 мес до начала исследования; заболевания печени в активной стадии или повышение активности АЛТ в 3 раза выше верхних границ нормы; уровень креатинина >300 ммоль/л; злоупотребление алкоголем; онкологические заболевания; неспособность понять суть программы исследования. Исследование получило одобрение локального Этического комитета.

Общая длительность наблюдения составила 70 дней. Включенные в исследование пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, характеру и тяжести сердечно-сосудистой патологии, частоте встречаемости сахарного диабета (СД) 2-го типа. Значимых различий в структуре и частоте назначения лекарственных препаратов между группами не было. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

В ходе исследования проводилось динамическое наблюдение за пациентами: физикальное обследование, регистрация ЭКГ, лабораторные исследования (клинический анализ крови, определение в крови содержания общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, креатинина, аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) трансаминаз, щелочной фосфатазы, глюкозы крови натощак) (биохимический анализатор LEASYS-2, «AMS», Италия). Определялся уровень эндотелина-1 в сыворотке крови (Quantikine ELISA Endothelin-1 Immunoassay, «R&D Systems», США) и оксида азота в сыворотке и плазме крови (нитраты и нитриты) путем иммуоферментного анализа («Total Nitric Oxide Assay Kit», США).

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Baseline characteristics of patients included in the study

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, годы, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	61,8 [54; 67]	60,8 [55; 66]
Мужчины/женщины, абс.	28/32	30/30
Рост, см, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	164,9 [155; 176]	167,5 [157; 180]
Масса тела, кг, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	80,9 [65; 96]	81,1 [65; 98]
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	29,7 [23,9; 32,9]	29,9 [23,8; 33,2]
АГ, %	90	90
ОНМК в анамнезе, %	5	6,7
ИБС, %	100	100
ИМ в анамнезе, %	41,7	43,3
ФВ, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	48,8 [46; 51]	48,9 [46; 51]
СД 2-го типа, %	63,3	61,7
САД, мм рт.ст., Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	126,8 [105; 150]	127,3 [105; 150]
ДАД, мм рт.ст., Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	76 [66; 91]	78,9 [70; 92]
ЧСС, в 1 мин, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	70,1 [59; 89]	70,3 [59; 89]
ИАПФ, абс. (%)	48 (80)	46 (70)
АРА II, абс. (%)	12 (20)	14 (30)
β-АБ, абс. (%)	60 (100)	60 (100)
АК, абс. (%)	38 (63,3)	32 (53,3)
АМКР, абс. (%)	12 (20)	10 (16,7)
Диуретики, абс. (%)	32 (53,3)	29 (48,3)
Ацетилсалициловая кислота, абс. (%)	32 (53,3)	28 (46,7)
Клопидогрел, абс. (%)	12 (20)	11 (18,3)
Статины, абс. (%)	54 (90)	56 (93,3)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ФВ — фракция выброса; ИМ — инфаркт миокарда; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина II, β-АБ — бета-адреноблокаторы; АК — антагонисты кальция; АМКР — антагонисты минералкортикоидных рецепторов. *Note.* BMI — body mass index; ОНМК — acute stroke; ФВ — ejection fraction; ИМ — myocardial infarction; САД — systolic blood pressure; ДАД — diastolic blood pressure; ЧСС — heart rate; АПФ inhibitors — angiotensin-converting enzyme inhibitors; АРА II — angiotensin II receptor antagonists, β-АБ — beta-blockers; АК — calcium antagonists; АМКР — mineralocorticoid receptor antagonists.

Статистическую обработку результатов проводили параметрическими и непараметрическими методами с помощью пакета программ Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», США). Статистически значимым считали различие в показателях групп $>95\%$ ($p<0,05$).

