



Здоров'я нації - добробут держави

ф

раціональна фармакоТерапія

научно-практичний журнал для лікарів

2 (11) 2009

Тема номера:

Актуальні питання фармакотерапії в неврології

Применение α -липоевой кислоты
при цереброваскулярных заболеваниях

Применение α -липоевой кислоты при цереброваскулярных заболеваниях

Глутатион и ферменты его обмена играют важную роль в толерантности головного мозга к ишемии. Предшественники восстановленного глутатиона – его моноэтиловый эфир и N-ацетилцистеин – повышают концентрацию этого вещества в клетках, уменьшая размер инфаркта и улучшая исход инсульта. Получены также данные о значении глутатиона митохондрий для толерантности к ишемии мозга. Согласно клиническим наблюдениям, уже в первые часы после инсульта в крови возрастала концентрация глутатиона, а спустя 1 сут – глутатионпероксидазы; при этом активность последней отрицательно коррелировала с оценкой по шкале инсульта Национального института здоровья США (шкала NIHSS). Было также отмечено, что у части детей с семейным инсультом активность глутатионпероксидазы в плазме крови значительно снижена. В популяционном исследовании риск инфаркта мозга повышался при низкой концентрации восстановленного глутатиона в плазме.

α -Липоевая кислота (АЛК) является мощным первичным и вторичным антиоксидантом. Она увеличивает содержание восстановленного глутатиона и восстановленных витаминов С и Е в тканях. По результатам экспериментальных исследований, АЛК защищает мозг грызунов при ишемии, а в клинике улучшает состояние больных с дисциркуляторной энцефалопатией, ишемическим и геморрагическим инсультом. Однако связь этих изменений с системой глутатиона ранее подробно не изучалась.

Сотрудники Иркутского государственного медицинского университета, а также Иркутского государственного института усовершенствования врачей задались целью исследовать концентрацию восстановленного глутатиона и активность основных ферментов его метаболизма в плазме крови и эритроцитах больных с цереброваскулярными заболеваниями, а также изучить влияние АЛК на обмен глутатиона и ее терапевтическое действие при этих формах патологии.

В пилотное обследование были включены 135 человек, из них 25 с дисциркуляторной энцефалопатией, 12 – с геморрагическим и 75 – с ишемическим инсультом. Двадцать три человека без признаков цереброваскулярной патологии составили контрольную группу. Средний возраст пациентов – 64,9 года (в контрольной группе – 53,4 года); женщин было 57%, мужчин – 43%.

Диагностику сосудистых заболеваний головного мозга выполняли на основании клинико-лабораторных и функциональных методов с использованием ультразвуковой доплерографии, дуплексного сканирования, эхокардиографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Пациентам проводили стандартную базисную и дифференцированную (вазоактивную, антиагрегантную и ноотропную) терапию. Препарат АЛК вводили капельно внутривенно по 600 мг/сут в течение 10 дней, затем еще 10 дней по 600 мг внутрь.

Состояние больных количественно оценивали по шкале NIHSS. Содержание в пробах глутатиона и ферментов его метаболизма – глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы и глутатионредуктазы – определяли стандартными спектрофотометрическими методами. Содержание компонентов системы глутатиона сравнивали по дисперсиям (критерий F) и средним (критерий t Стьюдента). Так как данные по шкале NIHSS отличались от нормального распределения (по тесту Шапиро–Уилкса $p = 0,023$), статистический анализ проводили по непараметрическим методам – критерию Уилкоксона для разностей пар и критерию U Манна–Уитни. Описаны только значимые сдвиги ($p < 0,05$).

По результатам исследования при дисциркуляторной энцефалопатии выявлено выраженное повышение активности глутатионтрансферазы в эритроцитах и плазме без изменения других показателей. В отличие от этого при ишемическом инсульте в эритроцитах и плазме выражено возростала активность глутатионпероксидазы, в эритроцитах – глутатионтрансферазы, а в плазме – активность глутатионредуктазы и концентрация восстановленного глутатиона. При геморрагическом инсульте в плазме увеличивалась активность глутатионредуктазы и особенно глутатионпероксидазы. Более низкая частота значимых изменений может быть связана с малым размером группы.

Наиболее широко исследовали больных с ишемическим инсультом. При заболевании легкой степени тяжести наблюдалось лишь значительное повышение активности глутатионпероксидазы в плазме. Для ишемического инсульта средней степени тяжести было характерно увеличение в плазме и эритроцитах активности глутатионтрансферазы, только в плазме – концентрации восстановленного глутатиона и активности глутатионпероксидазы. При ишемическом инсульте тяжелой степени как в плазме, так и в эритроцитах возростала активность глутатионпероксидазы, в плазме – активность глутатионредуктазы, а в эритроцитах – концентрация восстановленного глутатиона. Следовательно, сдвиги в обмене глутатиона были существенны. У пациентов с ишемическим инсультом средней степени активность глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы в плазме и эритроцитах при поступлении в больницу и начале лечения до 3 сут была закономерно повышена, а при более поздней госпитализации этого не наблюдалось (единственным изменением было увеличение концентрации восстановленного глутатиона в плазме крови). При ишемическом инсульте

тяжелой степени у выживших больных в эритроцитах и особенно в плазме происходило накопление восстановленного глутатиона и резкое увеличение активности глутатионпероксидазы, повышение активности глутатионредуктазы в плазме. У умерших в результате ишемического инсульта больных (через 2-25 сут после исследования крови, медиана – 9 сут) все эти изменения отсутствовали.

