

Применение идебенона (нобена) в неврологической практике

И. В. Дамулин

Успехи современной неврологии в немалой степени связаны с получением новых данных о механизмах возникновения болезней нервной системы. В последнее время все большее внимание уделяется нарушениям внутриклеточных энергетических процессов, обусловленных дисфункцией митохондрий. Их патологии придается ведущее значение в развитии целого ряда первично-дегенеративных, сосудистых, наследственных и опухолевых заболеваний нервной системы [21, 46]. Нарушение их функционирования может приводить к избыточному образованию свободных радикалов с формированием оксидантного стресса. При избыточном образовании свободных радикалов происходит повреждение клеточных структур - липидов, белков, ДНК. Происходящая при этом активация глутаматергических NMDA-рецепторов приводит к повышенному поступлению ионов кальция внутрь клеток с последующим нарушением их функций [43, 50]. В частности, повышается активность ряда ферментов, включая протеинкиназу С, кальций-кальмодулинзависимую протеинкиназу II, фосфолипазы, протеазы, NO-синтетазу, эндонуклеазы и орнитиндекарбоксилазу. Эти и другие ферменты в данной ситуации приводят к нарушению структуры внутриклеточных белков, еще большему образованию свободных радикалов и активации процессов перекисного окисления липидов.

В норме во всех клетках имеются механизмы, способные регулировать содержание свободных радикалов. Существующие антиоксидантные механизмы можно разделить на две группы - препятствующие возникновению оксидантного стресса и инактивирующие свободные радикалы [22]. К первым относятся различные ферменты - супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, под действием которых уменьшается образование высокоактивных свободных радикалов. Вещества второй группы - витамины Е и С, бета-каротин, убихиноны и др. взаимодействуют непосредственно со свободными радикалами, предотвращая тем самым повреждение клеточных структур. Кроме того, имеет значение ряд защитных механизмов, связанных с белками, которые содержат ионы металлов (железо, медь, марганец). Имеющееся в норме равновесие между прооксидантными и антиоксидантными процессами при патологических состояниях может нарушаться, что и приводит в конечном итоге к возникновению оксидантного стресса.

Значительная подверженность головного мозга патологическим изменениям, обусловленным оксидантным стрессом, связана с рядом причин: высоким содержанием в ткани мозга полиненасыщенных

жирных кислот, высоким уровнем по сравнению с другими тканями организма утилизации кислорода (составляя 2-3% массы тела, он потребляет 20% кислорода), высокой концентрацией ионов железа и относительным дефицитом защитных механизмов [40, 46]. Так, показано, что у пациентов с деменцией сосудистого и первично-дегенеративного генеза снижено содержание в сыворотке крови некоторых антиоксидантов, особенно витаминов А, С и Е [27].

Сказанное делает вполне понятным интерес к использованию антиоксидантов при различных неврологических заболеваниях, включая сосудистую деменцию и болезнь Альцгеймера. Их применение позволяет уменьшить концентрацию экстра- и интрацеллюлярных свободных радикалов - до возникновения повреждения нейронов и активации микроглии [22]. Одним из перспективных антиоксидантов для применения в неврологии является убихинон (коэнзим Q10) [1]. Этот препарат уже с успехом используется у больных с атеросклерозом и артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью [1]. Однако ввиду химического строения (он является липидом) коэнзим Q10 плохо растворяется в воде, что затрудняет его проникновение в клетки [7]. Подобных недостатков лишен идебенон.

Идебенон [6-(10-гидроксидецил) 2,3-диметокси-5-метил-1,4-бензохинон; CV-2619] (нобен) является производным бензохинона и структурно напоминает коэнзим Q (убихинон) [29, 30, 33], по сравнению с коэнзимом Q10 он имеет существенно меньшие размеры, обладает меньшей гидрофобностью и большей антиоксидантной активностью. Этот препарат легче проникает через гематоэнцефалический барьер.

В практической деятельности идебенон используется с 80-х годов прошлого века, в том числе для коррекции когнитивных нарушений различного генеза [33, 48]. В частности, в Японии идебенон в 1986 г. был лицензирован для применения при цереброваскулярной недостаточности [33]. Помимо сосудисто-мозговой недостаточности (включая сосудистую деменцию), этот препарат применяется при болезни Альцгеймера, митохондриальных цитопатиях, атаксии Фридрейха и некоторых других состояниях.

Фармакокинетика

В клинической практике идебенон обычно используется в дозах от 60-90 до 300-360 мг/сут [4, 33, 48, 71]. Он быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, пик концентрации в крови достигается через 1-3 ч после перорального приема (после еды) и зависит от дозы [29, 33]. Через гематоэнцефалический барьер проникают как сам препарат, так и его метаболиты.

Метаболизируется идебенон в печени, экскретируется с мочой и фекальными массами, в основном в виде метаболитов. Период полужизни составляет около 18 ч. Длительной аккумуляции идебенона в тканях экспериментальных животных и человека не происходит. Какого-

либо неблагоприятного взаимодействия с другими лекарственными препаратами не отмечено [33], хотя ранее упоминалось о возможности изменения фармакокинетических параметров при одновременном назначении идебенона и антиконвульсантов, которые нередко используются при митохондриальных цитопатиях [51].

