

МЕКСИДАНТ ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ L-ДОФА-ТЕРАПИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Т. Н. Федорова, Г. Х. Багыева, И. С. Добротворская, М. С. Степанова, Е. В. Полевая, И. А. Иванова-Смоленская, С. Н. Иллариошкин¹

Проведено клинко-биохимическое исследование по оценке эффективности мексиданта в комплексной терапии болезни Паркинсона (БП). В исследование были включены 49 пациентов с дрожательно-ригидной и дрожательной формами БП в возрасте 58 – 65 лет с длительностью заболевания $6,5 \pm 3,8$ лет. Все пациенты находились на лечении леводопа-содержащими препаратами, агонистами дофаминовых рецепторов и/или амантадинами; из них 27 пациентов получали мексидант в дозе 200 мг/сут: в первые 10 дней внутривенно капельно, затем внутримышечно по 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Показано, что включение в терапевтическую схему мексиданта снижает частоту выявляемых побочных эффектов леводопа-терапии. Мексидант уменьшал окислительное повреждение липопротеинов крови путем нейтрализации роста липидных гидроперекисей и значительно повышал эндогенный антиоксидантный статус пациентов. Полученные данные свидетельствуют об увеличении эффективности базовой терапии пациентов с БП при использовании мексиданта.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, окислительный стресс, мексидант

ВВЕДЕНИЕ

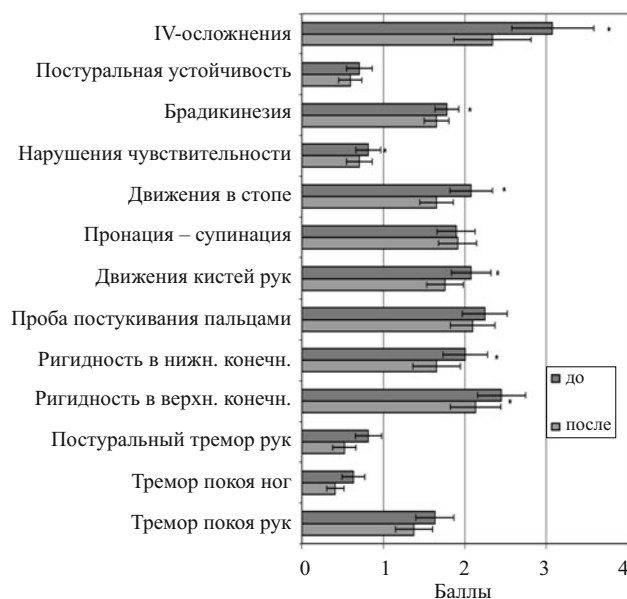
Болезнь Паркинсона (БП) — одно из наиболее тяжелых и распространенных нейродегенеративных заболеваний человека, которое возникает в результате взаимодействия генетических и средовых факторов [4, 11]. Из средовых факторов риска БП важнейшим является окислительный стресс (ОС), который проявляется избыточной генерацией активных форм кислорода (АФК) и снижением уровня эндогенной антиоксидантной защиты в дофамин-продуцирующих нейронах черной субстанции среднего мозга [14, 16]. Существенным источником АФК в этой области мозга является нарушение функциональной активности митохондрий, сопровождающееся снижением активности митохондриальной супероксиддисмутазы (СОД) [15, 17]. В настоящее время повреждение митохондрий и развитие ОС, приводящее к гибели нейронов, рассматривается как один из ключевых молекулярных механизмов нейродегенерации при БП [3, 4, 9]. В условиях гибели 80 % дофаминергических нейронов манифестируют первые клинические симптомы заболевания, связанные с нарушением двигательных функций (брадикинезия, мышечная ригидность, тремор покоя и др.).

