



НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ



Оценка безопасности
и эффективности препарата
«Элькар» (левокарнитин)
у пациентов в остром
периоде ишемического
инсульта в каротидной
системе

М.К. Бодыхов, Л.В. Стаховская,
К.А. Салимов, И Сун Чер

Оценка безопасности и эффективности препарата «Элькар» (левокарнитин) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе

М.К. Бодыхов^{1,2}, Л.В. Стаховская^{1,2}, К.А. Салимов¹, И Сун Чер¹

¹РГМУ

²НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Введение

Инсульт – заболевание, имеющее огромную социальную и экономическую значимость. Сосудистые заболевания мозга занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и в общей смертности населения (23,4%), а также являются лидирующей причиной инвалидизации населения [2]. В связи с этим проблема эффективной и безопасной терапии инсульта является одной из наиболее актуальных в современной неврологии.

Одним из наиболее сложных и многофакторных направлений в лечении инсульта в остром периоде является нейропротекция. Препарат «Элькар» (левокарнитин) является одним из препаратов, способных замедлить, а возможно, и предотвратить процесс дегенерации мозга при инсульте.

Наиболее значимыми относительно терапии острого инсульта являются способность левокарнитина и его производных препятствовать развитию апоптоза [6], а также их антиоксидантная активность [1]. Также была выявлена способность производных левокарнитина уменьшать уровень лактата в очаге ишемии, вероятнее всего, посредством активации цикла трикарбоновых кислот и ингибирования анаэробного гликолиза [4,7].

Таким образом, левокарнитин обладает экспериментально доказанными и физиологически обоснованными нейропротективными свойствами, что и определило возможность его применения в неврологической практике.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности применения препарата «Элькар» (левокарнитин) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидном бассейне.

Дизайн исследования: открытое параллельное проспективное сравнительное контролируемое рандомизированное исследование.

В качестве контроля использовалась группа пациентов, получавших стандартизированную базисную терапию инсульта. Разделение пациентов на группы проводилось методом простой рандомизации.

Материалы и методы

Обследовано 48 больных с инсультом. Из них 8 пациентов были досрочно исключены из исследования после проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в связи с локализацией ишемического очага в вертебро-базиллярной артериальной системе (5 человек), и наличием геморрагического инсульта (3 человека).

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 45 лет включительно, первые 24 часа от начала развития инсульта, ишемический инсульт в каротидной системе, не более 2 баллов по модифицированной шкале Ренкина до начала развития нынешнего инсульта (анамнестически), ясное сознание или оглушение (по классификации А.Н. Коновалова и соавт.).

Пациенты были разделены на 3 группы:

- группа контроля – 10 человек,
- группа 1 – 15 пациентов, получавших Элькар в дозе 1 г/сут,
- группа 2 – 15 пациентов, получавших Элькар в дозе 3 г/сут.

Пациентам 1 группы в течение 10 дней Элькар вводился внутривенно 2 раза в сутки в дозе 500 мг (5 мл 10% раствора). Затем в течение 10 дней больные принимали Элькар перорально по 1 чайной ложке 20%-го раствора 2 раза в сутки.

Пациенты 2 группы в течение 10 дней получали Элькар внутривенно 2 раза в сутки в дозе 1500 мг (15 мл 10% раствора), в течение последующих 10 дней принимали Элькар перорально по 2 чайные ложки 20%-го раствора 2 раза в сутки.

Оценивалась тяжесть инсульта по шкале NIHSS (шкала оценки тяжести инсульта Национального института здоровья США) в 1, 3, 7, 14 и 21-е сутки заболевания, а также индекс Бартелл (индекс повседневной активности пациента) на 21-е сутки.

Всем пациентам в течение первых двух суток проводилась МРТ головного мозга для подтверждения диагноза ишемического инсульта в каротидном бассейне. Всем больным проводилась ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы и шеи (УЗДГ

МАГ) и ЭКГ – с целью установления патогенетического типа инсульта согласно критериям TOAST [3].

Все пациенты получали максимально унифицированную терапию в соответствии с рекомендациями Европейской организации по проблемам инсульта [5].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы SPSS 8.