Механизм действия

Идебенон активизирует дыхательную функцию митохондрий и оказывает положительное влияние на процессы перекисного окисления липидов в ткани головного мозга [29, 33, 35, 38, 45, 48, 71]. При этом снижается вероятность повреждения нейронов, в основе которого лежит избыточный выброс глутамата. В эксперименте установлено, что под влиянием идебенона происходит ингибирование процессов апоптоза [69]. В основе такого эффекта лежат как антиоксидантные свойства препарата, так и его способность стимулировать выработку нейротрофических факторов. В условиях эксперимента в культуре нервной ткани идебенон предотвращал образование свободных радикалов в цитозоли и митохондриях, при этом снижалась концентрация продуктов оксидантного повреждения белков [14]. Помимо наличия антиоксидантных свойств, идебенон аналогично коэнзиму Q10 характеризуется способностью действовать как переносчик электронов в дыхательной цепи митохондрий [35, 45]. На фоне назначения идебенона активируется образование АТФ, а также утилизация глюкозы в нервной ткани, параллельно снижается вероятность возникновения лактатацидоза [38, 41, 45].

Ингибирование под влиянием идебенона процессов перекисного окисления в митохондриях лежит в основе его протективного влияния на митохондриальную мембрану [35]. Защитные свойства препарата подтверждены в ряде экспериментальных исследований [35, 64, 69]. По механизму действия идебенон имеет ряд преимуществ перед другими антиоксидантами [34]. Так, большинство антиоксидантов, включая аскорбиновую кислоту, в отличие от идебенона быстро снижают концентрацию ионов железа и тем самым существенно нарушают гомеостаз. По сравнению с высокогидрофобными антиоксидантами, в частности с витамином Е, которые снижают концентрацию перекисных соединений липидов, идебенон непосредственно влияет на образование перекисных соединений, участвующих в патологических процессах на ранних этапах индуцированных ионами железа нарушений. Помимо того, идебенон, благодаря своему строению способен проникать в клетки и пересекать гематоэнцефалический барьер, более предпочтителен в отношении эффективности по сравнению с коэнзимом Q10 [29, 34]. Он легко проникает в клетки даже при нормальном уровне коэнзима Q10 [29].

В культуре астроглиальных клеток идебенон ингибирует метаболизм арахидоновой кислоты, действуя на циклооксигеназу и липооксигеназу. Таким образом, препарат вызывает потенциальный центральный противовоспалительный эффект [16]. В экспериментальных

исследованиях показано, что в условиях церебральной ишемии идебенон нормализует сниженный уровень ацетилхолина в различных областях головного мозга (особенно в передних отделах), а также ингибирует снижение уровня АТФ и увеличение содержания лактата и свободных жирных кислот [33]. Помимо ацетилхолинергической системы, он действует на серотонинергическую и дофаминергическую системы. Препарат предотвращает обусловленное бета-амилоидом повреждение нейронов гиппокампа и увеличивает содержание нейротрофических факторов в ткани головного мозга [49, 69, 74]. Последнее представляется особенно важным, поскольку в генезе нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, снижение выработки нейротрофических факторов непосредственно связано с пониженной способностью к выживанию нейронов в патологических условиях.

Когнитивные нарушения (сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера)

В экспериментах на животных установлено, что идебенон способен улучшать память и способность к обучению при ишемических повреждениях головного мозга [74]. У человека установлена и подтверждена результатами многоцентровых исследований эффективность препарата при мультиинфарктной деменции [11, 41]. Так, данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [41] с включением 108 пациентов с мультиинфарктной деменцией в возрасте $73,9 \pm 4,8$ года продемонстрировали статистически значимое улучшение в когнитивной сфере, а также уменьшение выраженности поведенческих расстройств после курса терапии идебеноном, который назначали в суточной дозе 90 мг (по 45 мг дважды в день) в течение 120 дней. Сходные данные получены и другими авторами [11].

Идебенон эффективен также у больных с цереброваскулярной недостаточностью разной степени выраженности: после курса лечения им в дозе 90 мг/сут улучшение когнитивных функций по шкалам, оценивающим как немедленное, так и отсроченное воспроизведение, произошло уже через 1,5-2 мес [38, 48]. Применение препарата у больных в постинсультном периоде способствует уменьшению выраженности двигательных нарушений и степени инвалидизации [28], параллельно происходит улучшение в когнитивной сфере.

Этот препарат с успехом используется и при болезни Альцгеймера [12, 31, 32, 48], что подтверждено результатами ряда рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [33, 72]. Следует заметить, что положительный эффект в этих случаях был менее выраженным и фиксировался в более поздние сроки, чем при сосудистой деменции [48]. У таких больных идебенон использовался в суточных дозах от 90 до 360 мг при длительности исследований от 6-24 мес, оценка по шкале MMSE составляла от 10 до 24 баллов [31, 33]. При использовании более высоких доз положительный эффект идебенона у пациентов с болезнью Альцгеймера повышается [72]. Однако

назначение идебенона в меньших дозах (до 40 мг/сут) даже при длительной терапии (в течение года) существенного влияния на характер когнитивного дефекта и степень его прогрессирования не оказывает [58].

