

В.М. Кузин, Т.И. Колесникова

## ЛЕЧЕНИЕ АПЛЕГИНОМ (КАРНИТИН ХЛОРИДОМ) ГИПОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

**Р е ф е р а т.** Представлены результаты лечения аплегином (карнитин хлоридом) 82 больных с тяжелым ишемическим инсультом и 7 — с длительной комой гипоксического, токсического и травматического генеза. Наблюдались значительное ускорение и более полное восстановление неврологических функций, чем в контроле, при назначении аплегина, которое во многом зависело от времени начала лечения и было тем полнее, чем быстрее от начала заболевания начиналось введение аплегина. Механизм действия аплегина объясняется свойством карнитина активизировать обмен жирных кислот, восполнять дефицит энергии при гипоксии, усиливать репаративные процессы в нервной ткани и предохранять мозг от токсического влияния продуктов распада и нейротоксинов.

В.М. Кузин, Т.И. Колесникова

### БАШ МИЕНЕН ГИПОКСИК ЗАРАРЛАНУЫН АПЛЕГИН (КАРНИТИН ХЛОРИД) БЕЛЭН ДЭВАЛАУ

Авыр ишемик инсультлы 82, гипоксик, токсик һәм травматик чыгышлы озақка сузылган хуштан язулы 7 авыруны аплегин (карнитин хлориды) белэн дэвалауның нәтижеләре китерелә. Аплегин белэн дэвалау чирисен башлангыч чорында ук башланганда неврологик функцияләренә күпкә тизрәк һәм тулырак торгызылуы күзәтелә. Аплегин тәэсиренә механизмы карнитинның майлы кислоталар алмашын активлаштыру, гипоксия вакытында энергия кытлыгын тутыру, нерв тукымаларында репаратив процессларны көчәйтү һәм баш миен нейротоксиннарның, таркалу продуктларының агулау тәэсиреннән саклаулары белән аңлатыла.

V.M. Kuzin, T.I. Kolesnikova

### APLEGIN (CARNITINE-CHLORIDE) TREATMENT OF BRAIN HYPOXICAL LESIONS

Therapeutic results are given of aplegin (carnitine-chloride) treatment of 82 patients with critical ischemic insult and of 7 patients with prolonged coma of hypoxic, toxic and traumatic genesis. Significant acceleration and more complete restoration of neurologic functions were observed in comparison with the control group when aplegin was administered; the latter much depended on the time of beginning of treatment and was more complete, as more quick was aplegin injection, beginning from the disease onset. Aplegin action mechanism is explained by the carnitine property to activate fat acids metabolism, to restore energy deficit in hypoxia, to increase reparative processes in nervous tissue and prevent brain from toxic influence of decay products and neurotoxins.

Согласно современным научным представлениям, основным патогенетическим фактором при ишемии и гипоксии мозга является быстро прогрессирующий энергетический голод. В связи с дефицитом энергии в очаге поражения возникает "патологический метаболический каскад",

приводящий к деструкции нервной ткани и к формированию инфаркта мозга. Поэтому разработка альтернативных путей энергетического обеспечения мозга при гипоксии, активность которых зависела бы не столько от напряжения кислорода в крови, сколько от наличия и количества кофакторов, необходимых для протекания метаболического процесса, является весьма актуальной задачей.

Наши исследования основаны на гипотезе существования в митохондриях двух пулов ацетил-КоА — гликолитического и жирнокислотного [1]. Гликолитический пул основан на окислительном декарбоксилировании пирувата до ацетил КоА (аэробный гликолиз) и жестко связан с уровнем кислорода в тканях. При недостатке кислорода окисление пирувата прекращается, он преобразуется в лактат (анаэробный гликолиз) с известным цитотоксическим действием на мозг. Особенности жирнокислотного пула ацетил-КоА состоит в том, что его активность зависит не от напряжения кислорода в крови, а от наличия и количества карнитина, осуществляющего транспорт жирных кислот в митохондрии. Оба энергетических пула тесно связаны между собой на конкурентной основе, причем ведущим является жирнокислотный пул, поскольку он более предпочтителен для митохондрий, чем пируват. Увеличение поступления и потребления жирных кислот под действием карнитина сопровождается конкурентным торможением гликолитического пула независимо от содержания кислорода в тканях. При уменьшении количества жирных кислот и карнитина происходит обратный процесс — параллельная активация гликолиза и торможение жирнокислотного пула. В структурах мозга имеются небольшие запасы карнитина, однако при гипоксии они быстро истощаются. Уже через 15 минут острой гипоксии его уровень снижается на 50 %, что свидетельствует об активном потреблении карнитина [2]. Вместе с тем поступление карнитина из крови затруднено, так как его содержание там намного меньше, чем в мозговой ткани. Именно из-за дефицита карнитина в мозгу, несмотря на большой выброс жирных кислот при гипоксии, этот резервный энергетический механизм не может функционировать длительное время. Восполнение запасов карнитина в нервной ткани путем введения его в организм в больших дозах и было положено нами в

1986 г. в основу принципа метаболической терапии ишемических повреждений мозга аплегином (патент Российской Федерации № 1405143).

