

ПРИМЕНЕНИЕ КОКАРНИТА В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

Лихачев С.А., Рушкевич Ю.Н., Заброец Г.В., РНПЦ неврологии и нейрохирургии МЗ РБ

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является нейродегенеративным заболеванием, сопровождающимся гибелью центральных и периферических мотонейронов, неуклонным прогрессирующим и летальным исходом. Боковой амиотрофический склероз - наиболее распространенная форма болезни моторного нейрона. Вне зависимости от того, с какой области начиналось заболевание, постепенно атрофия и слабость распространяются на остальные мышцы. Вовлечение дыхательной мускулатуры обычно является причиной смерти больных БАС. При появлении бульбарной симптоматики в дебюте заболевания дыхательные нарушения развиваются значительно быстрее, чем нарастает общая мышечная слабость [1, 4, 6, 8].

Заболевание поражает лиц преимущественно зрелого и трудоспособного возраста (20-80 лет) с высоким интеллектуальным и профессиональным потенциалом, неизбежно приводит к тяжелой инвалидности и смерти больных [1, 6]. Заболеваемость в среднем в мире составляет 2-5 на 100 тыс. человек в год. Средняя продолжительность жизни при БАС составляет 2,5-3 года при бульбарном и 3,5 года - при спинальном дебюте, при этом лишь 7% пациентов живут дольше 60 месяцев [15].

Этиология и патогенез заболевания изучены недостаточно, в связи с чем эффективные методы лечения болезни до настоящего времени не разработаны, что обосновывает актуальность продолжения исследований по изучению эффективности различных терапевтических методик. Терапия бокового амиотрофического склероза является паллиативной и осуществляется с привлечением специалистов разных областей: невролога, пульмонолога, логопеда, физиотерапевта, врача ЛФК, психолога, врача-генетика, а также специально обученных медсестер и социальных работников. Единственным лекарственным препаратом, одобренным Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (англ. Food and Drug Administration, FDA) для применения при БАС, является рилузол. Его эффект связывают с антиглутаматным действием. Клинические исследования показали незначительное продление жизни у части пролеченных пациентов [4, 9]. Лечение рилузолом следует проводить под контролем функции печени. Часто больные БАС принимают витамины В, С, Е, селен, цинк, женьшень, гинкго билоба. В настоящее время проводятся клинические испытания коэнзима Q10 и креатина при БАС. Применение вышеперечисленных средств обусловлено представлениями об их действии и предполагаемых этиопатогенетических механизмах БАС - оксидантном стрессе, митохондриальной дисфункции, глутаматной эксайтотоксичности, патологии цитоскелета, нарушении транспорта факторов роста, воспалении [2-3, 6, 9, 13]. Поэтому перспективным направлением патогенетического лечения по-прежнему остается использование лекарственных средств нейротрофического действия.

В данной ситуации интерес представляет использование комплексных препаратов, обладающих возможностью полимодального воздействия. Появление нового препарата Кокарнит (WorldMedicine, Великобритания), являющегося комплексом метаболитических веществ и витаминов, оказывающих нейротрофическое и нейропротективное действие,

позволило нам провести исследование эффективности применения данного препарата при боковом амиотрофическом склерозе.

Материалы и методы

Целью работы была оценка эффективности и безопасности применения препарата Кокарнит у пациентов с БАС в качестве симптоматической нейротрофической терапии.

Рандомизация пациентов и формирование групп проводились методом лототрона, когда случайным образом выбирался конверт, содержащий четный или нечетный номер, в соответствии с чем пациенту назначался Кокарнит или симптоматическая терапия согласно протоколам, принятым в Республике Беларусь. По дизайну исследование было открытым, сравнительным, рандомизированным. Все пациенты получили информацию о целях, процедурах, методах, лекарственных средствах и режиме лечения планируемого исследования, понимали, что в любое время могут прекратить участие в нем. Все участники дали добровольное согласие на участие в исследовании и подписали форму письменного информированного согласия. Основными критериями включения были: пациенты обоюбого пола от 18 до 65 лет; подтвержденный диагноз БАС согласно модифицированным Эль-Эскориальским диагностическим критериям [13]: шейно-грудная, пояснично-крестцовая, генерализованная формы заболевания; отсутствие или незначительная выраженность бульбарных/псевдобульбарных нарушений; отсутствие дыхательных нарушений; наличие письменного информированного согласия на проведение исследования от пациента; способность к самостоятельному передвижению. Критериями исключения были: декомпенсация соматического состояния, дыхательные нарушения; глубокая степень двигательного дефицита (плегия); беременность или кормление грудью; другие заболевания ЦНС в стадии декомпенсации, эпилепсия; психические заболевания; депрессия, тревога, другие расстройства эмоциональной сферы любой степени выраженности, деменция, тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз); острая психотическая продуктивная симптоматика (психоз, галлюцинация, бред).