У пациентов, получавших идебенон в суточной дозе 360 мг в течение 12 мес, улучшение на 7 баллов и более по ADAS-Cog было выявлено в 57% случаев, в группе плацебо - в 33% [33]. Сходные изменения отмечены и по шкале общего клинического впечатления. Определялось также некоторое повышение активности в повседневной жизни больных [33].

Многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое исследование [31], в которое вошли 450 пациентов с болезнью Альцгеймера, продемонстрировало значимое дозозависимое положительное влияние идебенона как на их клинический статус, так и на состояние высших мозговых функций. Продолжительность исследования в этом случае составляла 24 мес. По данным другого рандомизированного двойного слепого исследования [32], в котором сравнивалась эффективность идебенона и такрина, улучшение зафиксировано соответственно у 50 и 39% больных.

Следует заметить, что некоторые авторы [36] рассматривают идебенон в качестве средства, способного влиять на течение болезни Альцгеймера. Одним из подтверждений этого являются данные о сохранении положительного эффекта после завершения исследования и отмены препарата [31]. Однако такое мнение разделяют не все авторы [70]. Для более точной оценки эффективности идебенона при болезни Альцгеймера необходимы дальнейшие исследования [33].

Митохондриальные цитопатии

Ключевая роль патологии митохондрий в патогенезе некоторых заболеваний, проявляющихся мышечной слабостью, снижением мышечного тонуса и отсутствием сухожильных рефлексов, установлена в начале 60-х годов прошедшего столетия [26, 71]. В 70-е годы была показана гетерогенность этой группы заболеваний как по клиническим проявлениям, так и по лежащему в основе их патогенеза дефекту. Однако революционные изменения в данной области неврологии начались в 80-х годах, когда стали активно изучаться генетические основы митохондриальных цитопатий. В работах последних лет показана генетическая гетерогенность этих заболеваний [3, 5, 21, 61, 71].

Среди основных форм митохондриальных цитопатий следует отметить митохондриальную энцефаломиопатию с лактат-ацидозом и инсультами (MELAS), миоклонус-эпилепсию с разорванными красными волокнами (MERFF), неврогенную мышечную слабость, атаксию и пигментозный ретинит (NARP), леберовскую врожденную атрофию зрительных нервов, синдром Лея и ряд других состояний [3, 5, 6, 21, 26, 59, 61, 71]. Наиболее частым проявлением этих состояний является миопатия, сопровождающаяся или не сопровождающаяся лактат-ацидозом [5, 26].

Наличие у больного комплекса синдромов, включающего глухоту, кардиомиопатию и сахарный диабет - в сочетании с энцефалопатией и миопатией, с большой долей вероятности свидетельствует о митохондриальной цитопатии [26]. Довольно характерно для этой группы состояний также наличие прогрессирующей наружной офтальмоплегии, пигментной ретинопатии в комбинации с другими неврологическими расстройствами, а кроме того, миоклонус-эпилепсии в сочетании с повышением уровня лактата в сыворотке крови [5, 59]. У детей диагностика нередко затруднена, поскольку часто в неврологическом статусе представлен только один симптом - мышечная гипотония.

Для лечения митохондриальных цитопатий используются как фармакологические, так и нефармакологические методы, включая специально разработанные программы упражнений, а также в последнее время - пересадка органов (сердца, печени) [20]. Относительная редкость таких заболеваний, клиническая и генетическая гетерогенность, довольно значительные вариации в выраженности неврологических расстройств и характере прогрессирования патологического процесса объясняют трудности проведения клинических испытаний, удовлетворяющих требованиям доказательной медицины (рандомизация и т.п.). Нередко практические врачи руководствуются соображениями исключительно эмпирического характера, рекомендуя тот или иной препарат или метод лечения [26]. Однако при этом следует учитывать потенциальную опасность применения некоторых лекарственных средств (в частности, кортикостероидов) при митохондриальных цитопатиях [26]. Пациентам с эпилептическими припадками с осторожностью следует назначать вальпроаты, которые могут неблагоприятно влиять на обмен карнитина [6, 20].

Поэтому вполне понятен интерес к новым препаратам, способным воздействовать на механизмы развития митохондриальных цитопатий [20, 30]. Одним из них является идебенон [17, 20, 30]. Обычно его назначают в суточной дозе 90-225 мг [26], хотя иногда и в более высоких (по 135 мг 3 раза в день) [17]. На фоне терапии идебеноном у больных с синдромом MELAS отмечается улучшение церебрального метаболизма, существенно менее значительными становятся кардиальные расстройства, а при леберовской форме атрофии зрительных нервов наблюдается улучшение зрительных функций [10, 17, 29, 59, 71].

Добавление идебенона к коэнзиму Q10 при синдроме MELAS способствует нарастанию мышечной силы, а также увеличению оценки по Векслеровской шкале интеллекта взрослых (WAIS); на фоне лечения только коэнзимом Q10 существенной динамики по WAIS не отмечено [30]. Последующее лечение идебеноном в суточной дозе 180 мг на протяжении 11 мес помимо клинического улучшения сопровождалось снижением уровня лактата в спинномозговой жидкости. При терапии идебеноном в комбинации с рибофлавином больных с MELAS зафиксированы не только клиническое улучшение и отсутствие новых

инсультоподобных эпизодов, но также нормализация электроэнцефалографических параметров и регресс структурных изменений головного мозга по данным МРТ [30, 47]. Идебенон рассматривается как препарат, способный существенно улучшить долгосрочный прогноз при этом синдроме [47].