Основным методом симптоматического лечения БП является заместительная терапия препаратами леводопы — метаболического предшественника дофамина. При этом предполагается, что на фоне постоянного лечения препаратами леводопы может происходить уси-

ление свободнорадикального повреждения нейронов [3, 10]. Это обусловлено тем, что снижение синтеза дофамина при БП сопровождается изменением активности моноаминоксидазы В (МАО В), катализирующей не только реакцию инактивации биогенных аминов, но и образование альдегидов, перекиси водорода, аммиака. Наличие побочных эффектов леводопа-терапии, закономерно появляющихся через 2 – 5 лет от начала приема данных препаратов, требует поиска новых подходов к лечению БП, позволяющих нивелировать проявления окислительного стресса и уменьшить токсические эффекты применяемой лекарственной терапии [10]. В этих условиях становится целесообразным введение в схемы комплексного лечения БП природных и синтетических препаратов антиоксидантного действия из различных классов. К таким препаратам относится отечественный антиоксидант мексидант (структурный аналог мексидола).

Мексидант (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) относится к водорастворимым антиоксидантам биогенного типа, обладает широким спектром фармакологической активности (нейропротекторное, антигипоксическое, антистрессорное, противосудорожное действие) и практически отсутствием нежелательных эффектов [2]. Мексидант способствует активации сукцинатдегидрогеназного пути окисления и тем самым позволяет сохранить в митохондриях определенный уровень окислительного фосфорилирования. По данным [6] препарат усиливает противопаркинсоническое действие L-ДОФА на модели 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-индуцированного паркинсонизма. Препарат может включаться в механизмы биосинтеза дофамина, увеличивая его содержание в стриатуме, что позволяет предполагать наличие в действии мексиданта самостоятельной дофа-

¹ Лаборатория экспериментальной и клинической нейрохимии (зав. — проф. А. А. Болдырев); отделение наследственных и нейродегенеративных заболеваний (зав. — проф. И. А. Иванова-Смоленская) Научный центр неврологии РАМН, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.



Динамика отдельных симптомов в группе пациентов с болезнью Паркинсона, получавших мексидант дополнительно к базовой терапии.

минергической компоненты. На аналогичной экспериментальной модели паркинсонизма выявлено нейропротекторное действие мексиданта, что проявлялось уменьшением дегенеративных изменений в нейронах черной субстанции в сочетании с клиническими данными, указывающими на целесообразность использования этого препарата в комплексной терапии БП [5]. Эти и другие исследования, касающиеся возможности использования мексиданта, послужили основанием для проведения данной работы.

Целью настоящей работы являлась оценка клинической эффективности курсового применения мексиданта у больных с БП на фоне базисной терапии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 49 пациентов с дрожательно-ригидной и дрожательной формами БП (женщин — 28, мужчин — 21) в возрасте от 58 до 65 лет (средний возраст — $61,7 \pm 3,8$ лет). Длительность заболевания составила $6,5 \pm 3,8$ лет. Больные находились на базисном лечении леводопа-содержащими препаратами (мадопар, наком), агонистами дофаминовых рецепторов (пирибедил, прамипексол) и амантадинами, дозы которых подбирали индивидуально в зависимости от состояния пациентов и тяжести клинической симптоматики.

Все пациенты были разделены методом случайной выборки на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания. Первую группу составили 22 пациента, получавших базисное лечение (при поступлении — коррекция доз и форм леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов, проведение курсов баланс-тренинга на стабилметрической платформе, специализированной лечебной физ-

культуры и т.д.). Во вторую группу вошли 27 пациентов, дополнительно получавших мексидант в течение 20 дней в дозе 200 мг/сут: в первые 10 дней внутривенно капельно, затем внутримышечно по 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Мексидант изготовлен на Экспериментальном производстве медико-биологических препаратов ФГУ «Российский Кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России».

Оценку неврологического статуса проводили в баллах по стандартной международной унифицированной рейтинговой шкале оценки тяжести паркинсонизма — UPDRS. Для оценки стадии болезни использовали функциональную шкалу Хён-Яра в модификации Линдвала. В соответствии с указанной функциональной шкалой в исследование были включены пациенты со стадией болезни от 1,5 до 2,5 ($2,2 \pm 0,5$). В исследование не включали пациентов, имеющих в анамнезе хронические системные заболевания, дисциркуляторную энцефалопатию III стадии, декомпенсированную артериальную гипертонию, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, онкологические заболевания. В качестве контрольной группы были обследованы 20 практически здоровых лиц, соответствующих основной группе по возрасту и полу.

