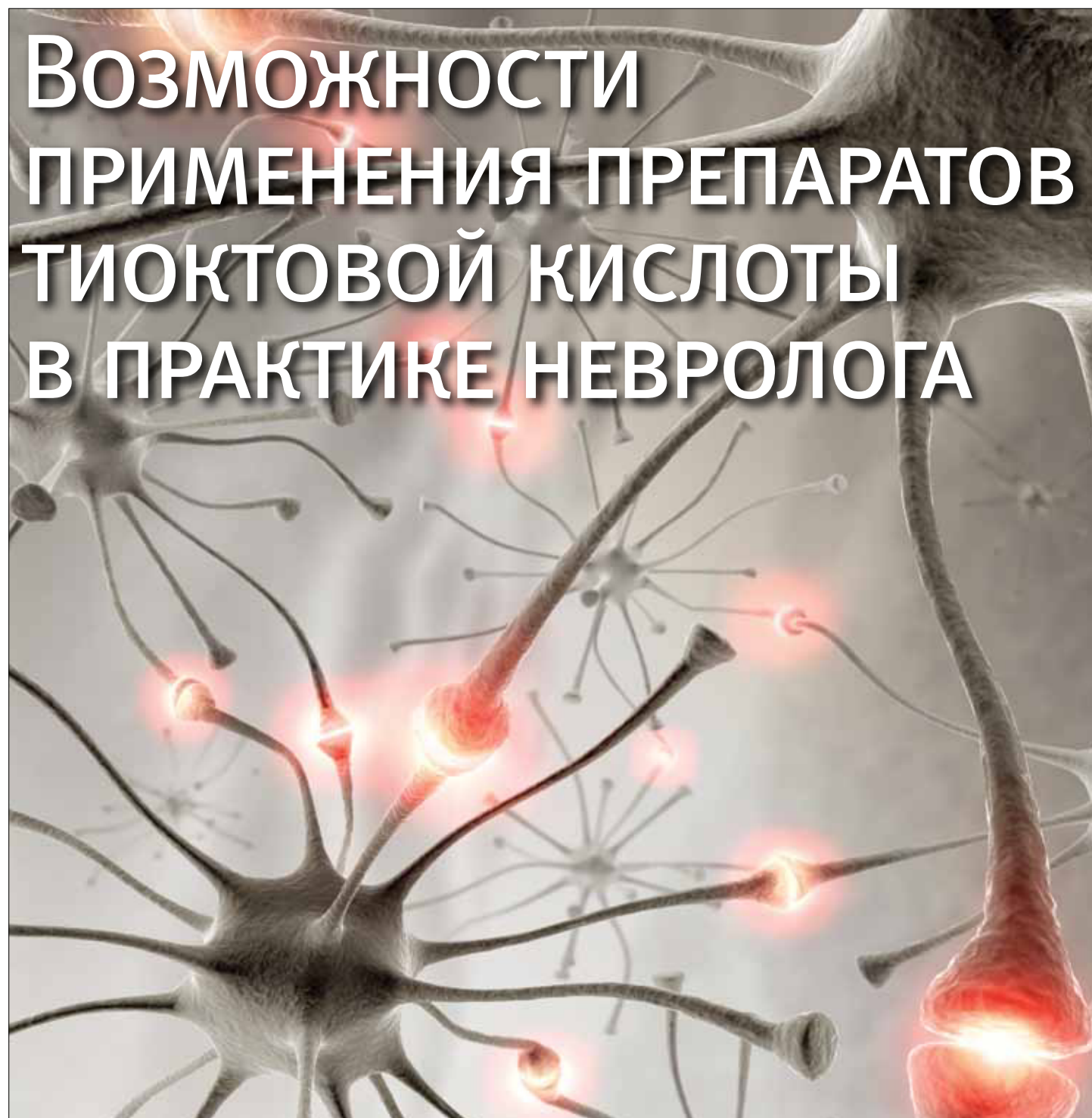




*П.Р. Камчатнов, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии
лечебного факультета ГБОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова»*



ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРАКТИКЕ НЕВРОЛОГА

Имеющиеся данные свидетельствуют о целесообразности применения препарата Нейролипон в лечении пациентов с диабетической полинейропатией (ДПН) и другими заболеваниями периферической нервной системы. Своевременное выявление таких больных, раннее начало лечебных мероприятий, адекватная длительность их проведения способны повысить эффективность терапии.