У пациентов с леберовской наследственной оптической невропатией на фоне терапии идебеноном (90 мг/сут) отмечено улучшение зрительных функций [30, 44]. Положительный эффект терапии подтверждался результатами магнитно-резонансной (МР) спектроскопии головного мозга и мышц [17, 30].

Атаксия Фридрейха

Это одна из наиболее часто встречающихся в западных странах форм наследственных дегенеративных атаксий - одно-два случая на 50 000-100 000 населения, однако гетерозиготное носительство патологического гена встречается гораздо чаще - один случай на 100-120 человек [2, 3, 15, 18, 24]. Возможно, что частота этого заболевания в популяции выше - при использовании современных генетических методов диагностики получены несколько иные цифры: заболеваемость - один случай на 29 000 населения, гетерозиготное носительство - один случай на 60-90 человек [18]. Это аутосомно-рецессивное заболевание обычно клинически дебютирует в возрасте 8-15 лет и проявляется прогрессирующими нарушениями ходьбы и атаксией в конечностях, а также дизартрией, отсутствием глубоких рефлексов на нижних конечностях, нарушениями глубокой чувствительности в дистальных отделах конечностей, а также пирамидной симптоматикой (в виде рефлекса Бабинского) в ногах. В ряде случаев заболевание возникает и в более старшем возрасте, даже в шестой-седьмой декаде жизни [2, 15, 18]. Нейроморфологические изменения при атаксии Фридрейха в большей мере затрагивают спинной мозг, а не ствол головного мозга или мозжечок [24]. Они заключаются в дегенерации задних столбов спинного мозга и спинно-мозжечковых путей, кортико-спинальных путей, ядер ствола мозга и мозжечка, ножек мозжечка, гибели крупных чувствительных нейронов спинномозговых ганглиев и поражении периферических нервов [2, 3, 24].

Несмотря на то что атаксия Фридрейха обычно рассматривается как мозжечковое заболевание, значительная часть изменений при этом заболевании локализованы вне структур мозжечка. Деформации скелета (полая стопа, сколиоз) отмечаются в 90% случаев [24]. Почти у 80-90% больных, помимо неврологического дефекта, имеется гипертрофическая кардиомиопатия, которая в большинстве случаев проявляется клинически. Пациенты могут предъявлять жалобы на боли в области сердца, усиленное сердцебиение, одышку [2]. Кроме того, нередко возникают аритмии, в том числе фибрилляция предсердий. В настоящее время кардиомиопатия, особенно ее гипертрофическая (а не дистрофическая) форма, рассматривается как одно из кардинальных проявлений атаксии Фридрейха, а ее генез связывают с механизмом

оксидантного стресса [15, 37, 66]. На ЭКГ изменения - в основном в виде нарушений реполяризации, выявляются у 80% больных, а у 40% при ЭхоКГ определяются признаки гипертрофии миокарда [23]. При комбинированном использовании ЭКГ и ЭхоКГ кардиальные изменения выявляются у 95% больных [15]. В большинстве случаев в третьей декаде жизни больные оказываются прикованными к инвалидному креслу. Кардиальные нарушения являются основной причиной смерти, причем наличие у больных гипертрофической кардиомиопатии вдвое увеличивает риск летального исхода [18, 23, 24].

В конце 80-х годов XX века было показано, что возникновение атаксии Фридрейха обусловлено мутацией в гене, кодирующем митохондриальный белок фратаксин. В большинстве наблюдений дефект локализован на длинном плече 9-й хромосомы в локусе 9q13-q21 [2, 3, 15, 18, 21, 25, 66]. Мутация при этом заболевании заключается в патологическом увеличении числа копий внутригенных тандемных тринуклеотидных повторов гуанин - аденин - аденин. У 98% больных экспансия этих повторов определялась на обеих хромосомах, в единичных случаях имеют место нуклеотидные замены в кодирующей части гена [2, 15, 19, 24].

В основе патогенеза атаксии Фридрейха лежит нарушение содержания фратаксина, приводящее к митохондриальной дисфункции и обусловленному этим оксидантному стрессу [2, 15, 18, 19, 21, 24, 61, 66]. В частности, отмечается дефицит одного из ферментов цикла Кребса аконитазы и комплексов I, II и III митохондриальной дыхательной цепи. Возрастает чувствительность митохондрий к повреждающему действию оксидантного стресса. В настоящее время митохондриальный дефект, характерный для этого заболевания, подтвержден не только экспериментальными данными, но и результатами прижизненного исследования у больных скелетных мышц и миокарда при помощи МР-спектроскопии [25].

Предпринимавшиеся ранее попытки использовать при атаксии Фридрейха с терапевтической целью фосфатидилхолина, циталопрама, производных серотонина, тиреотропин-рилизинг-фактора, амантадина, креатина и некоторых других препаратов положительных результатов не дали [15, 18, 25, 60]. Назначение препаратов, снижающих уровень ионов железа в сыворотке крови, также оказалось безуспешным, что вполне объяснимо, учитывая отсутствие влияния препаратов этой группы на содержание ионов железа в митохондриях [15]. Внедрение в клиническую практику идебенона несколько изменило ситуацию. Использование его при атаксии Фридрейха позволяет предотвратить повреждение митохондрий [15, 39, 55, 57, 61, 64, 66]. Полученные в настоящее время экспериментальные данные свидетельствуют о кардиопротективной эффективности этого препарата даже в случае полного отсутствия фратаксина [64]. Помимо восстановления дыхательной функции митохондрий, отмечается уменьшение содержания ионов железа в миоцитах [25].