У пациентов с БП до и после лечения, а также в группе контроля оценивали следующие биохимические параметры: активность MAO B в тромбоцитах с использованием бензиламина в качестве субстрата [1]; активность Cu/Zn-супероксиддисмутазы (Cu/Zn-COD) в эритроцитах измерялась по подавлению скорости восстановления нитросинего тетразолия при генерации супероксидного анион-радикала в процессе окисления ксантина ксантинооксидазой [13]; Fe²⁺-индуцируемое окисление фракции липопротеинов (ЛП) низкой и очень низкой плотности, выделенной из плазмы крови пациентов — хемилюминесцентный тест (ХЛ-тест) [7]. Из ХЛ кривой, регистрируемой на хемилюминометре LKB-1251 (Швеция), определяли уровень гидроперекисей липидов (h, отн. ед.), резистентность ЛП к окислению (определяемую как лаг-период до возгорания ХЛ — τ , с) и скорость их окисления (угол наклона кривой возгорания ХЛ, в отн. ед.).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 5.0. Достоверность получаемых различий оценивали по непараметрическим критериям Вилкоксона, Крускала — Уоллиса и Данна. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика неврологического статуса пациентов на фоне проводимого лечения. При поступлении в стационар пациенты обеих групп были сопоставимы по степени тяжести заболевания (табл. 1): в группе больных, получавших базисное лечение, исходная тяжесть неврологической симптоматики по шкале UPDRS со-

ставляла $50,1 \pm 4,7$ баллов; в группе больных, получавших дополнительно к базисной терапии мексидант — $44,7 \pm 3,1$ баллов.

Через 20 дней лечения в обеих группах пациентов произошло достоверное снижение неврологической симптоматики, несколько более выраженное на фоне мексиданта в дополнение к базисной терапии: процент улучшения суммарного балла по шкале UPDRS у пациентов на базисной терапии составил 21,8 %, а у пациентов, получавших дополнительно мексидант — 26,8 %.

Детальный анализ шкалы UPDRS в динамике проводимого лечения пациентов обеих групп выявил определенные закономерности. Улучшение, регистрируемое по разделу “Повседневная активность”, отмечалось у больных обеих групп, причем оно было более выраженным у пациентов, получавших мексидант (базисная группа — 16 %; группа с мексидантом — 28 %). Уменьшение выраженности неврологических симптомов заболевания по разделу “Двигательные нарушения”, наблюдавшееся у пациентов обеих групп в одинаковой степени, касалось, главным образом, тремора покоя ног и постурального тремора рук.

По тестам “ригидность в верхних и нижних конечностях”, “движение кистей рук”, “движения в стопе”, “чувствительные нарушения” наблюдавшееся улучшение было более выраженным в группе пациентов, получавших мексидант (рисунок). Наиболее значимым преимуществом лечения, включающего мексидант, явилось достоверное ($p < 0,03$) снижение частоты леводопа-индуцированных дискинезий относительно пациентов, получавших лишь базисную терапию.

Оценка окислительного статуса у больных с БП. Для характеристики окислительного статуса пациентов проводили измерения активности Cu/Zn-СОД, MAO В и параметров ХЛ-теста. До начала лечения у всех обследованных пациентов выявлялось значимое (вдвое) снижение резистентности липопротеинов к окислению (τ), характеризующее активность эндогенной антиоксидантной системы (табл. 2) и повышение скорости их окислительных повреждений. Одновременно у всех пациентов отмечалось повышение уровня липидных гидроперекисей (h), однако из-за боль-

Таблица 1. Динамика неврологического статуса больных БП по шкале UPDRS на фоне проводимого лечения

Лечение	Суммарный балл по шкале UPDRS		Улучшение суммарного балла, %
	до лечения	после лечения	
Базисная терапия, n = 22	$50,1 \pm 4,7$	$39,2 \pm 4,0$ $p = 0,0001$	21,8
Базисная терапия + мексидант, n = 27	$44,7 \pm 3,1$	$32,7 \pm 3,2$ $p = 0,0001$	26,8

Примечание. p — достоверность различий до и после лечения.