Аплегин (регистрационный № 93/59/7) представляет собой стерильный 10%-й раствор карнитина хлорида. Лечение аплегином было проведено 82 больным (основная группа) с тяжелыми формами ишемического инсульта полушарной локализации (у 6 – в сочетании со стволовой). В зависимости от срока начала лечения аплегином основная группа была разделена на 2 подгруппы. Больных 1-й подгруппы (64 чел.) лечили в остром периоде инсульта, 2-й (18) – в восстановительном. Контрольная группа состояла из 16 больных с ишемическим полушарным инсультом, которые по возрасту, полу, этиологии и тяжести заболевания были сопоставимы с основной группой. Все больные основной и контрольной групп получали общепринятую терапию: вазоактивную, дегидратирующую, метаболическую, антиагреганты, сердечные гликозиды, блокаторы кальция, антиоксиданты, ноотропные препараты. На этом фоне больных основной группы лечили аплегином.

В остром периоде инсульта аплегин вводили внутривенно, капельно в дозе от 10 до 15 мг на 1 кг массы тела больного в течение 7–10 дней (курс лечения – 5 г карнитина), в восстановительном – в дозе от 7 до 10 мг/кг в течение 3–5 дней (курс – до 2,5 г карнитина). В качестве растворителя использовали изотонический раствор хлорида натрия. У каждого больного высчитывали сумму баллов в динамике, характеризующую степень неврологического дефицита. У больных 1-й подгруппы степень исходного неврологического дефицита составляла в среднем 23,0 балла, 2-й – 18,6 балла, контрольной группы – 20,1 балла. Наряду с этим использовался комплекс биохимических и электрофизиологических методов исследования.

Больные основной группы были в возрасте от 34 до 78 лет (в среднем 64 года). Мужчин было 69, женщин – 13. Причиной инсульта у 76 из них был атеросклероз (у 31 он сочетался с артериальной гипертензией), у 5 – ревматизм, у одного – врожденный порок сердца. У 15 пациентов инсульт был повторным. Очаг локализовался в левом полушарии у 65 больных, в правом – у 17. У 61 больного можно было предположить развитие инсульта по механизму сосудистой мозговой недостаточности, у 21 имелись симптомы тромбоэмболии.

При поступлении состояние у 55 пациентов было расценено как тяжелое, у 27 – средней тяжести. Нарушения сознания различной степени имели место у 63 больных. Синдром вторичного поражения ствола мозга определялся у 36 пациентов, первичного – у 6. Грубые двигательные нарушения были у всех больных, в том чис-

ле гемиплегия – у 34, паралич с плегией одной конечности – у 38, гемипарез – у 10. Летальный исход наступил у 5 больных: у одного – вследствие двусторонней пневмонии, у 2 – тромбоэмболии легочной артерии, у одного – сепсиса, у одного – кровоизлияния в очаг размягчения.

В остром периоде инсульта в результате применения аплегина четкий клинический эффект был выявлен на 1–3-е сутки лечения. Это выразилось в его “пробуждающем” действии (восстановлении или прояснении сознания), улучшении двигательных функций (повышении мышечного тонуса, появлении или нарастании объема движений в парализованных конечностях). Процесс восстановления неврологических функций у больных основной группы намного опережал аналогичные показатели в контроле (даны в скобках). Так, у больных 1-й подгруппы движения появились на 4-е сутки (21-е), они стали самостоятельно сидеть – на 8-е (35-е), самостоятельно стоять – на 13-е (38-е), ходить с посторонней помощью – на 19-е (49-е) сутки. Высшие корковые функции стали восстанавливаться на 4-й (21-й) день заболевания. Продолжительность койко-дней у больных 1-й подгруппы составляла 56,8 (в контроле – 77,4, при остаточном неврологическом дефиците – до 9,1 и 12,9 балла соответственно).

В восстановительном периоде заболевания появление или нарастание объема движений в конечностях наблюдалось на 2-е сутки после назначения аплегина, возможность самостоятельно сидеть – на 6-е, самостоятельно стоять – на 8-е, ходить с посторонней помощью – на 11-е, улучшение высших психических функций – на 2-е сутки после назначения препарата. Продолжительность койко-дней у этих больных равнялась 58,7 при остаточном неврологическом дефиците до 8,7 балла. Регресс неврологических нарушений к моменту выписки у больных 1-й подгруппы составлял 13,9 балла, 2-й – 9,9 балла, контрольной группы – 7,2 балла.