На фоне лечения идебеноном в суточной дозе 5 мг/кг отмечено снижение количества биохимических маркеров оксидантного стресса и выраженности кардиомиопатии [13, 19, 25, 34, 42, 55-57, 60, 62]. При этом уменьшение кардиомиопатии на 20% произошло у половины больных, получавших идебенон [34]. Следует заметить, что значимый положительный эффект идебенона (клинический и параклинический) отмечается при длительной терапии - 12 мес и более [13, 42], однако содержание биохимических маркеров оксидантного стресса уменьшается уже через 8 нед [62]. В то же время достоверного влияния на неврологический статус больных в этих исследованиях установлено не было. Возможно, это связано с недостаточной продолжительностью исследований - для клинического проявления положительного эффекта со стороны нервной системы необходимо более длительное наблюдение [62].

Исследование с помощью ЭхоКГ, проведенное спустя год после окончания терапии, подтвердило уменьшение выраженности кардиомиопатии [25]. Продолжение лечения после года способствовало дальнейшему положительному клиническому эффекту. В частности, улучшение кардиологических показателей, которое отмечалось после трехлетнего курса терапии, также подтверждалось данными как клинических, так и параклинических исследований, что позволило отменить проводившуюся по поводу сердечной недостаточности терапию бета-блокаторами [57]. После 5 лет терапии идебеноном гипертрофия миокарда продолжала уменьшаться, при этом каких-либо признаков сердечной недостаточности у больных не выявлялось [57]. Положительное влияние препарата на миоциты подтверждалось результатами эндомиокардиальной микробиопсии, проведенной при катетеризации, при этом активность большинства ферментов дыхательной цепи восстановилась до нормы. Подчеркивается, что раннее назначение идебенона при атаксии Фридрейха может предотвращать развитие столь характерной (и потенциально опасной для жизни больных) кардиомиопатии [17]. При этом считается, что для достижения лучшего эффекта необходимо в течение продолжительного периода времени использовать идебенон в более высоких, чем 5 мг/кг, суточных дозах [23].

Важно, что к настоящему времени получены свидетельства положительного действия идебенона и на неврологический статус больных атаксией Фридрейха [9, 15]. Так, лечение им в суточной дозе 5-10 мг/кг привело к уменьшению выраженности дизартрии у 83% больных, неловкости в руках у 22%, письма у 33%, повышенной утомляемости у 50% [8]. В большинстве случаев улучшение наступало спустя несколько месяцев терапии и, по мнению авторов [8], может быть связано не с антиоксидантными, а с иными свойствами препарата - этот аспект требует дальнейших исследований. Степень улучшения в неврологической сфере у получавших идебенон детей коррелировала с концентрацией препарата в крови, причем достоверное уменьшение атаксии было отмечено уже через 3 мес терапии [9]. Считается, что назначение идебенона в ранних стадиях атаксии Фридрейха может

замедлить ее прогрессирование и остановить прогрессирование атрофии мозжечка [9, 15].

В последнее время получены экспериментальные данные, заставляющие усомниться в общепринятой точке зрения на значимость оксидантного стресса как ведущего механизма развития атаксии Фридрейха, однако положительный эффект идебенона при этом заболевании дает основание предполагать наличие его дополнительных, пока неизвестных свойств, что говорит о необходимости продолжения исследований [65].

Показания к назначению	Суточная доза	Продолжительность лечения
Цереброваскулярная недостаточность различной выраженности [38, 48]	90 мг	3–6 мес
Мультиинфарктная деменция [11, 41, 48]	90 мг	3–6 мес
Постинсультные нарушения [28]	90 мг	4 мес
Болезнь Альцгеймера [31, 32, 48]	90–360 мг	6–24 мес
Митохондриальные диспатии (синдром MELAS, леберовская наследственная оптическая невропатия) [17, 30]	90–405 мг	До 20 мес
Атаксия Фридрейха [13, 42, 56]	5–10 мг/кг	1 год – 5 лет

В таблице суммированы показания, дозы и данные о продолжительности лечения при рассмотренных выше заболеваниях.

Другие заболевания

Имеются сведения о возможности применения идебенона при хорее Гентингтона [52, 54], однако полученные результаты нельзя назвать обнадеживающими [53]. Ни этот препарат, ни другие антиоксиданты, включая коэнзим

Q10, существенного влияния на степень прогрессирования этого заболевания пока не продемонстрировали. Можно лишь согласиться с тем, что здесь необходимы дополнительные, более обширные и длительные исследования [53].