На протяжении последних лет при изучении механизмов развития как раннего, так и отсроченного повреждения мозгового вещества различного генеза все больший интерес привлекает оксидантный стресс (ОС). Многочисленные продукты свободно-радикального окисления принимают активное участие в разнообразных процессах, протекающих в нормальных условиях в организме. В естественных условиях свободные радикалы выполняют функции регуляторов целого ряда метаболических и физиологических процессов в различных клетках и тканях организма. Они принимают активное участие в синтезе ряда биологически активных соединений (простагландинов, некоторых ферментов), реакциях окислительного фосфорилирования, регуляции обмена катехоламинов. Образующиеся в микроглии свободные радикалы участвуют в процессах элиминации патогенов – продуктов распада погибших вследствие травмы, ишемии, дегенерации нейронов, способствуют уничтожению вредоносных микроорганизмов, представляющих опасность для организма.

Степень выраженности регулируемых свободными радикалами реакций определяется потребностями адаптационных механизмов в конкретной ситуации. Динамический баланс активности про- и антиоксидантных влияний в клетке определяет способность клеток к миграции, пролиферации, дифференцировке, адгезии. В норме интенсивность процессов свободно-радикального окисления контролируется собственными антиоксидантными системами. Утилизация образующихся свободных радикалов осуществляется ферментативным путем (участвуют супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталазы), а также с использованием антиоксидантов, не являющихся ферментами (витамины Е и С, убихиноны, трансферрин и пр.).

В условиях целого ряда патологических состояний образование продуктов свободно-радикального окисления приобретает избыточный характер, полностью утрачивая свое адаптационное назначение. В частности, это

связано с неэффективностью функционирования антиоксидантных систем, их истощением и неспособностью нейтрализовать значительное количество образующихся радикалов. Это характерно для острой церебральной ишемии и последующей реперфузии, травмы, острого воспаления. В пораженную мозговую ткань поступает избыточное количество кислорода, который не может быть утилизирован в ходе физиологических процессов. Кроме того, запасов собственных антиоксидантов в ткани мозга оказывается недостаточно для контроля образования радикалов, и их выработка приобретает неконтролируемый характер. В условиях реперфузии продемонстрировано резкое угнетение синтеза клетками мозга ряда антиоксидантных ферментов, принимающих участие в нейтрализации свободных радикалов, в частности, супероксиддисмутаза.

Показана связь интенсивности процессов свободно-радикального окисления и исхода поражения головного мозга. Установлена связь уровня циркулирующих в крови продуктов перекисного окисления липидов с активностью параоксоназы и тяжестью течения инсульта. Имеется зависимость концентрации в крови естественных антиоксидантных ферментов трансферрина, церулоплазмينا от характера клинического исхода ишемического инсульта. Такая связь не всегда имеет линейный характер, состояние интенсивности свободно-радикального окисления зависит не только от размера очага, но и от целого ряда конкретных условий как в зоне ишемии, так и на уровне целостного организма.

Особую роль ОС играет в реализации поражения ткани организма при сахарном диабете (СД) 2-го типа. За последние десятилетия регистрируется значительный рост числа таких больных. Считается, что в значительной степени это связано с вредоносными воздействиями окружающей среды, избыточным потреблением высококалорийных пищевых продуктов, дефицитом физических нагрузок, некоторыми другими факторами. Благодаря совершенствованию методов ранней диагностики СД 2-го



типа сейчас удастся выявить заболевание на ранних стадиях развития. Это позволяет обеспечить последующее назначение пациентам адекватной терапии и предупредить развитие осложнений.