Результаты

Средний возраст пациентов в группе контроля составил 66 ($\pm 13,2$), в группе 1 – 70 ($\pm 13,8$), в группе 2 – 75 ($\pm 7,9$) лет.

В группу контроля вошли 8 мужчин (80%) и 2 женщины (20%), в группу 1 – 3 мужчин (20%) и 12 женщин (80%), в группу 2 – 7 мужчин (47%) и 8 женщин (53%).

В группе контроля атеротромботический (АТ) вариант ишемического инсульта по TOAST имел место у 7 пациентов (70%), кардиоэмболический (КЭ) вариант – у 3 пациентов (30%). В группе 1 число пациентов с АТ вариантом составило 8 (53%), с КЭ – 6 человек (40%), еще у одного больного диагностирован ишемический инсульт неизвестной этиологии (НЭ) (7%). В группе 2 количество пациентов с АТ вариантом составило 8 человек (53%), с КЭ – 4 (26%), у 3 пациентов диагностирован ишемический инсульт НЭ (21%).

Статистически значимых различий по значениям АД, ЧСС, ЧД, SpO₂, температуре тела, у пациентов группы контроля и групп, получавших терапию Элькаром, не получено на протяжении всего периода наблюдения (1–21–е сутки заболевания).

Результаты оценки тяжести инсульта (по NIHSS) и

степени функционального восстановления (индекс Бартелл) у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1.

Все полученные выборки подчинялись закону нормального распределения (модифицированная статистика Колмогорова–Смирнова для всех выборок была меньше 0,895).

В результате анализа основных характеристик групп исследования выявилась тенденция к включению в группу с большей суточной дозой Элькара более возрастных пациентов ($p=0,02$), однако достоверных различий в исходной тяжести инсульта, оцененной с помощью NIHSS в 1–е сутки заболевания, между этими группами выявлено не было. Также не было достоверных различий по исходной тяжести инсульта между группой контроля и группами, получавшими Элькар.

Выявлены статистически достоверные различия в выраженности регресса неврологического дефекта у пациентов группы контроля и больных, получавших Элькар. У пациентов 1 группы – начиная с 7–х суток (на 7–е сутки – $p=0,03$, на 14–е сутки – $p=0,02$, на 21–е сутки – $p<0,01$), группы 2 – с 14 суток (на 14–е сутки – $p=0,05$, на 21–е сутки – $p=0,02$) (рис. 1). Между группами, получавшими различные суточные дозы Элькара, достоверных различий в динамике тяжести инсульта не выявлено.

Также необходимо отметить, что у пациентов группы контроля разница между оценкой по шкале NIHSS в 1–е и 21–е сутки (точки начала и завершения исследования у каждого пациента) была недостоверна ($p=0,29$) и составляла 1,1 ($\pm 3,2$) балла, тогда как в группах 1 и 2 данные различия были достоверны ($p=0,005$ и $p<0,0001$

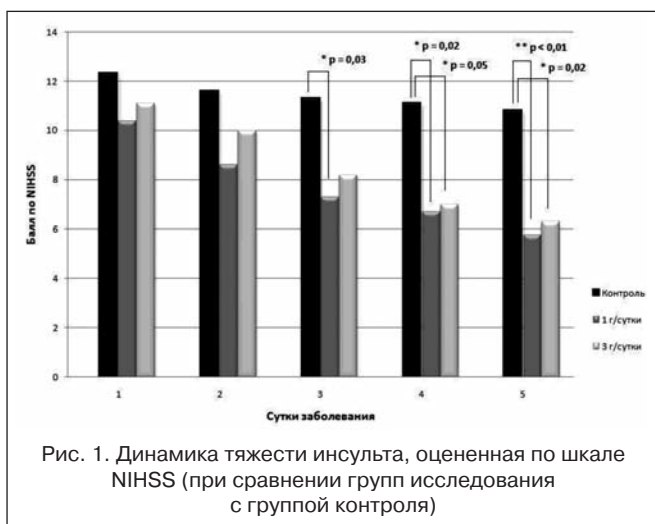


Рис. 1. Динамика тяжести инсульта, оцененная по шкале NIHSS (при сравнении групп исследования с группой контроля)