Авторами отмечено, что независимо от остроты и тяжести цереброваскулярного заболевания сдвиги всегда заключались в возрастании показателей – увеличении активности ферментов и концентрации восстановленного глутатиона. Это означает, что система глутатиона закономерно переходила на более высокий уровень функционирования.

С патобиохимических позиций усиленное функционирование системы глутатиона противостоит оксидативному стрессу, играющему важную роль в развитии инсульта. Наиболее частый биохимический сдвиг – повышение активности антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы – защищает ткани от активных форм O_2 и продуктов пероксидации, позволяет в определенной степени восстановить равновесие и улучшить редокс-регуляцию. В пользу такой интерпретации свидетельствуют полученные данные об активации при ишемическом инсульте средней степени тяжести глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы в эритроцитах и плазме крови при относительно ранней, но не поздней госпитализации. Хорошо известно, что при более раннем начале лечения состояние и прогноз больных намного лучше. Вероятно, без защитных реакций системы глутатиона выживание при тяжелой цереброваскулярной патологии невозможно. В этом отношении самый резкий сдвиг в обмене глутатиона при ишемическом инсульте – повышение в плазме в 4,2 раза активности глутатионпероксидазы у тяжелых, но выживших больных – может рассматриваться как максимальная защитная реакция. При ишемическом инсульте средней степени тяжести этот показатель увеличивался только в 1,6 раза.

Стандартная терапия ишемического инсульта средней степени вернула к уровню контроля два из четырех измененных показателей – активность глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы плазмы. Добавление к лечению курсового введения АЛК нормализовало все показатели. При тяжелой степени ишемического инсульта стандартная терапия также повлияла на концентрацию восстановленного глутатиона и активность глутатионпероксидазы в эритроцитах, снизила активность последней в плазме, а также увеличила содержание восстановленного глутатиона в плазме. Добавление к лечению АЛК способствовало дополнительной нормализации показателей глутатиона и глутатионпероксидазы в плазме и снижению активности глутатионредуктазы в эритроцитах. Следовательно, даже при тяжелом течении заболевания произошли положительные сдвиги, особенно при добавлении АЛК, при котором нормализовались четыре прежде увеличенных показателя из пяти. Этому мог способствовать новый эффект АЛК – уменьшение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Обнаружение при инсульте влияния АЛК на активность ферментов метаболизма глутатиона представляет большой интерес. Авторы подчеркивают принципиальное различие в активности антиоксидантных ферментов в острый период и при улучшении состояния, проявляющееся в: 1) защите от опасного оксидативного стресса (активация соответствующих протективных ферментов); 2) восстановлении баланса оксидантов и антиоксидантов.

Оценка клинической эффективности по шкале NIHSS показала, что при более раннем (до 3 сут) начале лечения ишемического инсульта средней степени тяжести медиана баллов NIHSS уменьшилась на 67% ($p = 0,032$), при более позднем – изменения отсутствовали. При ишемии средней тяжести курс стандартной терапии уменьшал медиану баллов на 38%; такое же лечение, но с добавлением АЛК – на 67%; при тяжелой степени ишемического инсульта – соответственно на 24 и 48%. Таким образом, все четыре варианта лечения влияли положительно и значимо. Так как тяжесть ишемического инсульта существенно не влияла на соотношение лечебных эффектов ($p > 0,22-0,36$), для каждого из двух вариантов терапии объединили группы со средней и тяжелой степенью. Это обусловило увеличение количества пациентов в группах и, как следствие, статистическую значимость различий между двумя видами терапии: при использовании одностороннего критерия U дополнительное лечебное действие АЛК доказано – медиана увеличилась с 30 до 55% ($p = 0,030$). Следовательно, как улучшение состояния системы глутатиона при лечении с добавлением АЛК, так и повышение активности глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы в эритроцитах и плазме при более раннем начале терапии совпадают с более низкими баллами по шкале NIHSS. Это подтверждает значение системы глутатиона в поддержании толерантности к инсульту.

Исходя из вышеизложенного, авторы полагают, что лечебное применение АЛК при инсульте заслуживает дальнейшего изучения в контролируемых рандомизированных клинических исследованиях.

Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Шпрах В.В. и др. Система глутатиона крови при цереброваскулярных заболеваниях и коррекция нарушений ее функции α -липоевой кислотой // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – № 9. – С. 36-40