Одним из наиболее частых осложнений СД 2-го типа является диабетическая полинейропатия (ДПН), проявляющаяся нейропатическим болевым синдромом, вялыми дистальными парезами конечностей, вегетативными и трофическими нарушениями. Поражение периферической нервной системы при СД 2-го типа ассоциировано с тяжелыми локальными трофическими расстройствами, формированием диабетической стопы. Наличие ДПН резко ограничивает работоспособность пациентов, снижает качество их жизни, увеличивает объем расходов на проведение лечебных мероприятий, способно создавать угрозу для жизни пациента, например, при наличии инфицированных ран, развитии вегетативной полинейропатии. Своевременное выявление ДПН, коррекция метаболических расстройств, симптоматическая терапия, направленная на устранение основных клинических проявлений, способны обеспечить улучшение состояния пациентов, увеличить срок их полноценной жизни.

В основе развития ДПН лежит комплекс биохимических изменений, обусловленных нарушениями углеводного обмена. Важнейшим моментом метаболических нарушений является активация гексозоаминового пути утилизации глюкозы с последующим накоплением в тканях продуктов ее обмена, в частности глюкозо-6-фосфата. Это приводит к активации ряда киназ (в частности, протеинкиназы С) с образованием большого числа конечных продуктов — гликированных белков. В результате указанных изменений развиваются эндо-

телиальная дисфункция с преимущественным поражением микроциркуляторного русла, нарушения чувствительных, двигательных и вегетативных функций периферической нервной системы.

В патогенезе ДПН важную роль играет активация перекисного окисления липидов с образованием большого количества свободных радикалов, приводящих к поражению нейронов центральной и периферической нервной системы вследствие поражения мембран клеток и их органелл, разрушения митохондриальной ДНК, включения некоторых других патогенетических механизмов повреждения нейронов и клеток глии. Имеется связь избыточной активации процессов перекисного окисления и инициации таких важных процессов, как митохондриальная дисфункция с дальнейшим усугублением расстройств энергетического метаболизма, нарушением кальциевого гомеостаза, активацией апоптоза. Быстрое формирование поражения нервной системы с выраженным неврологическим дефицитом наблюдается у пациентов с недостаточностью эндогенной антиоксидантной системы. Генетически детерминированные особенности функционирования антиоксидантной системы организма в значительной степени определяют характер течения болезни, в частности, темпы прогрессирования ДПН.

Выявление основных механизмов развития ДПН позволило разработать основные направления предупреждения и лечения данного состояния. Ключевыми направлениями являются коррекция углеводного обмена, восстановление микроциркуляции, стимуляция трофического обеспечения нервных клеток, однако даже эффективное устранение гипергликемии и поддержание уровня глюкозы в крови на оптимальном уровне не всегда явля-



ются залогом предупреждения развития ДПН, что требует широкого применения в клинических условиях и других методов лечения.

Перспективным направлением лечения пациентов с ДПН является применение антиоксидантов, способных уменьшать содержание свободных радикалов, предупреждая развитие ОС, ограничивая их повреждающее действие. Мощный антиоксидант — тиоктовая (альфа-липоевая) кислота (АЛК), применяемым в клинической практике препаратом которой является Нейролипон. Антиоксидантный эффект АЛК обусловлен свойствами «ловушки» свободных радикалов, а также участием в восстановлении ключевого естественного антиоксиданта организма — витамина Е. Кроме того, АЛК оказывает мощное антиоксидантное действие в нейронах, установлена способность препарата повышать выживаемость Шванновских клеток, обеспечивающих формирование оболочки периферических нервов. В экспериментальных условиях продемонстрировано, что введение АЛК обеспечивает угнетение процессов апоптоза вследствие ингибирования активности каспаз (3 и 9). Вследствие этого повышается сохранность не только самого тела нейрона, но и оболочки его аксонов. Важным итогом данного исследования явилось установление того факта, что применение АЛК способствует выживаемости нейронов не только при стойкой гипергликемии и ее последствиях, но и при интермиттирующей гипергликемии, связанной с резким повышением образования свободных радикалов и развитием оксидантного стресса.