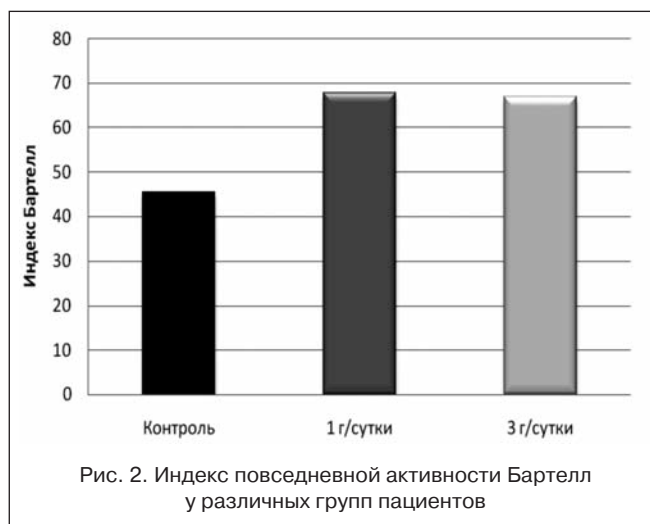


Рис. 2. Индекс повседневной активности Бартелл у различных групп пациентов

Таблица 1. Результаты оценки тяжести инсульта (по NIHSS) и степени функционального восстановления (индекс Бартелл)

Показатель	Группы		
	Группа контроля	Группа 1 (1 г/сут)	Группа 2 (3 г/сут)
Балл по NIHSS в 1–е сутки	12,3 ($\pm 4,9$)	10,40 ($\pm 4,6$)	11,1 ($\pm 5,3$)
Балл по NIHSS на 3–и сутки	11,6 ($\pm 5,1$)	8,60 ($\pm 4,0$)	10,0 ($\pm 5,0$)
Балл по NIHSS на 7–е сутки	11,3 ($\pm 4,5$)	7,33 ($\pm 4,0$)	8,2 ($\pm 5,7$)
Балл по NIHSS на 14–е сутки	11,1 ($\pm 4,7$)	6,73 ($\pm 4,0$)	7,0 ($\pm 5,5$)
Балл по NIHSS на 21–е сутки	10,8 ($\pm 4,6$)	5,80 ($\pm 3,8$)	6,3 ($\pm 5,6$)
Индекс Бартелл	45,5 ($\pm 33,1$)	67,7 ($\pm 31,4$)	67,0 ($\pm 32,4$)

соответственно) и составляли 4,6 ($\pm 3,0$) балла и 4,9 ($\pm 1,5$) балла соответственно.

При оценке функционального восстановления пациентов к 21–м суткам выявлена отчетливая тенденция к увеличению индекса Бартелл в группах, получавших Элькар, по сравнению с группой контроля. Между группами с различным режимом дозирования Элькара каких-либо различий по значению индекса Бартелл не выявлено (рис. 2).

Статистически значимой корреляции между временем от начала заболевания до начала терапии Элькаром и динамикой регресса неврологической симптоматики по шкале NIHSS на 21–е сутки инсульта ни в одной из групп пациентов, получавших Элькар, выявлено не было (для группы 1 – $r=0,64$, $p=0,82$, для группы 2 – $r=-0,125$, $p=0,657$).

Динамика тяжести инсульта и степень функционального восстановления отличались у пациентов с различными патогенетическими вариантами инсульта (табл. 2).

У пациентов с КЭ вариантом инсульта, принимавших Элькар, отмечалась достоверно более значимая положительная динамика по шкале NIHSS, чем у пациентов с АТ вариантом инсульта на 21–е сутки у пациентов 1 группы и на 14 и 21–е сутки в группе 2 ($p=0,05$, $p=0,034$, $p=0,03$ соответственно) (рис. 3 и 4).

В группе контроля различий между пациентами с КЭ и АТ вариантами ишемического инсульта не выявлено (рис. 5).