шого разброса данных вокруг средних величин наблюдаемое повышение оказалось статистически недостоверным относительно нормальных значений. Было выявлено снижение активности Cu/Zn-СОД в эритроцитах, что согласуется с результатами других исследователей [8]. Полученные данные свидетельствуют о значительных нарушениях антиоксидантного статуса организма и снижении его устойчивости к окислительному стрессу при БП.

Исходная активность MAO В в тромбоцитах периферической крови больных БП составила $53,5 \pm 3$ нмоль бензиламина/мг белка, что достоверно ниже, чем в группе здоровых доноров (73 ± 7 нмоль бензиламина/мг белка). Возможно, снижение активности этого фермента вызвано состоянием окислительного стресса при БП не только в мозге, но и в других тканях, что согласуется с полученными нами данными о снижении общего уровня эндогенной антиоксидантной защиты у этих больных. В работе [2] также наблюдалось развитие окислительного стресса при БП на системном уровне, что выражалось в окислительных повреждениях ДНК лимфоцитов крови больных, не получавших лекарственную терапию.

В процессе лечения в группе больных, получавших базисную терапию, уровень липидных гидроперекисей не изменяется и остается достаточно высоким. Не изменяется и сниженная по сравнению с нормой резистентность липопротеинов к окислению (τ). В то же время введение в протокол лечения мексиданта предотвращает повышение уровня липидных гидроперекисей, способствует снижению скорости окисления

Таблица 2. Окислительный статус обследованных пациентов с болезнью Паркинсона на фоне проводимой терапии

Группы пациентов	Cu/Zn-СОД (ед/мг гемоглобина)	Параметры Fe ²⁺ -индуцированной хемилюминесценции		
		Гидроперекиси, отн. ед.	Лаг-период (τ), с	Скорость, отн. ед.
Клиническая норма	$3,21 \pm 0,04$	$84,7 \pm 7,4$	$78,0 \pm 14$	$2,2 \pm 0,4$
Базисная терапия	до	$2,94 \pm 0,01^{\#}$	$110,8 \pm 29$	$44,2 \pm 11,3$
	после	$2,75 \pm 0,1$	$114,4 \pm 30$	$43,9 \pm 11,0$
Базисная терапия + мексидант	до	$2,94 \pm 0,01^{\#}$	$103,7 \pm 19$	$40,2 \pm 12,5$
	после	$3,04 \pm 0,1$	$89,6 \pm 18$	$59,6 \pm 6,0^{*,**}$

Примечание. [#] — достоверность отличий относительно клинической нормы; * — достоверность отличий до и после лечения; ** — достоверность отличий после лечения мексидантом относительно базисной терапии

липопротеинов и значительно (на 42 %) увеличивает их резистентность к окислению. Достоверных изменений активности MAO В не наблюдали в обеих группах. Исходно низкая активность Cu/Zn-СОД на фоне мексиданта несколько возросла, но все же продолжала оставаться пониженной по итогам терапии. В целом результаты демонстрируют способность мексиданта повышать уровень эндогенной антиоксидантной защиты пациентов с БП.

Таким образом, результаты работы свидетельствуют о клинической эффективности мексиданта при его применении в сочетании с базисной терапией у пациентов с БП. Улучшение клинической симптоматики выявляется на фоне значительного повышения антиоксидантного статуса организма. Наиболее перспективным оказался эффект мексиданта в отношении снижения частоты выявляемых побочных эффектов леводопа-терапии, что может способствовать повышению эффективности проводимого лечения.

Полученные данные показывают, что при лечении пациентов с болезнью Паркинсона в терапевтическую схему, помимо базисных противопаркинсонических средств, целесообразно включать препараты с антиоксидантным действием.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения в системе антиоксидантной защиты крови пациентов с болезнью Паркинсона свидетельствует о снижении устойчивости их организма к окислительному стрессу.