Идебенон рассматривается как весьма перспективный препарат для применения при алкоголизме и сахарном диабете [38]. Возможно, это обусловлено его способностью предотвращать повреждение гепатоцитов, связанное с оксидантным стрессом [67]. Предполагается, что этот препарат мог бы с успехом использоваться при недавно открытых наследственных формах нейроферритинопатий, при которых происходит накопление ионов железа в базальных ганглиях, а патогенез связан с оксидантным стрессом [73]. Клинически такие заболевания проявляются экстрапирамидной симптоматикой в виде хорей, дистонии, ригидности, а также когнитивными нарушениями и тремором. Еще одним показанием к использованию идебенона служит обусловленное избыточным шумом снижение слуха [63]. Кроме того, есть данные о его успешном использовании при неврозах [4].

Побочные явления

Препарат обычно хорошо переносится, в том числе больными пожилого и старческого возраста [4, 11, 25, 38, 41, 48]. Сколь-либо значимых отрицательных изменений витальных функций, картины ЭКГ и

лабораторных показателей не отмечено даже при длительной (до 2 лет) терапии [31, 41, 48, 72].

Из побочных реакций следует отметить возможность возникновения симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, боли в области брюшной полости, диарея, некоторое повышение уровня печеночных ферментов преходящего характера) [15, 48]. Возможны также головокружение, головная боль, психомоторное возбуждение, нарушение сна и аллергические реакции (ринит, гиперемия лица) [4, 15, 48]. В подавляющем большинстве случаев эти явления регрессируют спонтанно, не требуя ни отмены препарата, ни дополнительной медикаментозной коррекции [48]. Поскольку идебенон способен *in vitro* ингибировать агрегацию тромбоцитов, считается, что его нужно с осторожностью использовать при указании в анамнезе на геморрагический инсульт или у больных, получающих антикоагулянты [68].

Таким образом, идебенон (нобен) представляется весьма перспективным препаратом для использования при разных по патогенезу неврологических заболеваниях. Антиоксидантные свойства лежат в основе его нейропротективного эффекта, связанного со способностью защищать клеточные мембраны и митохондрии от действия свободных радикалов. Кроме того, под действием идебенона сохраняется выработка в условиях церебральной ишемии основного энергетического субстрата клеток - АТФ. Дополнительный терапевтический эффект препарата обусловлен стимуляцией образования нейротрофических факторов и воздействием на нейротрансмиттерные системы. Немаловажно и то, что идебенон характеризуется хорошей переносимостью даже у пациентов пожилого и старческого возраста.

Литература

1. Аронов Д.М. Что важно знать практическому врачу об убихиноне (коэнзиме Q10). Рус мед журн 2006; 14: 4: 223-229.
2. Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Дегенеративные заболевания с преимущественным поражением пирамидной системы и мозжечка. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно. Изд. 4. М: Медицина 2005; 2: 16: 173-191.
3. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М: Медицинское информационное агентство 2002.
4. Краснов В.Н., Музыченко А.П., Милопольская И.М. и др. Новый нейрометаболический церебропротектор идебенон: перспективы применения в психиатрии. Соц и клин психиат 2000; 1: 61-63.

5. Мальмберг С.А. Нервно-мышечные заболевания. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно. Изд. 4. М: Медицина 2005; 2, 16: 571-648.
6. Яхно Н.Н., Помытко Н.П., Нечкина Н.П. и др. Синдром MELAS. В кн.: Практическая неврология. Под ред. Н.Н. Яхно и др. М: Медицина 2001; 304-316.
7. Armstrong J.S., Whiteman M., Rose P., Jones D.P. The coenzyme Q10 analog decylubiquinone inhibits the redox-activated mitochondrial permeability transition. Role of mitochondrial respiratory complex III. J Biol Chem 2003; 278: 49079-49084.
8. Arnold P., Kuntzer T., Boulat O. et al. Idebenone may improve patients with Friedreich's ataxia in increasing lipid peroxydation. J Neurol 2002; 249 Suppl 1: I/162.
9. Artuch R., Aracil A., Mas A. et al. Friedreich's ataxia: Idebenone treatment in early stage patients. Neuropediatrics 2002; 33: 190-193.
10. Balcer L.J., Galetta S.L. Optic Neuropathies. In: Neurological Therapeutics Principles and Practice. Ed. by J.H. Noseworthy. Second ed. Abingdon: Informa Healthcare 2006; 2: 165: 1931-1954.
11. Bergamasco B., Villardita C., Coppi R. Idebenone in the treatment of multi-infarct dementia: a randomised, double-blind, placebo controlled multicentre trial. Arch Gerontol Geriat 1992; 15: 271-278.
12. Buccafusco J.J., Terry A.V. Multiple central nervous system targets for eliciting beneficial effects on memory and cognition. J Pharmacol Experim Therap 2000; 295: 438-446.
13. Buyse G., Mertens L., Di Salvo G. et al. Idebenone treatment in Friedreich's ataxia: neurological, cardiac and biochemical monitoring. Neurology 2003; 60: 1679-1681.
14. Cardoso S.M., Pereira C., Oliveira C.R. The protective effect of vitamin E, idebenone and reduced glutathione on free radical mediated injury in rat brain synaptosomes. Biochem Biophys Res Commun 1998; 246: 703-710.
15. Chakravarty A. Friedreich's ataxia - yesterday, today and tomorrow. Neurol India 2003; 51: 176-182.
16. Civenni G., Bezzi P., Trotti D. et al. Inhibitory effect of the neuroprotective agent idebenone on arachidonic acid metabolism in astrocytes. Eur J Pharmacol 1999; 370: 161-167.
17. Cortelli P., Montagna P., Pierangeli G. et al. Clinical and brain bioenergetics improvement with idebenone in a patient with Leber's

hereditary optic neuropathy: a clinical and 31P-MRS study. *J Neurol Sci* 1997; 148: 25-31.