В клинической практике препараты АЛК широко используются для лечения пациентов с ДПН и целым рядом других заболеваний периферической и центральной нервной системы. Имеется опыт клинического при-

менения препаратов АЛК у больных с ДПН. Результаты серии рандомизированных клинических исследований (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY) свидетельствуют о высокой эффективности применения АЛК у таких больных. Положительный эффект в виде достоверного 50% уменьшения выраженности болевого нейропатического синдрома, регресса парестезий, восстановления изначально сниженной чувствительности наблюдался более чем у половины пациентов. Результаты клинических наблюдений были подтверждены данными электрофизиологических исследований (ЭММГ, ЭНМГ).

Интерес представляет возможность применения препаратов АЛК у пациентов с ДПН с преобладанием вегетативных нарушений. Показана эффективность их применения у пациентов с СД 2-го типа, ДПН и эректильной дисфункцией. Применение препарата по 600 мг в сутки парентерально на протяжении 7 дней стартовой терапии и последующий прием поддерживающей дозы 600 мг в сутки перорально на протяжении 11 недель продемонстрировали значительный положительный эффект. Помимо непосредственной коррекции эректильной дисфункции было отмечено достоверное повышение целого ряда параметров качества жизни.

Аналогичное исследование было посвящено изучению эффективности АЛК у пациентов с ДПН с преобладанием вегетативных нарушений. В ходе исследования 40 пациентов с СД 2-го типа в возрасте от 40 до 70 лет на протяжении 3 недель получали по 600 мг препарата АЛК в сутки внутривенно, а затем по 600 мг в сутки перорально на протяжении еще 3 недель. Авторы отметили значительное улучшение различных показателей функционирования вегетативной нервной системы, в частности,

ПОЛНОЕ
ФИЗИКАЛЬНОЕ
ОБСЛЕДОВАНИЕ
СТОП ПРИ
ДИАГНОСТИКЕ ДПН

нормализацию параметров variability сердечного ритма (табл. 1). Положительный эффект авторы отметили с третьей недели проводимого лечения.

По мнению авторов указанного исследования, положительный эффект был обусловлен способностью препарата уменьшать выраженность ОС, о чем свидетельствовало уменьшение содержания в периферической крови конечных продуктов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида (табл. 2).

В целом ряде стран, в том числе в РФ, препараты АЛК зарегистрированы в качестве средства терапии больных с ДПН, некоторыми другими полинейропатиями, в частности алкогольной полинейропатией, а также патологическими состояниями, проявляющимися поражением печени и поджелудочной железы. Препараты АЛК могут рассматриваться в качестве средств выбора для симптоматической и патогенетической терапии таких пациентов.

Метаанализ серии 58 исследований применения АЛК у больных с болевой дистальной ДНП, в который были включены 11 883 пациента, продемонстрировал, что применение АЛК оказывало противоболевой эффект (оценивался как уменьшение интенсивности болевого синдрома на 50%), который достоверным образом не отличался от такового у амитриптилина, притом что частота побочных эффектов была существенно меньше при использовании АЛК.

Другой метаанализ имел задачу оценить не только клиническую эффективность АЛК у больных с ДПН, но и установить, насколько значимое влияние оказывает введение препарата на электрофизиологические показатели. Авторами были проанализированы результаты 15 рандомизированных клинических исследований, в ходе которых больные получали АЛК по 300–600 мг в сутки на протяжении 2–4 недель или другие препараты, в настоящее время используемые для лечения пациентов с поражением периферической нервной системы у больных СД 2-го типа (группы сравнения). Было установлено, что даже несмотря на относительно короткий срок лечения, имел место достоверный положительный эффект в виде уменьшения интенсивности так называемых «позитивных» симптомов (в отечественной литературе — симптомы раздражения), к которым относятся нейропатическая боль, аллодиния, парестезии. Клиническое улучшение состояния больных подтверждалось результатами электронейромиографии, которые продемонстрировали достоверное нарастание скорости проведения импульса по нервам

Таблица 1

Изменение числа последовательных интервалов RR, превышающих 50 мс

	Исходные показатели	21 сутки	42 сутки
В покое	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2*	1,2 ± 0,3*
При гипервентиляции	5,9 ± 0,7	8,4 ± 0,8*	12,1 ± 0,4*