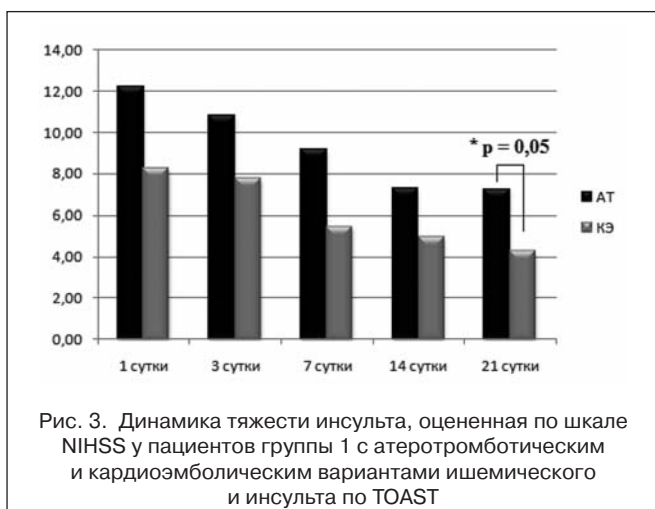


Рис. 3. Динамика тяжести инсульта, оцененная по шкале NIHSS у пациентов группы 1 с атеротромботическим и кардиоэмболическим вариантами ишемического инсульта по TOAST

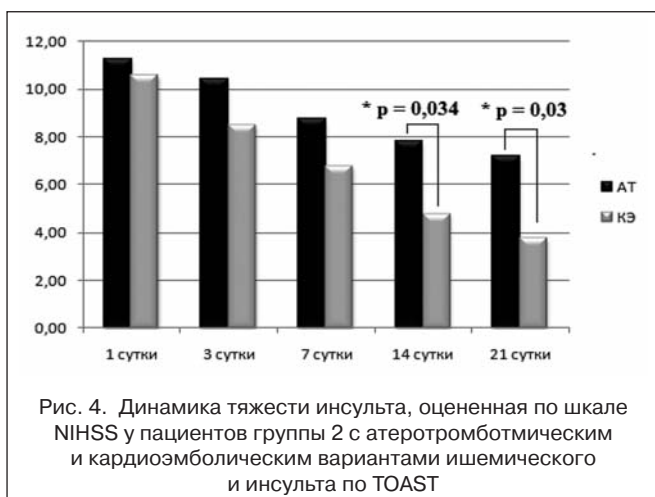


Рис. 4. Динамика тяжести инсульта, оцененная по шкале NIHSS у пациентов группы 2 с атеротромботическим и кардиоэмболическим вариантами ишемического инсульта по TOAST

В отношении степени функционального восстановления у пациентов с разными патогенетическими вариантами ишемического инсульта статистически значимых различий не получено, однако имеется сходная тенденция – пациенты, получавшие Элькар и имевшие КЭ вариант инсульта, восстанавливались к 21–м суткам лучше, чем пациенты с АТ вариантом, получавшие Элькар ($p=0,16$ и $p=0,12$ для группы 1 и 2 соответственно). В группе контроля по данному показателю различия незначительны (рис. 6).

За весь период проведения исследования не было выявлено ни одного случая развития побочных реакций на Элькар, что позволяет говорить о том, что Элькар (левокарнитин) обладает хорошей переносимостью и не дает каких-либо перекрестных реакций с лекарственными препаратами, направленными на оптимизацию гомеостаза и вторичную профилактику инсульта.

Обсуждение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали **эффективность и безопасность применения Элькара у пациентов в остром периоде каротидного инсульта** – как в отношении тяжести неврологического дефекта, так и в отношении функциональной активности пациентов. Применение Элькара в качестве нейропротектора, начиная с 1–х суток заболе-