Результаты

В 1-й группе АС был диагностирован у 52 (86,6%) пациентов, во 2-й — у 51 (85%). В структуре жалоб у обследованных пациентов преобладали повышенная утомляемость (100%), чувство постоянной усталости (100%), общая слабость (100%), у большинства отмечалось снижение работо-

Таблица 2. Динамика показателей опросника MFI-20 у пациентов, включенных в исследование, баллы, $M \pm m$ Table 2. Dynamics of the Mean score on the scales of the MFI-20 questionnaire in patients included in the study, points, $M \pm m$

Параметр	1-я группа			2-я группа		
	исходно	через 70 дней	Δ , %	исходно	через 70 дней	Δ , %
Суммарный балл	60,3±0,8	49,5±0,4*	-17,9	60,4±0,9	55,1±0,3	-8,8
Общая астения	12,5±0,6	10,5±0,9*	-16,0	12,4±0,7	11,4±0,4	-8,8
Физическая астения	13,1±0,5	10,2±0,4*	-22,1	13,3±0,4	12,3±0,5	-7,5
Пониженная активность	11,7±0,4	9,9±0,6	-15,4	11,3±0,52	10,2±0,5	-9,7
Снижение мотивации	11,1±0,2	10,4±0,5	-6,3	11,3±0,2	10,9±0,4	-3,5
Психическая астения	11,3±0,9	9,1±0,9*	-19,5	11,2±0,3	10,9±0,3	-2,7

Примечание. Δ — разница между показателями до начала лечения и после его окончания; * — различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Note. Δ — the difference between the indicators before the start of treatment and after its completion; * — significance of differences between groups at $p < 0,05$.

тоспособности (81,7%) и концентрации внимания (71,7%), ухудшение памяти (53,3%), трудности в усвоении новой информации (40,0%). Более чем у 1/2 пациентов был нарушен сон (70%), снижены настроение (74,6%) и самооценка (48,3%). До начала лечения, по данным оценки шкал MFI-20, VAS-A, у пациентов, включенных в исследование, преобладали астенические нарушения легкой и средней степени тяжести. Суммарные значения при обследовании при помощи опросника MFI-20 в 1-й группе составили 60,3±0,8 балла, во 2-й — 60,4±0,9 балла ($p > 0,05$). Наиболее часто у обследованных пациентов были представлены общая и физическая астения (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют, что значения суммарного балла по шкале MFI-20 и показатели по 5 ее субшкалам в ходе 70-дневной терапии в обеих группах снижались по сравнению с исходными значениями. Однако в 1-й группе снижение суммарного балла было более выражено и имело статистически значимый характер по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$).

Оценка структуры АС в 1-й группе к 70-му дню терапии свидетельствовала о достоверном уменьшении проявлений общей астении, повышении физической активности, уменьшении проявлений психической астении. Разница между группами носила статистически значимый характер. Самооценка динамики состояния по шкале MFI-20 показала, что доля больных с клинически выраженными признаками астении (>60 баллов) достоверно уменьшилась на фоне терапии. Во 2-й группе пациентов значимого улучшения не отмечено.

В 1-й группе к окончанию периода наблюдения установлена корреляционная связь между выраженностью АС (по шкале MFI-20) и дисфункцией эндотелия ($r = -0,42$; $p < 0,05$ и $r = 0,28$; $p < 0,05$ для эндотелина-1 и оксида азота соответственно). Интерес представляет и тот факт, что в 1-й группе снижение выраженности астенических проявлений коррелировало с улучшением когнитивных функций по данным оценки по Краткой шкале оценки когнитивных функций (MMSE), результаты оценки влияния сочетанной терапии ЛК и АЛК у этой категории пациентов были представлены ранее [11]: средними показателями по шкалам общей астении ($r = -0,8$; $p < 0,05$), пониженной активности ($r = -0,82$; $p < 0,05$) и психической астении ($r = -0,86$; $p < 0,05$).

Оценка по шкале VAS-A продемонстрировала сходные результаты по субшкалам «физическая астения» и «психическая астения». У больных 1-й группы показатель психиче-

ской астении составил 6,1 [5; 7] балла, 2-й — 6,4 [5; 8] балла. По окончании наблюдения в 1-й группе отмечено увеличение этого показателя до 8,4 [5; 10] балла ($p < 0,05$). Во 2-й группе статистически значимых изменений не наблюдалось (7,1 [5; 9] балла).