В ходе исследования были сформированы 2 группы пациентов с БАС: группа Кокарнита - 18 пациентов, получавших препарат в дозе 1 ампула внутримышечно однократно в сутки в течение 9 дней, и группа контроля - 12 пациентов, получавших симптоматическую терапию. С целью изучения эффективности применения препарата нами было отобрано 30 больных с достоверно установленным диагнозом БАС, прошедших обследование в неврологических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии за период 2008-2009 гг. Средний возраст пациентов составил $52,8 \pm 5,6$ лет при давности появления симптомов заболевания от 3 месяцев до 2 лет. По формам заболевания наблюдалось следующее распределение: шейно-грудная форма - 38,9% случаев, пояснично-крестцовая - 33,3%, бульбарная - 27,8%. Диагноз основывался на анализе клинко-электронейромиографических данных по Эль-Эскориальским критериям [Brooksetal., 2000]: наличие у пациента признаков сочетанного поражения центральных и периферических мотонейронов на трех уровнях из четырех возможных (ствол мозга, шейный, грудной и поясничный отделы спинного мозга), а также прогрессирующее течение заболевания, констатированное при динамическом наблюдении в течение 6 мес. Таким образом, всем больным проводилась динамическая оценка неврологического

статуса и электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование (диагностический комплекс «VikingSelect»; Nicolet, США). С целью верификации поражения нижнего мотонейрона проводилась игольчатая ЭНМГ на трех уровнях (голова или шея, рука, нога). Признаками поражения нижнего мотонейрона при этом являлись: спонтанная активность в виде потенциалов фасцикуляций, фибрилляций и положительных острых волн, а также тенденция к увеличению длительности, амплитуды и количества фаз потенциалов двигательных единиц (признаки нейрональной денервации). Всем больным проводилась стимуляционная ЭНМГ моторных и сенсорных волокон с целью исключения сопутствующей полиневропатии. Наличие выраженного бульбарного синдрома, клинически значимых дыхательных нарушений, выраженных мышечных парезов более чем на 1 уровне, приводящих к нарушению самообслуживания и передвижения, являлись критериями исключения пациентов из исследования. С целью исключения других заболеваний нервной системы с подобными клиническими проявлениями проводилась магнитно-резонансная томография головного и/или спинного мозга. В исследование не включались больные с наличием сопутствующей периферической полиневропатии и/или парезов в конечностях, обусловленных иной патологией. После стационарного обследования и клинической верификации достоверного диагноза БАС пациентам назначался амбулаторный курс препарата Кокарнит в дозе 1 ампула внутримышечно однократно в сутки в течение 9 дней. Повторный клинический осмотр проводился в условиях поликлинического отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии через 10-14 дней после окончания лечения. Оценивались в динамике до и после лечения: неврологический статус, переносимость и побочные действия препарата, оценка функционального состояния пациента по шкале нарушений функции при БАС (ALSfunctionalratingscalerevised, ALSFRSR), субъективная оценка общего самочувствия по 10-балльной визуально-аналоговой шкале.

Результаты обрабатывали в программах Statistica 6.0. Различия между группами до и после лечения устанавливали с помощью критериев Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все больные отметили хорошую переносимость препарата. В ходе проведения исследования только одной пациентке препарат был отменен вследствие развития аллергической реакции в виде крапивницы, других нежелательных явлений не было. У всех больных при поступлении, а также при контрольном осмотре оценивалась степень выраженности заболевания по шкале нарушений функции при БАС (ALSFRSR). Средний балл при этом до и после лечения в группе кокарнита достоверно не изменился и составил $42 \pm 10,5 / 42,4 \pm 11,1$, а в группе контроля - $41,7 \pm 12,5 / 42,1 \pm 10,3$ ($p > 0,05$). Статистически значимые различия были выявлены при субъективной оценке общего самочувствия, которая проводилась самими больными по 100-балльной цифровой шкале (0 баллов - максимально плохо, 100 баллов - отличное самочувствие). Средний балл при поступлении и по окончании исследования составил $51,4 \pm 21,1 / 62 \pm 18,9$ ($p < 0,05$) в группе кокарнита и $52,3 \pm 17,1 / 53,1 \pm 20,9$ в группе контроля ($p > 0,05$), что указывает на достоверное повышение субъективной оценки своего состояния у пациентов, применявших Кокарнит. Важным наблюдением являлось значительное уменьшение болезненных судорожных сведений мышц конечностей, отмечающихся у 8 больных и являющихся одной из основных жалоб при поступлении в стационар.