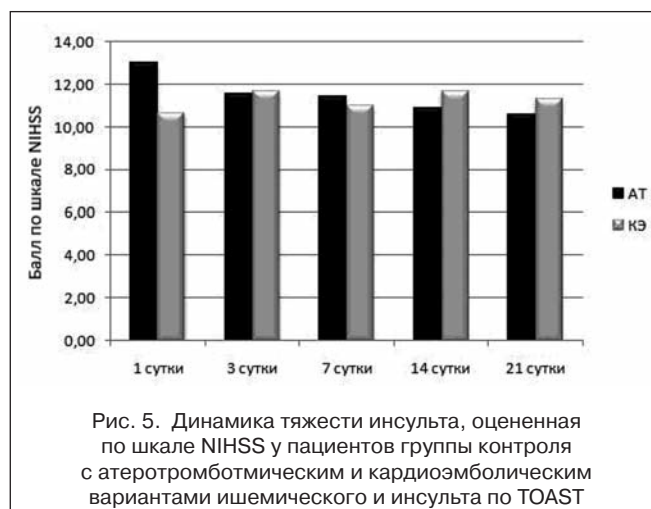


Рис. 5. Динамика тяжести инсульта, оцененная по шкале NIHSS у пациентов группы контроля с атеротромботическим и кардиоэмболическим вариантами ишемического инсульта по TOAST

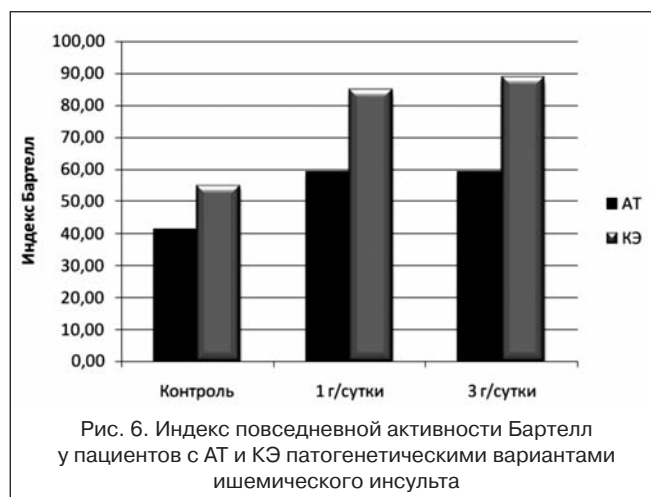


Рис. 6. Индекс повседневной активности Бартелл у пациентов с АТ и КЭ патогенетическими вариантами ишемического инсульта

вания, позволяет уменьшить сроки восстановления пациентов, а следовательно, способствует более быстрой их активизации и уменьшению количества осложнений, связанных с длительной вынужденной иммобилизацией.

Наиболее выраженный регресс неврологической симптоматики и более полное функциональное восстановление отмечались у пациентов с кардиоэмболическим инсультом. Такое положение вещей, вероятно, связано с тем, что Элькар обладает не только нейропротективным, но и выраженным кардиопротективным действием. Улучшая метаболизм миокарда, Элькар способствует поддержанию адекватной системной гемодинамики у пациентов с кардиальной патологией, что, в свою очередь, способствует сохранению жизнеспособности клеток пенумбры. Однако это предположение требует уточнения.

Выбранный способ введения препарата (внутривенное введение в течение первых 10 суток с последующим переходом на прием раствора внутрь) показал достаточную эффективность, однако существенного различия между дозой 1 г/сут и дозой 3 г/сут выявлено не было. Вероятно, это связано с избыточностью дозы 3 г/сут и можно предположить, что 1 г/сут является необходимой и достаточной дозой Элькара (левокарнитина) для пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Выводы

Элькар обладает хорошей переносимостью и не дает каких-либо перекрестных реакций с лекарственными препаратами, направленными на оптимизацию гомеостаза и вторичную профилактику инсульта.

Применение Элькара (левокарнитина) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной

системе статистически достоверно уменьшает тяжесть течения инсульта, начиная с 7-х суток заболевания.

Имеется выраженная тенденция к увеличению индекса повседневной активности Бартелл у пациентов, принимавших Элькар, по сравнению с группой контроля.

У пациентов с кардиоэмболическим патогенетическим вариантом инсульта, получавших Элькар, тяжесть заболевания уменьшалась достоверно в большей степени, чем у пациентов с атеротромботическим вариантом. В группе контроля таких различий не выявлено.

Имеется выраженная тенденция к увеличению индекса повседневной активности Бартелл у пациентов с кардиоэмболическим вариантом инсульта, принимавших Элькар, по сравнению с пациентами с атеротромботическим патогенетическим вариантом. В группе контроля таких различий не выявлено.