* — отличия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$)

Таблица 2

Динамика содержания малонового диальдегида в плазме крови и эритроцитах (нмоль/мг)

	Исходные показатели	21 сутки	42 сутки
Плазма	3,2 ± 0,5	1,7 ± 0,3*	1,2 ± 0,2*
Эритроциты	5,1 ± 0,5	2,4 ± 0,6*	1,7 ± 0,3*

* — отличия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$)

верхних (срединный) и нижних (большеберцовый) конечностей. Результаты исследования подтвердили преимущество применения АЛК по сравнению с другими вариантами терапии у больных с ДПН. Также были подтверждены хорошая переносимость и отсутствие значимых лекарственных взаимодействий с другими препаратами.

На сегодняшний день продемонстрирован положительный эффект применения препаратов АЛК и у пациентов с полинейропатией сочетанного генеза — диабетического и алкогольного (табл. 3). Значительное клиническое улучшение в виде уменьшения выраженности двигательных и сенсорных нарушений подтверждалось результатами электронейрографии, свидетельствующей об увеличении скорости распространения импульса по периферическим нервам. Результаты исследования продемонстрировали, что даже двухнедельный курс терапии позволяет добиться значимого регресса неврологического дефицита. Полученные данные являются веским основанием для дальнейшего проведения антиоксидантной терапии препаратами АЛК для достижения стойкой ремиссии и регресса имеющейся симптоматики у пациентов с полинейропатией ми сочетанного генеза.

Принимая во внимание, с одной стороны, роль ОС в патогенезе широкого спектра заболеваний нервной системы и, с другой, способность препаратов АЛК уменьшать выраженность их патогенного действия, проводится изучение эффективности применения таких препаратов у пациентов с различными невро-

Таблица 3

Динамика показателей электромиографии на фоне лечения (исследование n. tibialis)

	До лечения	После лечения
Скорость проведения по двигательным волокнам (м/сек)	28,4 ± 4,3	42,7 ± 5,1*
Амплитуда М-ответа (мв)	2,1 ± 0,5	4,2 ± 0,6*

* – отличия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$)

Таблица 4

Динамика состояния когнитивных функций на фоне лечения (MMSE, баллы)

	Исходные показатели	1 месяц	2 месяц
Нормогликемия	24,7	26,7	27,3
СД 2 типа	21,7	25,4	25,6

логическими заболеваниями. Несомненный практический интерес представляют также сведения о применении АЛК у пациентов с хронической поясничной болью. Существование связи между хроническим болевым синдромом и активацией процессов перекисного окисления липидов, последующим формированием депрессивных и тревожных расстройств получило подтверждение в условиях как экспериментальных, так и клинических исследований. Вместе с тем сведений об эффективности применения препаратов, обладающих антиоксидантным действием у такого рода пациентов, явно недостаточно. Авторы цитируемого исследования наблюдали 98 больных с хронической поясничной болью (длительностью не менее 12 недель). На протяжении 60 суток пациенты ежедневно получали 600 мг АЛК и 140 МЕ супероксиддисмутазы. На момент окончания исследования оказалось, что из 73,5% больных, изначально нуждавшихся в постоянном приеме противоболевых препаратов, их прием продолжили только 8,0%. На основании как индивидуальной оценки своего самочувствия, так и объективных тестов было установлено, что комбинированная терапия позволяла не только уменьшить интенсивность боли и снизить потребность в противоболевых препаратах, но и обеспечивала возможность значительного расширения двигательного режима, соответственно чему повышалось качество жизни больных. Достоверные отличия от исходного уровня регистрировались начиная с 3–5-й недели терапии. Лечение характеризовалось хорошей переносимостью – только

4 больных прекратили его вследствие неприемлемой персистирующей боли, которая не могла быть купирована использованными препаратами (болевым синдром не был обусловлен приемом АЛК и супероксиддисмутазы). Полученные сведения позволили авторам рассматривать комбинацию указанных препаратов в качестве эффективного адъювантного лечебного средства у пациентов с хроническим болевым синдромом. Очевидно, существует возможность применения препаратов АЛК для рассматриваемого контингента пациентов, наблюдаемых в амбулаторных условиях, в том числе и врачами общей практики.