В настоящее время считается, что БАС является мультисистемным мультифакторным нейродегенеративным заболеванием, связанным с генетической предрасположенностью, и провоцируется факторами внешней среды [1, 3, 6, 9-10, 14]. Выявлены и некоторые генетические мутации, приводящие к развитию БАС, в частности мутация гена медь-цинк-зависимой супероксиддисмутазы (СОД-1) — антиоксидантного фермента, утилизирующего свободные радикалы. Доказано, что БАС развивается вследствие новых цитотоксических свойств мутантного белка. Однако точный механизм патологического воздействия мутантной СОД-1 на мотонейроны неизвестен [1, 9]. Многие мутации имеют низкую пенетрантность и, несмотря на аутосомно-доминантный тип наследования, проявляются болезнью не во всех поколениях. Клинически спорадические и семейные случаи БАС не имеют различий, что указывает на общность их патогенеза. Допускается, что около 80% семейных случаев и все спорадические случаи заболеваний связаны с наличием различных неуточненных генетических дефектов, приводящих к развитию одной и той же болезни, что косвенно предполагает отсутствие так называемых спорадических случаев болезни. На основе молекулярно-генетических и биохимических исследований у пациентов с БАС в российской популяции были обнаружены случаи заболевания, ассоциированные с мутациями D90A и G12R в гене СОД-1, при котором признаки оксидантного стресса отсутствовали, что подтверждало мнение о ведущей роли цитотоксических свойств мутантного белка, а не снижения функции СОД-1. В то же время было показано, что развитие БАС в российской популяции ассоциировано с гомозиготностью по «короткому» полиморфизму гена тяжелых нейрофиламентов (генотип SS), что приводит к развитию выраженного оксидантного стресса. Эти данные позволяли предположить, что при наличии генотипа SS показано селективное назначение антиоксидантов в комплексе паллиативной терапии заболевания [7, 9-11].

К достоверным факторам риска развития БАС в настоящее время относят мужской пол, возраст старше 50 лет, наследственную предрасположенность, курение, проживание в сельской местности. Предполагается, что многолетний контакт со свинцом и механическая травма, полученная в последние 5 лет, предшествующие началу болезни также могут способствовать развитию заболевания [1, 2, 6, 9]. Имевшие место инфекционная и аутоиммунные гипотезы происхождения БАС не получили подтверждения в большинстве научных исследований. При этом попытки лечить заболевание противоинфекционными и иммуносупрессивными средствами были безуспешными. Лечение БАС затрудняется тем, что 80% мотонейронов погибает до клинических проявлений болезни. Вероятно, это является одним из факторов сложности доказательства эффективности какого-либо лекарственного средства при БАС. Большинство испытанных препаратов различных фармакологических групп могли оказаться не эффективными в связи с тем, что 20% оставшихся мотонейронов уже не способны компенсировать функции погибших [1, 6]. Единственным препаратом, достоверно продлевающим жизнь больным в среднем на 3 мес., является рилузол - пресинаптический ингибитор высвобождения глутамата. Клинические исследования показали эффективность препарата только на второй стадии заболевания (первичная стабилизация), когда качество жизни снизилось незначительно. Таким образом, пациенту продлевается возможность самообслуживания. Перспективным направлением разработки альтернативной патогенетической терапии БАС является применение стволовых нейрональных и глиальных клеток, вирусных носителей для доставки лекарственных средств, РНК-вмешательства, направленного на вытеснение мутантного гена из молекулы ДНК в клетках.

Таким образом, наиболее обоснованной на данном этапе развития медицины является паллиативная терапия БАС, целью которой является уменьшение отдельных симптомов болезни, а также продление жизни пациента и поддержание стабильности ее качества [1].

Фасцикуляции и крампи являются одними из первых симптомов БАС, требующими паллиативного лечения. По мере прогрессирования заболевания в мышцах, в которых отмечались фасцикуляции, впоследствии развиваются парезы и атрофии. С целью уменьшения фасцикуляций и крампи рекомендуется назначение карбамазепина [1, 6, 9], что часто сопровождается проявлением побочных действий препарата в виде нечеткости зрения или диплопии, нарушения координации движений, тремора, спутанности сознания, головокружения или сонливости.

