

Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга

Д.м.н., проф. С.А. РУМЯНЦЕВА*, д.м.н., проф. А.И. ФЕДИН, О.Н. СОХОВА

The antioxidant treatment of brain ischemic lesions

S.A. RUMYANTSEVA, A.I. FEDIN, O.N. SOKHOVA

Российский государственный медицинский университет, Москва

Ключевые слова: антиоксидантная терапия, мексидол, инсульт.

Key words: antioxidants, brain ischemia, stroke, mexidol.

Острые и хронические ишемические поражения головного мозга, прежде всего церебральный инсульт, стали в нашей стране ведущими причинами смертности и инвалидизации населения, что является основным аргументом для разработки эффективных методов патогенетического лечения [1—4]. Терапевтические стратегии, базирующиеся на принципах энергокоррекции, рассматриваются как весьма эффективные методы нейропротекции. Эти стратегии позволяют сбалансировать энергетику клетки и уменьшить выраженность церебральных расстройств уже на первых этапах «ишемического каскада», катализатором которого является снижение синтеза АТФ и прогрессирование окислительного стресса [5—9].

Синтез АТФ в цикле окислительного фосфорилирования является многоэтапным процессом, так как на каждом из этапов цикла за счет реакций разложения, трансформации или декарбоксилирования субстратов окисления образуется несколько молекул АТФ. Одним из важнейших этапов цикла, дающим большой выход энергии, является окисление янтарной кислоты. Активация окисления янтарной кислоты и ее соли — сукцината — позволяет значительно увеличить синтез АТФ, предотвращая развитие тяжелых последствий энергодиффицита как для клетки и ткани, так и для всего организма. Выполняя по отношению к циклу Кребса каталитическую функцию, янтарная кислота снижает в крови концентрацию других продуктов данного цикла — лактата, пирувата и цитрата, быстро накапливающихся на ранних стадиях гипоксии. Адаптогенное значение окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой заключается в феномене быстрого ресинтеза АТФ. Особенно велика роль окисления янтарной кислоты в адекватном функционировании нервной ткани. Именно в нервной ткани действует гамма-

аминобутиратный шунт (цикл Робертса), в котором из гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) через промежуточную стадию янтарного альдегида вновь и вновь ресинтезируется янтарная кислота, являющаяся активным стимулятором синтеза АТФ [1, 8, 10, 11]. В условиях окислительного стресса образование янтарной кислоты возможно также в реакции окислительного дезаминирования альфа-кетоглутаровой кислоты в печени. Антиоксидантное действие янтарной кислоты обусловлено также ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, нормализацией содержания гистамина и серотонина и повышением микроциркуляции в органах и тканях. Противоишемический эффект янтарной кислоты связан не только с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и с восстановлением активности ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи — цитохромоксидазы [1, 11, 12].

Одним из наиболее эффективных и широко используемых фармакологических энергокорректоров, синтезированных из соли янтарной кислоты, является мексидол (2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцинат), относящийся к группе синтетических антиоксидантов. Обладая широким спектром воздействия на различные механизмы регуляции метаболической активности клеток, препарат является антиоксидантом, ингибитором свободных радикалов и мембранопротектором, он уменьшает активацию перекисного окисления липидов и повышает активность физиологической антиоксидантной системы [12—14]. Мексидол активизирует энергосинтезирующие функции митохондрий, улучшая энергетический обмен клетки. При этом препарат стабилизирует и липидный гомеостаз, уменьшает уровень холестерина и липопротеидов низкой плотности [10], обладает мембраностабили-

зирующим действием, оказывает модулирующее влияние на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы-транспортеры нейромедиаторов, рецепторные комплексы, в том числе бензодиазепиновые, ГАМК и ацетилхолиновые, улучшает синаптическую передачу и, следовательно, взаимосвязь отдельных церебральных структур [10, 14, 15].

Улучшая и стабилизируя мозговой метаболизм, мексидол также корректирует расстройства микроциркуляции, улучшает реологию крови, подавляет агрегацию тромбоцитов, улучшает работу иммунной системы, активизирует внутриклеточный синтез белка и нуклеиновых кислот, за счет чего стимулирует репаративные процессы и ограничивает зону ишемического повреждения при полушарном инсульте. Именно у больных с полушарными поражениями к концу первых суток заболевания часто выявляется гипероксия, возникающая вследствие гипервентиляционного синдрома. При этом у пациентов существенно снижаются концентрации компонентов антиоксидантных систем [9, 16—19].