18. Delatycki M.B., Williamson R., Forrest S.M. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet* 2000; 37: 1-8.

19. De Michele G., Coppola G., Coccozza S., Filla A. A pathogenetic classification of hereditary ataxias: Is the time ripe? *J Neurol* 2004; 251: 913-922.

20. DiMauro S., Hirano M., Schon E.A. Mitochondrial encephalomyopathies: therapeutic approaches. *Neurol Sci* 2000; 21: S901-S908.

21. DiMauro S., Schon E.A. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *New Engl J Med* 2003; 348: 2656-2668.

22. Durany N., Munch G., Michel T., Riederer P. Investigations on oxidative stress and therapeutical implications in dementia. *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci* 1999; 249: Suppl 3: III/68-III/73.

23. Emond M., Lepage G., Vanasse M., Pandolfo M. Increased levels of plasma malondialdehyde in Friedreich ataxia. *Neurology* 2000; 55: 1752-1753.

24. Filla A., Coccozza S., De Michele G. Friedreich's ataxia: from the patient to the gene. *Neurol Sci* 2001; 22: S21-S25.

25. Filla A., Moss A.J. Idebenone for treatment of Friedreich's ataxia? *Neurology* 2003; 60: 1569-1570.

26. Finsterer J. Mitochondriopathies. *Eur J Neurol* 2004; 11: 163-186.

27. Foy C.J., Passmore A.P., Vahidassr M.D. et al. Plasma chain-breaking antioxidants in Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. *Q J Med* 1999; 92: 39-45.

28. Fustinoni O., Abiusi G., Mut A. et al. Effect of idebenone on the outcome of completed stroke. In: XVI World Congress of Neurology. Abstracts. Buenos-Aires 1997; 1: 7: 38.

29. Geromel V., Darin N., Chretien D. et al. Coenzyme Q10 and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: rationale and comparative benefits. *Mol Genet Metabol* 2002; 77: 21-30.

30. Gold D.R., Cohen B.H. Treatment of mitochondrial cytopathies. *Sem Neurol* 2001; 21: 309-325.

31. Gutzmann H., Hadler D. Sustained efficacy and safety of idebenone in treatment of Alzheimer's disease: Update on a 2-year double-blind multicentre study. *J Neural Transm* 1998; 54: Suppl: S301-S310.

32. Gutzmann H., Kuhl K.P., Hadler D. et al. Safety and efficacy of idebenone versus tacrine in patients with Alzheimer's disease: Results of a randomized, double-blind, parallel-group multicenter study. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 12-18.
33. Hashimoto K. Idebenone. In: Evidence-based dementia practice. Eds. N. Qizilbash et al. Oxford: Blackwell Sciences 2002; 530-535.
34. Hausse A.O., Aggoun Y., Bonnet D. et al. Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Heart* 2002; 87: 346-349.
35. Imada I., Fujita T., Sugiyama Y. et al. Effects of idebenone and related compounds on respiratory activities of brain mitochondria, and on lipid peroxidation of their membranes. *Arch Gerontol Geriat* 1989; 8: 323-341.
36. Jelic V., Winblad B. Treatment of mild cognitive impairment: rationale, present and future strategies. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: Suppl 179: 83-93.
37. Lang D. Cardiac hypertrophy and oxidative stress: a leap of faith or stark reality? *Heart* 2002; 87: 316-318.
38. Lingetti M., Porfido F.A., Ciarimboli M. et al. Evaluation patients of the clinical efficacy of idebenone in affected by chronic cerebrovascular disorders. *Arch Gerontol Geriat* 1992; 15: 225-237.
39. Lynch D.R., Farmer J.M., Balcer L.J., Wilson R.B. Friedreich ataxia. Effects of genetic understanding on clinical evaluation and therapy. *Arch Neurol* 2002; 59: 743-747.
40. Malecki E.A., Connor J.R. The case for iron chelation and/or antioxidant therapy in Alzheimer's disease. *Drug Devel Res* 2002; 56: 526-530.
41. Marigliano V., Abate G., Barbagallo-Sangiorgi G. et al. Randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre study of idebenone in patients suffering from multi-infarct dementia. *Arch Gerontol Geriat* 1992; 15: 239-248.
42. Mariotti C., Solari A., Torta D. et al. Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1676-1679.
43. Mark L.P., Prost R.W., Ulmer J.L. et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: Fundamental concepts for neuroimaging. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1813-1824.
44. Mashima Y., Kagasawa K., Wakakura M., Oguchi Y. Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? *J Neuroophthalmol* 2000; 20: 166-170.