2. Введение мексиданта в терапевтическую схему лечения пациентов с болезнью Паркинсона приводит к снижению частоты побочных эффектов леводопа-терапии относительно контрольной группы.

3. Включение в терапевтическую схему мексиданта способствует нейтрализации роста липидных гидропероксидов в липопротеинах крови и повышению уров-

ня эндогенной антиоксидантной защиты организма пациентов с болезнью Паркинсона.

Авторы выражают искреннюю благодарность профессору А. А. Болдыреву за ценные замечания, высказанные в процессе обсуждения работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. В. Витрещак, В. В. Полещук, И. А. Иванова-Смоленская, *Нейрохимия*, **19**(3), 213 – 218 (2002).
2. К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС*, Изд-во Института биомедицинской химии РАН, Москва (1995).
3. С. Н. Иллариошкин, *Конформационные болезни мозга*, Янус-К, Москва (2003).
4. С. Н. Иллариошкин, *Молекулярные основы болезни Паркинсона, Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей*, С. Н. Иллариошкин, Н. Н. Яхно (ред.), Москва (2008), сс. 8 – 17.
5. Е. А. Катунина, Е. А. Малыгина, Н. В. Кузнецов и др., *Ж. неврол. и психиатр.*, **106**(9), 22 – 28 (2006).
6. В. Г. Кучеряну, *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(1), 22 – 25 (2001).
7. Т. Н. Федорова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(3), 56 – 58 (2003).
8. S. Abraham, C. C. Soundararajan, S. Vivekanandhan, et al., *Indian J. Med. Res.*, **121**, 111 – 115 (2005).
9. M. F. Beal, *Ann. Neurol.*, **38**, 357 – 366 (1995).
10. P. Jenner, *Nat. Rev. (Neuroscience)*, **9**, 665 – 670 (2008).
11. F. J. S. Lee, F. Liu, *Brain Res. Rev.*, **58**, 354 – 364 (2008).
12. L. Miglior, L. Petrozzi, C. Lucetti, et al., *Neurology*, **58**, 1809 – 1815 (2002).
13. H. P. Mishra and I. Fridovich, *Biochemistry*, **247**, 3170 – 3175 (1972).
14. C. Schiesling, N. Kieper, K. Seidel, et al., *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **34**, 255 – 271 (2008).
15. R. H. Swerdlow, J. K. Parks, S. W. Miller, et al., *Ann. Neurol.*, **40**, 663 – 671 (1996).
16. B. Thomas, M. F. Beal, *Hum. Mol. Genet.*, **16**, R183 – R194 (2007).
17. J. F. Turrens, *J. Physiol.*, **522**(2), 335 – 344 (2003).

Поступила 21.02.12

MEXIDANT INCREASES THE EFFECTIVENESS OF LEVADOPA TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

T. N. Fedorova, G. Kh. Bagyeva, I. S. Dobrotvorskaya, M. S. Stepanova, E. V. Polevaya, I. A. Ivanova-Smolenskaya, and S. N. Illarionovskiy

Laboratory of Experimental and Clinical Neurochemistry, Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Volokolamskoe Shosse 80, Moscow, 125367, Russia

The efficiency of mexidant therapy in patients with Parkinson's disease (PD) has been evaluated. The study included 49 patients aged 58 – 65 with a trembling-rigid and trembling forms of PD at an disease duration of 6.5 ± 3.8 years. All patients were treated with levodopa-containing drugs, dopamine receptor agonists and/or amantadine. In addition, 27 patients received mexidant at a dose of 200 mg/day (i.v.) for the first 10 days, followed by intramuscular injections of 100 mg (twice a day) for 10 days. The dynamics of symptoms in the group of patients receiving mexidant showed that the inclusion of this drug into the therapeutic regime significantly decreased the degree of levodopa therapy side effects. Mexidant reduced the oxidative damages of blood plasma lipoproteins by neutralizing the growth of lipid hydroperoxide and increased the endogenous antioxidant status. The presented data show that mexidant enhances the efficiency of PD therapy.

Key words: Parkinson's disease, oxidative stress, mexidant