При внутривенном капельном введении в дозе от 100 до 1000 мг в сутки мексидол оказывает выраженный антиоксидантный эффект. Клиническая эффективность мексидола проявляется регрессом общемозговых нарушений (в том числе, расстройств сознания) и значимо более быстрым, по сравнению с плацебо, восстановлением двигательных функций, редукцией признаков вазомоторной нестабильности [9, 17, 20]. Совокупность мембранотропного и противогипоксического действия мексидола позволяет назначать его в комплексной терапии острых синдромов ишемии и гипоксии, возникающих при самых разных клинических ситуациях, прежде всего при нарушениях мозгового кровообращения ишемического и геморрагического характера. Эффективность мексидола показана как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте. При этом было отмечено, что препарат нужно применять в соответствующих адекватных дозировках: 800 мг в сутки внутривенно капельно в течение 14—15 дней. При болюсном внутривенном введении мексидола в дозе 100—300 мг в виде острой фармакологической пробы при ишемическом инсульте выявлено улучшение функциональной активности головного мозга по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) [19, 21]. Подобный эффект оказывают препараты с быстро реализуемым действием, что дает возможность использования мексидола на догоспитальном этапе. В настоящее время мексидол в дозе 200—400 мг включен в стандарты оказания медицинской помощи больным с инсультом на догоспитальном этапе, что позволяет стабилизировать состояние больных уже в острейшем периоде [8].

Некоторые параметры фармакокинетики мексидола, например, то, что время максимального эффекта препарата C_{max} составляет 0,58 ч от момента

введения, а период полураспада $T_{0,5}$ равен 4 ч [12, 14], позволяют изменять режимы назначения препарата в различных клинических ситуациях. При остром ишемическом инсульте, учитывая фармакокинетические особенности препарата, мексидол рекомендуется назначать 2 раза в день по 300 мг с интервалом в 12 ч (внутривенно капельно в разведении на физиологическом растворе); суточную дозу мексидола, составляющую 600 мг, рекомендуется принимать в течение 5 дней [16]. Затем дозу снижают до 200 мг 2 раза в день внутривенно (400 мг в сутки) в течение следующих 6—8 дней. Далее препарат назначают внутримышечно однократно в дозе 100 мг в сутки в течение еще 2 последующих недель, а затем переходят на длительный прием пероральных форм препарата в дозе 125 мг 2—3 раза в сутки. Длительность перорального приема составляет не менее 2 мес. При таком режиме назначения мексидола отмечена более выраженная положительная динамика неврологического статуса в сравнении с пациентами, которым препарат назначали по стандартной схеме — 300 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней. Подобная схема назначения мексидола позволяет не только полностью реализовать антиоксидантные и энергетически активирующие эффекты препарата, но и постепенно активировать, «тренировать» собственные антиоксидантные системы организма, о чем свидетельствует нарастание их активности, выявленное по динамике лабораторных параметров [8, 16].

При особенно тяжелых клинических ситуациях эффекта мексидола, применяемого изолированно в стандартных дозах, для полноценной коррекции окислительного стресса может быть недостаточно. Учитывая низкую токсичность препарата, дозу мексидола в таких случаях можно увеличивать до 800—1000 мг в сутки [8, 17, 22, 23].

За счет мембранопротекторного действия мексидола снижается вязкость клеточной мембраны и изменяется связь мембран с рецепторами и интегральными белками. Препарат действует на разные рецепторные системы, повышая связь транспортных белков с ГАМКергическими и бензодиазепиновыми рецепторами [8, 14, 24]. Это многорецепторное влияние объясняет многофакторность действия мексидола. По мнению Т.А. Ворониной [14], мексидол вызывает аллостерическое (дополнительное) изменение конформации многих рецепторов, что приводит к улучшению лиганд-рецепторного взаимодействия, особенно в метаболитических рецепторах, «работающих» через специальные транспортные G-белки. С этим действием связывают наличие у препарата дополнительных эффектов, которые расширяют сферу его клинического применения, в том числе анксиолитического и антиамнестического.

Анксиолитические свойства мексидола, сопоставимые с эффектами классических бензодиазепи-

нов [14, 24—27], обусловлены его выраженным ГАМК-А-модулирующим действием. Этот клинко-фармакологический эффект можно использовать разными способами, в том числе: у возбужденных больных с острым инсультом мексидол можно применять изолированно; в ситуациях, когда требуется усиление действия стандартных анксиолитиков, мексидол можно применять в комбинациях с другими ГАМК-миметиками. При проведении комбинированной терапии следует также учитывать, что ГАМК-А-блокаторы (например, цефалоспорины) способны снижать эффективность мексидола [8].