Значения по субшкале «физическая астения» VAS-A исходно в 1-й группе составили 5,5 [5; 7] балла, во 2-й — 5,2 [5; 7] балла. В 1-й группе пациентов на 70-й день терапии средние значения по этой субшкале составили 8,4 [7; 9] балла ($p < 0,05$), во 2-й — 7,1 [7; 8] балла ($p > 0,05$). Разница между группами статистически значима ($p < 0,05$).

Обсуждение

Полученные данные о снижении выраженности АС можно объяснить, с одной стороны, улучшением энергетических процессов в РАС с последующим увеличением синтеза АТФ, с другой — улучшением кровоснабжения головного мозга. Препараты, улучшающие метаболизм и энергообеспечение тканей, уменьшающие их гипоксию, широко используются в клинической практике, что связано с пониманием доминирующей роли митохондрий и их возможности в обеспечении всех клеток энергией. Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют, что ЛК и АЛК являются органопротективными препаратами, они оказывают нейро- и кардиопротективный эффекты [13–24], уменьшают выраженность проявлений синдрома хронической усталости при различных патологических состояниях [25, 26]. Анализ антиастенического действия последовательной терапии ЛК и АЛК продемонстрировал положительное влияние терапии по всем шкалам астении, но наиболее выраженное в отношении ее психических проявлений, а также физической астении, что косвенно может указывать на энергозависимый положительный эффект препаратов.

АЛК поставляет активированный ацетат непосредственно в матрикс митохондрии для образования ацетил-СоА, участвующего в цикле трикарбоновых кислот, являясь субстратом для энергозависимых обменных процессов. АЛК является донором ацетильных групп и увеличивает внутриклеточный уровень карнитина. Подобно ЛК, АЛК участвует в контроле соотношения митохондриального ацетил-СоА/СоА и пероксисомального окисления жирных кислот [27]. Экспериментальные исследования показали, что АЛК быстро проникает в мозг [28] и метаболизируется

с образованием свободного карнитина и ацетил-СоА [29, 30], обеспечивая как карнитин для транспорта жирных кислот через мембраны митохондрий, так и ацетил-СоА, который может участвовать в процессах метаболизма липидов, нейротрансмиттеров (глутамат, гамма-аминомасляная кислота) или цикла трикарбоновых кислот для производства энергии [29–31]. В мозге АЛК поступает путем активного транспорта, опосредованного высокоаффинными органическими катионными/карнитиновыми транспортерами (ОСТН2/ОСТН3), присутствующими в гематоэнцефалическом барьере, нейронах и астроцитах [32]. Кроме того, АЛК обладает рядом свойств, которые могут опосредовать нейропротективное действие, включая синтез ацетилхолина [33]. АЛК способен модулировать не только холинергическую, но и дофаминергическую нейротрансмиссию [34]. Он усиливает действие серотонина, а также защищает клетки мозга от нейротоксического эффекта амиака и глутамата [35].

Одним из важных эффектов ЛК и АЛК может быть возможность коррекции дисфункции эндотелия, являющейся ключевым звеном развития многих заболеваний [11]. Установленное в ходе исследования наличие корреляционной

связи между снижением выраженности АС и уровнями эндотелина-1 и оксида азота в сыворотки крови может свидетельствовать о том, что купирование психологической и физической составляющих АС опосредовано противоишемическим эффектом последовательной терапии ЛК и АЛК. При этом противоишемический эффект ЛК не связан с изменением артериального давления и ЧСС, а обусловлен, по-видимому, лишь улучшением метаболизма клетки и сохранением запасов АТФ в период ишемии [36, 37].