45. Mordente A., Martorana G.E., Minotti G., Giardina B. Antioxidant properties of 2,3-dimethoxy-5-methyl-6-(10-hydroxydecyl)-1,4-benzoquinone (idebenone). *Chem Res Toxicol* 1998; 11: 54-63.
46. Moreira P.I., Siedlak S.L., Aliev G. et al. Oxidative stress mechanisms and potential therapeutics in Alzheimer disease. *J Neural Transm* 2005; 112: 921-932.
47. Napolitano A., Salvetti S., Vista M. et al. Long-term treatment with idebenone and riboflavin in a patient with MELAS. *Neurol Sci* 2000; 21: S981-S982.
48. Nappi G., Bono G., Merlo P. et al. Long-term idebenone treatment of vascular and degenerative brain disorders of the elderly. *Arch Gerontol Geriat* 1992; 15: 261-269.
49. Nitta A., Hasegawa T., Nabeshima T. et al. Oral administration of idebenone, a stimulator of NGF synthesis, recovers reduced NGF content in aged rat brain. *Neurosci Lett* 1993; 163: 219-222.
50. Parsons C.G., Danysz W., Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update. *Drug News Perspect* 1998; 11: 9: 523-569.
51. Pisano P., Durand A., Autret E. et al. Plasma concentrations and pharmacokinetics of idebenone and its metabolites following single and repeated doses in young patients with mitochondrial encephalomyopathy. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 167-169.
52. Quinn N., Schrag A. Huntington's disease and other choreas. *J Neurol* 1998; 245: 709-716.
53. Ranen N.G., Peyser C.E., Coyle J.T. et al. A controlled trial of idebenone in Huntington's disease. *Mov Disord* 1996; 11: 549-554.
54. Ross C.A., Margolis R.L. Huntington's disease. *Clin Neurosci Res* 2001; 1: 142-152.
55. Rustin P., von Kleist-Retzow J.C., Chantrel-Groussard K. et al. Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a preliminary study. *Lancet* 1999; 354: 477-479.
56. Rustin P. The use of antioxidants in Friedreich's ataxia treatment. *Exp Opin Investig Drugs* 2003; 12: 569-575.
57. Rustin P., Bonnet D., Rotig A. et al. Idebenone treatment in Friedreich patients: One-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2004; 62: 524-525.

58. Sabe L., Kuzis G., Garcia Cuerva A. et al. A randomized, double-blind, placebo controlled study of idebenone in Alzheimer disease (AD). In: XVI World Congress of Neurology. Abstracts. Buenos-Aires 1997; 5: 12: 22.
59. Schmiedel J., Jackson S., Schafer J., Reichmann H. Mitochondrial cytopathies. *J Neurol* 2003; 250: 267-277.
60. Scholz L., Zange J., Abele M. et al. L-carnitine and creatine in Friedreich's ataxia. A randomized, placebo-controlled crossover trial. *J Neural Transm* 2005; 112: 789-796.
61. Schon E.A., Manfredi G. Neuronal degeneration and mitochondrial dysfunction. *J Clin Invest* 2003; 111: 303-312.
62. Schultz J.B., Dehmer T., Schols L. et al. Oxidative stress in patients with Friedreich's ataxia. *Neurology* 2000; 55: 1719-1721.
63. Sergi B., Fetoni A.R., Paludetti G. et al. Protective properties of idebenone in noise-induced hearing loss in the guinea pig. *Neuroreport* 2006; 17: 857-861.
64. Seznec H., Simon D., Monassier L. et al. Idebenone delays the onset of cardiac functional alteration without correction of Fe-S enzymes deficit in a mouse model for Friedreich ataxia. *Human Molecular Genet* 2004; 13: 1017-1024.
65. Seznec H., Simon D., Bouton C. et al. Friedreich ataxia: the oxidative stress paradox. *Human Molecular Genet* 2005; 14: 463-474.
66. Sherer T., Greenamyre J.T. A therapeutic target and biomarker in Friedreich's ataxia. *Neurology* 2000; 55: 1600-1601.
67. Shivaram K.N., Winklhofer-Roob B.M., Straka M.S. et al. The effect of idebenone, a coenzyme Q analogue, on hydrophobic bile acid toxicity to isolated rat hepatocytes and hepatic mitochondria. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 480-492.
68. Suno M., Terashita Z., Nagaoka A. Inhibition of platelet aggregation by idebenone and mechanism of the inhibition. *Arch Gerontol Geriat* 1989; 8: 313-321.
69. Takuma K., Yoshida T., Lee E. et al. CV-2619 protects cultured astrocytes against reperfusion injury via nerve growth factor production. *Eur J Pharmacol* 2000; 406: 333-339.
70. Thal L.J., Grundman M., Berg J. et al. Idebenone treatment fails to slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurology* 2003; 61: 1498-1502.

71. Thyagarajan D. Mitochondrial Disease. In: Neurological Therapeutics Principles and Practice. Ed. J.H.Noseworthy. Second ed. Abingdon: Informa Healthcare 2006; 2: 152: 1743-1758.

72. Weyer G., Babej-Dolle R.M., Hadler D. et al. A controlled study of two doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease. Neuropsychobiol 1997; 36: 73-82.

73. Wills A.J., Sawle G.V., Guilbert P.R., Curtis A.R.J. Palatal tremor and cognitive decline in neuroferritinopathy. J Neurol Neurosurg Psychiat 2002; 73: 91-92.

74. Yamada K., Tanaka T., Han D. et al. Protective effects of idebenone and alpha-tocopherol on beta-amyloid-(1-42)-induced learning and memory deficits in rats: implication of oxidative stress in beta-amyloid-induced neurotoxicity in vivo. Eur J Neurosci 1999; 11: 83-90.