Таким образом, эффективность лечения аплегином зависела от срока назначения препарата: чем раньше от начала заболевания применялся аплегин, тем быстрее и в более полном объеме происходило восстановление неврологических функций. По нашим наблюдениям, при лечении больных с неосложненным инсультом с 1-го дня заболевания регресс неврологического дефицита составлял не менее 90%, со 2–3-го дня – до 75%, а в более поздние сроки – около 56% от исходного состояния.

При лабораторном исследовании у больных основной группы отмечалась более отчетливая и быстрая по сравнению с контролем тенденция к нормализации газового состава капиллярной и венозной крови в виде увеличения потребления кислорода тканями, снижения оксигенации венозной крови и повышения в ней парциального

давления углекислоты. Это сочеталось со значительным (более чем на 60%) и более быстрым снижением уровня свободных жирных кислот в крови. Снижение на 36% уровня лактата в крови указывало на угнетение карнитином анаэробного гликолиза.

При электрофизиологическом исследовании установлено положительное влияние аплегина на кортикальные интернейроны, проведение по пирамидному пути и функциональное состояние срединно-стволовых образований. Наблюдалось более значительное, чем при лечении другими метаболическими препаратами (церебролизин, амиридин, пикамилон, сермион), улучшение показателей вызванного кожного симпатического потенциала, что свидетельствовало об улучшении состояния постганглионарных симпатических волокон и центральной вегетативной регуляции. Препарат оказывал широкий положительный спектр действия на функциональное состояние различных отделов мозга, в том числе лабильных вегетативных структур, что, по-видимому, обусловлено его разносторонним нормализующим влиянием на энергетический метаболизм, способностью усиливать репаративные процессы, стимулировать функционально неактивные нейроны [3]. Показатели электрической активности мозга не всегда коррелировали с положительной динамикой клинической картины заболевания.

Катамнестическое (до 10 лет) наблюдение за 22 больными, леченными аплегином, показало, что у всех пациентов произошло существенное восстановление неврологических функций, позволяющее им полностью обслуживать себя и быть социально адаптированными.

Помимо больных с ишемическим инсультом мы наблюдали 7 человек в коматозном состоянии I-II стадии, развившемся после остановки сердца (у 5), отравления окисью углерода (у 1), тяжелой черепно-мозговой травмы (у 1). Лечение аплегином было начато на 3—45-е сутки с момента утраты сознания. Клинически во всех случаях наблюдалось восстановление сознания с прохождением промежуточных стадий, появление самостоятельного дыхания несколько позже глотания. Через 3—6 месяцев 2 пациента были практически здоровы, остальные 5 человек могли полностью себя обслуживать.

Наши исследования [4] дают основание считать, что аплегин является эффективным средством метаболической защиты мозга при повреждениях различного генеза (гипоксических, токсических, травматических и др.). Он восполняет энергетические потребности мозга при гипоксии, тормозит "патологический метаболический каскад", нормализует ионный, нейротрансмиттерный, липидный и белковый обмены, угнетает гликолиз и образование лактата. Карнитин стимулирует синтез жирных кислот, фосфолипидов, сфингмиелинов, стимулирует репаративные процессы в очаге поражения, препятствует формированию и увеличению зоны инфаркта. Кроме того, аплегин увеличивает продукцию углекислоты, восполняет щелочной резерв крови, способствует восстановлению ауторегуляции церебральной гемодинамики, ингибирует синтез проагрегантных простагландинов из арахидоновой кислоты. Наряду с этим карнитин оказывает холиномиметическое действие на нервную систему, выполняя роль холинергического нейротрансмиттера.

Мы считаем перспективным применение аплегина при гипоксии плода и новорожденных для стимуляции роста и развития головного мозга [5]. Имеются сведения о положительном влиянии карнитина при сосудистой деменции [6]. Обнадеживают пока еще единичные наблюдения за эффектом аплегина при демиелинизирующих заболеваниях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Е.Д. // Успехи совр. биол. — 1972. — Т.4. — Вып. 2. — С. 198—212.
2. Frenkel R.A., et al. Carnitine, biosynthesis, metabolism and functions, 1980.
3. Гехт А.Б.: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук — М., 1993.
4. Кузин В.М.: Дисс. докт. мед. наук — М., 1989.
5. Яковлева Т.В., Назаревская Г.Д., Саврова О.Б. и др. // Вопросы питания. — 1982. — № 4. — С. 49—52.
6. Capodaglio L., Tomassini M. // G. neuropsicofarmacol. — 1989. — Vol. 11. — P. 43—45.

Поступила 06.04.98.