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о дополнительных возможностях воздействия последовательной терапии L-карнитином (Элькар раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл, компания ПИК-ФАРМА) и ацетил-L-карнитином (Карнитин, компания ПИК-ФАРМА) на выраженность симптомов астенического синдрома, а отмеченные эндотелиотропные свойства позволяют рекомендовать его в составе комплексной персонифицированной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. МКБ-10/ICD-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. Всемирная организация здравоохранения. СПб. 1994. ICD-10/ICD-10. International Classification of Diseases (10th revision). Classification of Mental and behavioral disorders. Clinical descriptions and guidelines for diagnosis. World Health Organization. SPb. 1994. (In Russ.).
2. Williams JE, Mosley TH Jr, KopWJ, et al. Vital exhaustion as a risk factor for adverse cardiac events (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol.* 2010;105(12):1661-1665. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.01.340>
3. Eckhardt AL, Devon HA, Piano MR, et al. Fatigue in the presence of coronary heart disease. *Nurs Res.* 2014;63(2):83-93. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000019>
4. Вознесенская Т.Г., Фокина М.Н., Яхно Н.Н. Лечение астенических расстройств у пациентов с психовегетативным синдромом (результаты многоцентрового исследования эффективности и переносимости ладастена). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010;5:17-25. Voznesenskaia TG, Fokina NM, Iakhno NN. Treatment of asthenic disorders in patients with psychoautonomic syndrome: results of a multicenter study on efficacy and safety of ladasten. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2010;5:17-25. (In Russ.).
5. Guthrie E. Medically unexplained symptoms in primary care. *Advances In Psychiatric TreatMent.* 2008;14(7):432-440. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.106.003335>
6. Nelesen R, Dar Y, Thomas K, Dimsdale JE. The relationship between fatigue and cardiac functioning. *Arch Intern Med.* 2008;168(9):943-949. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.9.943>
7. Mangold SA, M Das J. *Neuroanatomy, Reticular Formation.* [Updated 2020 Aug 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556102>
8. Соколова Л.П., Старых Е.В. Астенический синдром в общетерапевтической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(4):44-51. Sokolova LP, Starykh EV. Asthenic syndrome in general therapeutic practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2022;122(4):44-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212204144>
9. Kuratsune H, Yamaguti K, Takahashi M, et al. Acylcarnitine deficiency in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis.* 1994;18(1):62-67. https://doi.org/10.1093/clinids/18.suppleMent_1.s62
10. Reuter SE, Evans AM. Long-chain acylcarnitine deficiency in CFS. Potential involvement of altered carnitin. *J Int Med.* 2011;270(1):76-84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02341.x>
11. Стаценко М.Е., Туркина С.В. Возможности последовательной терапии левокарнитином и ацетилкарнитином в коррекции когнитивного дефицита у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(5):45-51. Statsenko ME, Turkina SV. Possibilities of sequential levocarnitin and acetylcarnitin treatment in correcting cognitive deficiency in patients with cardiovascular diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2021;121(5):45-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105145>
12. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI): psychometric qualities of instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995;39(3):315-325. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-0](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-0)
13. Alves E, Binienda Z, Carvalho F, et al. Acetyl-L-carnitine provides effective in vivo neuroprotection over 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-induced mitochondrial neurotoxicity in the adolescent rat brain. *Neuroscience.* 2009;158:514-523. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.10.041>
14. Jones LL, McDonald DA, Borum PR. Acylcarnitines: role in brain. *Prog Lipid Res.* 2010;49(7):61-75. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2009.08.004>
15. Zanelli SA, Solenski NJ, Rosenthal RE, Fiskum G. Mechanisms of ischemic neuroprotection by acetyl-L-carnitine. *Ann NY Acad Sci.* 2005;1053:153-161.
16. Patel SP, Sullivan PG, Lyttle TS, et al. Acetyl-L-carnitine treatment following spinal cord injury improves mitochondrial function correlated with remarkable tissue sparing and functional recovery. *Neuroscience.* 2012;210(7):296-307. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.006>
17. Zhang R, Zhang H, Zhang Z, et al. Neuroprotective effects of pre-treatment with L-carnitine and acetyl-L-carnitine on ischemic injury in vivo and in vitro. *Int J Mol Sci.* 2012;13:2078-2090. <https://doi.org/10.3390/ijms13022078>
18. Xu Y, Jiang W, Chen G, et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and Meta-analysis. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(2):333-338. <https://doi.org/10.17219/acem/61609>
19. Zhao M, Jiang Q, Wang W, et al. The Roles of Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide in Perfluorooctanoic Acid-Induced Developmental Cardiotoxicity and L-Carnitine Mediated Protection. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1229. <https://doi.org/10.3390/ijms18061229>