В ходе экспериментальных и клинических исследований получены данные об эффективности применения препаратов АЛК и при широком спектре заболеваний центральной и периферической нервной системы. В качестве основного механизма действия препарата рассматривается его антиоксидантный эффект, вместе с тем предполагается наличие у него и других возможностей способствовать выживанию нейронов в условиях ишемии, гипоксии, повреждения, обусловленного воздействием других факторов. В экспериментальных условиях продемонстрирован выраженный защитный эффект АЛК при тупой травме (пережатии) спинного мозга у крыс. Авторы установили, что протективный эффект АЛК, вводимой в дозе 50–150 мг/кг массы тела, оказался сопоставимым с таковым при введении метилпреднизолона (30 мг/кг массы тела). По мнению исследователей, необходимы дальнейшие исследования, которые позволят не только уточнить механизм нейропротективного действия АЛК, но и установить оптимальные дозы препарата и сроки терапии.

Несомненный интерес представляют исследования, посвященные применению АЛК при церебральных поражениях. Так, было проведено пилотное исследование эффективности использования АЛК у больных с болезнью Альцгеймера, причем в качестве препаратов сравнения использовались производные омега-3-жирных кислот. Наряду с проведением психометрического тестирования (стандартные шкалы MMSE и ADAS-cog, шкала оценки повседневной активности) авторами исследовалась динамика активности маркеров ОС. Оказалось, что применение АЛК, в частности, в комбинации с полиненасыщенными жирными кислотами, на протяжении 12 месяцев сопровождалось достоверным замедлением темпов прогрессирования когнитивного снижения. По мнению авторов исследования, относительно небольшой размер выборки



больных, а также малый срок наблюдения за ними затрудняют вынесение окончательного суждения об эффективности рассматриваемого вида лечения, однако положительные предварительные результаты делают необходимым проведение дальнейших клинических исследований в этом направлении. Результаты экспериментальных исследований позволяют предполагать, что протективный эффект АЛК при болезни Альцгеймера обусловлен как уменьшением образования свободных радикалов, так и активацией процессов энергопродукции. Следует отметить взаимосвязанность этих процессов, а также возможность существования и других путей реализации терапевтических эффектов препарата. Получены данные о том, что применение АЛК на ранних стадиях заболевания повышает эффективность утилизации глюкозы, способствует насыщению субстратами цикла трикарбоновых кислот, что в особенности имеет значение на ранних стадиях заболевания, характеризующихся наличием областей гипометаболизма в определенных участках головного мозга.

Несомненный интерес представляют результаты проведенного в РФ многоцентрового исследования ПОБЕДА, посвященного изучению возможности применения АЛК у больных в восстановительном периоде ишемического инсульта. Помимо достоверно более полного восстановления двигательных и речевых функций на фоне проводимой терапии авторы отметили значительно более полное восстановление когнитивных функций у пациентов, которые получали АЛК (табл. 4). Положительный эффект регистрировался как у больных СД 2-го типа, так и у пациентов без нарушений углеводного обмена.

В целом сопоставимыми оказались результаты исследований, посвященных изучению возможности применения АЛК у пациентов с болезнью Паркинсона. Представляется вполне обоснованным ее применение в данной ситуации, учитывая роль ОС в патогенезе заболевания, нарастание уязвимости как нейронов в целом, так и органелл, в первую очередь митохондрий, с возрастом, к повреждающему действию свободных радикалов. В данной публикации авторы рассматривают возможность одновременного применения и целого ряда других лекарственных препаратов, обеспечивающих нормализацию энергетического метаболизма нейронов и уменьшающих последствия разрушительного воздействия ОС.