К метаболическим миотропным препаратам, которые целесообразно назначать больным БАС, относят карнитин [1]. При выраженном уменьшении двигательной активности миотропные препараты отменяют в связи с возможностью усиления катаболизма мышц.

Исследуемый препарат Кокарнит выпускается в ампулах, каждая из которых содержит кокарбоксилазу - 50 мг, никотинамид - 20 мг, цианокобаламин - 0,5 мг, динатрия аденозин тригидрат - 10 мг. Кокарбоксила является коферментом тиамина, способствует процессам карбоксилирования и декарбоксилирования α -кетокислот. Участие в цепочке образования ацетил-кофермента А обеспечивает регуляцию углеводного обмена, оказывает нейротрофическое действие вследствие энергетического баланса нервной ткани. Никотинамид является компонентом ферментов кодегидразы I и кодегидразы II, участвующих в переносе ионов водорода в дыхательной цепи цикла Кребса, что обеспечивает воздействие препарата на окислительно-восстановительные процессы. Кроме того, никотинамид не оказывает выраженного сосудорасширяющего действия, имеющегося у никотиновой кислоты. Цианокобаламин (витамин B12) участвует в синтезе лабильных метильных групп, образовании метионина, холина и нуклеиновых кислот. Цианокобаламин регулирует процессы образования карнитина, способствует переносу свободных жирных кислот через мембрану митохондрий и предотвращает накопление недоокисленных жирных кислот. Динатрия аденозин тригидрат является производным аденозина, стимулирует метаболические процессы, а также обеспечивает стабильность препарата. Наличие лидокаина в растворителе обеспечивает уменьшение дискомфорта от инъекционного способа введения препарата. Среди побочных эффектов может отмечаться тошнота, головная боль, нервное возбуждение, жжение в месте введения, аллергические реакции. Однако в ходе проведенного исследования побочных действий препарата отмечено не было.

Таким образом, препарат Кокарнит обладает хорошей переносимостью и не имеет клинически значимых побочных действий. Результаты проведенного клинического исследования обосновывают целесообразность использования препарата Кокарнит в схемах комплексного лечения больных БАС.

Литература:

1. Завалишин И.А. Боковой амиотрофический склероз. - М., 2009. - 272 с.
2. Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз и окислительный стресс: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. - М., 2001. - 31 с.

3. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. - М., 2003. - 246 с.
 4. Мументалер М, Маттле Х. Неврология: Пер. с нем.; под ред. О.С. Левина. - М., 2009. - 920 с.
 5. Николаев С.Г., Банникова И.Б. Электромиографическое исследование в клинической практике. - Иваново, 1998. - 120 с.
 6. Скворцова В.И., Левицкий Г.Н. // *Consilium medicum*. - 2004. - Т 6, № 8. - С. 592—597.
 7. Скворцова В.И., Слонимский П.А., Шадрин М.И. и др. // *Журн. неврол и психиатрии им. С.С. Корсакова*. - 2006. - Т. 106, № 1. - С. 4-13.
 8. Хондариан О.А., Бунина Т.Л., Завалишин И.А. Боковой амиотрофический склероз. - М., 1978. - 264 с.
 9. Andersen E.M., Borasio G.D., Dengler R., Hardiman O. // *Eur. J. Neurol*. - 2005. - Vol. 12. - P. 921-938.
 10. Beal M.F // *Ann. Neurol*. - 1995. - Vol. 38, N 3. - P. 357-366.
 11. Norris FN. // *J. Neurol. Sci*. - 1993. - Vol. 118. - P. 48-55.
 12. *Peripheral neuropathy* / ed. by P.J. Dyck [et al.]. - W.B. Saunders Company, 1984.
 13. Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis // <http://www.wfnals.org/guidelines/1998elescorial/elescorial1998.htm>. Accessed November 8, 2005.
 14. Shulz J.B., Lindenau J., Seyfried J. et al. // *Eur. J. Biochem*. - 2000. - Vol. 267. - P. 4904-4911.
 15. Vedlink J.H., van den Berg L.N., Wokke J.H.J. // *J. Neurol*. - 2004. - Vol. 251. - P. 491-500.
- Медицинские новости. – 2010. – №9. – С. 89-92.