20. Mohammadi M, Hajhossein TA, Alidoosti M. Preventive effect of l-carnitine and its derivatives on endothelial dysfunction and platelet aggregation. *Clin Nutr ESPEN*. 2016;15(5):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.06.009>
21. Fan Z, Han Y, Ye Y, et al. L-Carnitine preserves cardiac function by activating p38 MAPK/Nrf2 signalling in hearts exposed to irradiation. *Eur J Pharmacol*. 2017;804(6):7-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.04.003>
22. Wang S, Xu J, Zheng J, et al. Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Acetyl-L-Carnitine on Atherosclerotic Rats. *Med Sci Monit*. 2020;26:e920250. <https://doi.org/10.12659/MSM.920250>
23. da Silva Guimarães S, de Souza Cruz W, da Silva L, et al. Effect of L-Carnitine Supplementation on Reverse Remodeling in Patients with Ischemic Heart Disease Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(2):106-110. <https://doi.org/10.1159/000465531>
24. Li M, Xue L, Sun H, Xu S. Myocardial Protective Effects of L-Carnitine on Ischemia-Reperfusion Injury in Patients With Rheumatic Valvular Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(6):1485-1493. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.06.006>
25. Graziano F, Bissonni R, Catalano V, et al. Potential role of levocarnitine supplementation for the treatment of chemotherapy-induced fatigue in non-anemic cancer patients. *Br J Cancer*. 2002;86(5):1854-1857. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600413>
26. 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(1-2):103-108. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2003.11.005>
27. Traina G, Federighi G, Macchi M, et al. Modulation of myelin basic protein gene expression by acetyl-L-carnitine. *Mol Neurobiol*. 2011;44(3):1-6. <https://doi.org/10.1007/s12035-011-8189-x>
28. Kuratsune H, Watanabe Y, Yamaguti K, et al. High uptake of [2-11C]acetyl-L-carnitine into the brain: a PET study. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;231(7):488-493. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.5919>
29. Baloni P, Nho K, Arnold M, et al. Investigating the importance of acylcarnitines in Alzheimer's disease. *Alzheimer's DeMent*. 2021;17(7):e056647.
30. Scafidi S, Fiskum G, Lindauer SL, et al. Metabolism of acetyl-L-carnitine for energy and neurotransmitter synthesis in the immature rat brain. *J Neurochem*. 2010;114:820-831. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06807.x>
31. Aureli T, Puccetti C, Di Cocco ME, et al. Entry of [(1,2-13C2)acetyl]-L-carnitine in liver tricarboxylic acid cycle and lipogenesis: a study by 13C NMR spectroscopy in conscious, freely moving rats. *Eur J Biochem*. 1999;263:287-293. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.1999.00524.x>
32. Januszewicz E, Pajak B, Gajkowska B, et al. Organic cation/carnitine transporter OCTN3 is present in astrocytes and is upregulated by peroxisome proliferators-activator receptor agonist. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41:2599-2609. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.08.020>
33. Ferreira GC, McKenna MC. L-Carnitine and Acetyl-L-carnitine Roles and Neuroprotection in Developing Brain. *Neurochem Res*. 2017;42(6):1661-1675. <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2288-7>
34. Chiechio S, Canonico PL, Grilli M. L-Acetylcarnitine: A Mechanistically Distinctive and Potentially Rapid-Acting Antidepressant Drug. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(1):11. <https://doi.org/10.3390/ijms19010011>
35. Malaguarna M, Bella R, Vacante M, Iordano M, et al. Acetyl-L-carnitine reduces depression and improves quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:750-759. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0238-6>
36. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Медицинский совет*. 2016;4(10):104-110. Astashkin EI, Glezer MG. Effect of L-carnitine on oxidative stress at cardiovascular diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;4(10):104-110. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-104-110>
37. 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.).

Поступила 27.10.2022

Received 27.10.2022

Принята к печати 21.11.2022

Accepted 21.11.2022