Рассматривается возможность применения АЛК у пациентов с острым травматическим поражением головного мозга. Теоретической предпосылкой такого терапевтического мероприятия является активация процессов свободнорадикального окисления при остром травматическом поражении паренхимы мозга, инициации ее вторичного повреждения в условиях ОС и активации клеток глии с развитием воспалительного процесса. В условиях эксперимента было установлено, что применение АЛК не только ингибирует образование свободных радикалов и снижает степень структурного поражения ткани мозга, но и способствует активации неоангиогенеза, процесса, являющегося неотъемлемой составной частью феномена нейропластичности. Аналогичным образом накоплен значительный клинический опыт применения АЛК у пациентов с острым ишемическим инсультом. Применение препарата в условиях комбинированной терапии обеспечивало угнетение образования продуктов перекисного окисления наряду с регистрировавшейся тенденцией к уменьшению выраженности неврологического дефицита.

Нейролипон выпускается как в виде капсул для перорального применения, содержащих 300 мг препарата, так и в виде концентрата для инфузий (ампулы 600 мг – 20 мл № 5). Как свидетельствуют результаты клинических испытаний, эффективной зарекомендовала себя схема применения Нейролипона у больных с СД 2-го типа и другими полинейропатиями, согласно которой лечение проводится на протяжении длительного периода времени – 2–4 мес. (при необходимости курс терапии может быть повторен), в сутки назначается 600 мг препарата. Показано, что внутривенное введение более высоких доз препарата (1200 мг в сутки) не продемонстрировало значимого преимущества перед использованием

Нейролипон

Тиоктовая кислота

Почувствуй жизнь каждой клеткой

меньшей дозы (600 мг), в связи с чем считается обоснованным начинать терапию с введения 600 мг препарата в сутки. Что касается поддерживающей терапии, положительный эффект был отмечен при использовании различных дозировок препарата, что может быть связано с индивидуальными метаболическими и генетическими особенностями включенных в исследования пациентов, характером течения СД 2-го типа. Вместе с тем получены данные о том, что малые дозы препарата (150–300 мг в сутки) оказывают меньшее действие, а оптимальным является введение препарата из расчета 10–15 мг/кг массы тела.

Нейролипон характеризуется высокой биодоступностью, которая остается таковой даже у пациентов с вегетативной нейропатией. Как свидетельствуют результаты исследований, проведенных с использованием меченого радиоактивным изотопом препарата, всасывание его из желудочно-кишечного тракта достаточно высоко и у пациентов с другими соматическими осложнениями СД 2-го типа. При необходимости суточная доза может быть увеличена. Длительность курса терапии выбирается индивидуально в зависимости от тяжести клинических проявлений заболевания и эффективности стартовой терапии. Учитывая хронический характер основного патологического процесса, имеющиеся нарушения метаболизма и, соответственно, риск прогрессирования ДПН, желателен проведение повторных курсов введения препарата. Вследствие того, что одновременный прием пищевых продуктов способен изменять всасывание АЛК из кишечника, Нейролипон следует применять за 30–40 минут до еды, желателен до завтрака.

Накопленный значительный опыт применения АЛК свидетельствуют о хорошей переносимости препарата. Частота побочных эффектов при его применении не превышает такую у пациентов контрольных групп, которые получали плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами являются аллергические реакции, кожный зуд, диспептические нарушения. Эти расстройства выражены умеренно и не требуют отмены препарата. Назначение Нейролипона может сочетаться с одновременным назначением других лекарственных препаратов, в частности, оказывающих влияние на метаболизм нервной ткани.

Убедительных сведений о документированных случаях лекарственных взаимодействий при применении препарата представлено не было. Несомненно, что его хорошая переносимость обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению. ■



Лечение диабетической и алкогольной полинейропатии

Формы выпуска: 0,03/мл – 20мл №5 амп. – концентрат для раствора для инфузий.

Способ применения: 600мг/сут. в/вен с 0,9% р-ром NaCl
Номер регистрационного удостоверения ЛП-001253

Формы выпуска: 0,3 №30 – капсулы.

Способ применения: 0,3 – 0,6 г 1 раз в сутки за 30 мин до еды (натощак)
Номер регистрационного удостоверения ЛП-001279

ПАО «Фармак»
04080, Украина, г. Киев, ул. Фрунзе, 63

Представительство в России:
г. Москва, ул. Верейская, д. 29 с 154, оф. 44
тел.: +7 (495) 269-08-14

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