Не получено достоверных различий в отношении тяжести течения инсульта и функционального восстановления у пациентов, получавших 1 или 3 г лекарственного препарата в сутки, что позволяет рекомендовать использование Элькара в дозе 1 г/сут.

Литература

1. Гусев Е.И., Кузин В.М., Колесникова Т.Н. и др. Карнитин – ведущий фактор регенерации нервной ткани. // Мед. информац. вестник – 1999 (февраль): 11–23.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2007; №4: 4–10.
3. Adams H, Bendixen B, Kapelle J et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. // Stroke; 24: 1:35–40.
4. Bieber L.L. Carnitine. // Ann. Rev. Biochem. 1988; 57: 261–283.
5. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack of ESO // 2008.
6. Konyavko M, Adachi S. Regulation of the activity of caspases by L-carnitine and palmitoylcarnitine. // FEBS Lett. 2000; 478: 19–25.
7. Rosenthal R.E, Williams R, Bogaert YE, et al. Prevention of postischemic canine neurological injury through potentiation of brain energy metabolism by acetyl-L-carnitine. // Stroke 1992; 23: 1312–1317

Таблица 2. Результаты оценки тяжести инсульта (по NIHSS) и степени функционального восстановления (индекс Бартелл) у пациентов с различными патогенетическими вариантами инсульта

Показатель	Группы					
	Группа контроля		Группа 1 (1 г/сутки)		Группа 2 (3 г/сутки)	
	АТ	КЭ	АТ	КЭ	АТ	КЭ
Балл по NIHSS в 1–е сутки	13,0 (±4,6)	10,7 (±6,4)	12,2 (±4,9)	8,3 (±6,2)	11,3 (±6,0)	10,6 (±3,4)
Балл по NIHSS на 3–и сутки	11,6 (±5,4)	11,7 (±5,7)	10,8 (±4,9)	7,8 (±5,3)	10,4 (±5,6)	8,5 (±6,4)
Балл по NIHSS на 7–е сутки	11,4 (±5,1)	11,0 (±3,5)	9,2 (±5,4)	5,5 (±6,6)	8,7 (±6,4)	6,8 (±3,6)
Балл по NIHSS на 14–е сутки	10,9 (±5,2)	11,7 (±4,2)	7,3 (±5,5)	5,0 (±5,6)	7,8 (±6,1)	4,8 (±2,2)
Балл по NIHSS на 21–е сутки	10,6 (±4,6)	11,3 (±3,8)	7,0 (±5,7)	4,3 (±5,4)	7,2 (±6,3)	3,8 (±2,6)
Индекс Бартелл	41,4 (±31,2)	55,0 (±42,7)	59,1 (±33,2)	88,8 (±19,3)	59,0 (±31,6)	85,0 (±25,5)

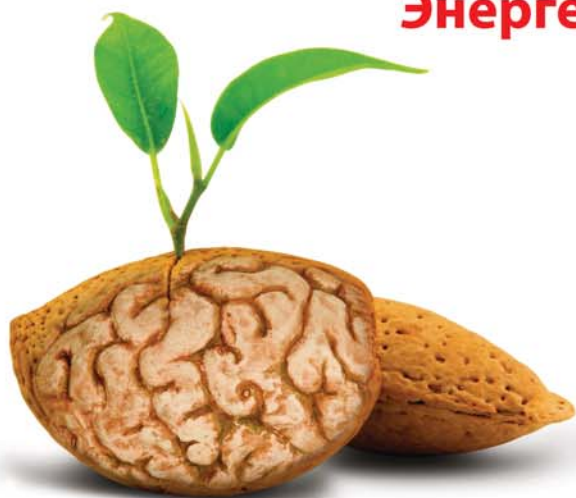
Элькар®

левокарнитин

Карницетин®

ацетил-L-карнитин

**Энергетическая
реанимация
клеток**



- ПОВЫШЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ТКАНЕЙ К ГИПОКСИИ-ИШЕМИИ
- ЗАМЕДЛЕНИЕ ПРОЦЕССА НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ
- ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИНСУЛЬТА
- УСКОРЕНИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФУНКЦИЙ ЦНС
- ДОКАЗАННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