Антиоксидантная активность мексидола и его анксиолитическое, а при увеличении дозы до 750—1000 мг — и седативное действие позволили широко использовать этот препарат при лечении черепно-мозговой травмы (ЧМТ), в том числе в остром периоде ушиба мозга средней и тяжелой степеней. На 8—12-е сутки от момента начала терапии мексидолом в дозе 400 мг внутривенно капельно положительная динамика отмечалась у 80% больных с ЧМТ. У больных с отдаленными последствиями закрытой ЧМТ при длительном назначении препарата в составе комплексной терапии отмечено уменьшение частоты эпизодов повышения внутричерепного давления, обычно возникающих даже после легкой ЧМТ [6, 8, 14].

Синергизм мексидола с противоэпилептическими препаратами (ПЭП) позволяет применять его совместно с вальпроатами, ламотриджином и другими ПЭП при лечении фармакорезистентной эпилепсии [8]. В частности, при комбинации мексидола с карбамазепином дозу антиконвульсанта можно уменьшить в 2 раза без снижения его терапевтического эффекта.

Комбинации с дофаинмиметиками (проноран) позволяют использовать мексидол в качестве компонента терапии болезни Паркинсона, сосудистого паркинсонизма и некоторых других нейродегенеративных заболеваний. В ходе многочисленных исследований было выявлено, что антиоксидантное действие мексидола проявляется быстрее, чем у других препаратов [26, 28, 29].

Широкое применение мексидола в лечении острого инсульта и хронической ишемии мозга было начато в 90-х годах прошлого века с исследований, проводившихся в клинике под руководством А.И. Федина и НИИ неврологии РАМН (в настоящее время — Научный центр неврологии). В этих исследованиях были показаны клиническая эффективность препарата, положительная динамика состояния электрогенеза головного мозга, достоверное снижение активности оксидантной с одновременной стимуляцией антиоксидантной систем по таким параметрам, как содержание малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и др. [18, 19]. В более поздний период аналогичные данные были по-

лучены в работах С.М. Виничука [10]. Исследование по методу «случай—контроль» показало, что комплексная терапия с использованием мексидола достоверно увеличивала степень регресса неврологического дефицита при инсульте, снижала степень инвалидизации больных по модифицированной шкале Рэнкина. Препарат снижал уровень первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов перекисного окисления липидов и повышал активность ферментативной системы антиоксидантной защиты.

Посвященное мексидолу двойное слепое плацебо-контролируемое исследование В.И. Скворцовой и соавт. [9, 17] продемонстрировало, что раннее (в первые 6 ч от момента возникновения клинических симптомов инсульта) внутривенное введение мексидола в дозе 300 мг в сутки в течение 14 дней приводит к достоверно более выраженному регрессу очаговой неврологической симптоматики и улучшению исходов инсульта. В ходе исследования было также установлено улучшение показателей биоэлектрической активности головного мозга по данным ЭЭГ и параметров цикла окислительного фосфорилирования, что свидетельствует об оптимизации работы дыхательной цепи митохондрий.

В ряде работ рассмотрен интересный аспект действия мексидола в качестве компонента комплексной терапии совместно с антигипертензивными средствами у больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Показано, что применение мексидола позволяет не только стабилизировать параметры психоневрологического статуса, но и достоверно улучшить показатели системной гемодинамики и реологические свойства крови [14, 16, 23, 30].

В исследовании С.М. Кузнецовой [25] отражено положительное влияние комбинированной терапии мексидолом (внутривенно капельно в дозе 200 мг в сутки в течение 7 дней, а затем в таблетках по 125 мг 2 раза в день в течение 2 нед) на течение восстановительного периода при церебральном инсульте. Терапия мексидолом улучшала самочувствие, память, интеллектуально-мнестические функции. После курсового лечения мексидолом у больных в значительной степени уменьшились проявления, обусловленные недостаточностью кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне (шаткость при ходьбе, головокружение), а также головная боль, которая в определенной степени была обусловлена хронической гипоксией. Положительная динамика отмечалась и со стороны вегетативной нервной системы, больные стали менее зависимы от метеорологических изменений, стресса. После лечения наблюдалось снижение раздражительности, улучшились сон, память, настроение, у пациентов уменьшился уровень депрессии по геронтологической шкале Гамильтона. Отмечено также улучшение це-

ребральной гемодинамики, что выражалось в уменьшении толщины комплекса интима—медиа, увеличении линейной систолической скорости кровотока в сосудах каротидного и вертебрально-базиллярного бассейнов.

Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [14, 22]. Применение мексидола позволяло значимо улучшить качество жизни не только самих пациентов, перенесших инсульт, но и их родственников, так как у больных достоверно повышался уровень социальной адаптации и навыков самообслуживания, например, таких как возможность самостоятельно пользоваться туалетом, умываться, принимать пищу.

Широко используется мексидол и в хирургической практике, прежде всего для защиты мозга у

больных при ангиохирургических вмешательствах. Так, в исследовании, включавшем 272 больных, показано, что применение мексидола в до- и послеоперационный периоды при ангиохирургическом лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения повышает его безопасность и эффективность [31].

В заключение следует отметить, что в фармакоэкономических исследованиях была показана эффективность включения мексидола в схемы лечения инсульта, что позволяло уменьшить неврологический дефицит, сократить сроки лечения и повысить качество жизни больных. Экономический эффект от использования мексидола в 1,7—2,3 раза превышает затраты на его приобретение [32].

ЛИТЕРАТУРА

1. Виленский В.С., Аносов И.И. Инсульт. Л: Медицина 1980; 272.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журн неврол и психиат 2003; 9: Инсульт: 114.
3. Гусев Е.И. Проблемы инсульта в России. Журн неврол и психиат 2003; 9: Инсульт: 3—5.
4. Гусев В.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 327.
5. Бурчинский С.Г. Современные подходы к нейропротекции. Новости мед фарм 2004; 10—11: 6—7.
6. Бурчинский С.Г. Нейропротекторная фармакотерапия в гериатрии: защита от чего и для чего. Здоров'я України 2006; 8: 42—43.
7. Верижникова Е.В., Петрусенко И.С., Шоломов И.И. Современные аспекты цитопротекторной коррекции в нейрореаниматологии. Взгляд клинического фармаколога. Бюл эксперимент биол мед 2005; 1: 14—17.
8. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и др. Критические состояния в клинической практике. М: Международная издательская группа «Медицинская книга» 2011; 640.
9. Скворцова В.И. Лечение острого ишемического инсульта. Журнал «Неотложная терапия» 2005; 1—2: 20—24.
10. Виничук С.М. Окислительный стресс при остром ишемическом инсульте и его коррекция антиоксидантом мексидолом. Междунар неврол журн 2006; 4: 45—52.
11. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии. Психофармакол биол наркол 2001; 1: 27—37.
12. Воронина Т.А. Мексидол, основные эффекты, механизм действия, применение. Метод. реком. 2000; 45.
13. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Психофармакол биол наркол 2001; 1: 2—12.
14. Воронина Т.А. Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. К 2004; 16.
15. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М 1995; 65.
16. Луцкий М.А. Окислительный стресс и терапия антиоксидантами. Атмосфера. Нервные болезни 2007; 3: 15—20.
17. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Приложение «Инсульт». Журн неврол и психиат 2006; 18.
18. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. Журн неврол и психиат 2000; 10: 34—38.
19. Федин А.И., Румянцева С.А., Миронова О.П., Евсеев В.Н. Применение антиоксиданта мексидол у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Метод. реком. 2000; 28.
20. Садчиков Д.В., Куликова Т.Н., Лопатин И.В. и др. Мексидол в терапии критических состояний. Саратов 2005; 8.
21. Шевченко А.Л. К вопросу о терапевтической активности мексидола в терапии больных с ишемическими инсультами. Междунар неврол журн 2006; 6: 87—93.
22. Пузырева Т.А. К вопросу о применении мексидола при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях. Неврол психиат 2004; 2: 27—30.
23. Садчиков Д.В., Куликова Т.Н., Лопатин И.В., Жильцов А.Д. Применение мексидола в критических состояниях. Метод. реком. М 2002.
24. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина. Вopr мед химии 2001; 3: 45—51.
25. Кузнецова С.М. Мексидол в реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт. Укр неврол журн 2007; 3: 77—81.
26. Новиков В.Е., Ковалева Л.А., Лосенкова С.О. и др. Фармакология антиоксидантов на основе оксипиридина. Вестн Смоленской гос мед акад 2004; 1: 23—32.
27. Павлов И.С., Медведева Л.А. Мексидол в клинике пограничной психиатрии. К 2004; 16.
28. Миронов Н.В., Суднева В.В., Горяйнова И.И. Применение препарата мексидол в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом в восстановительном периоде. Кремлевская медицина 2001; 2: 27—29.
29. Островая Т.В., Черный В.И., Горюнич Г.А. и др. Исследование влияния мексидола на функциональное состояние ЦНС у больных с ишемическим инсультом. Междунар неврол журн 2005; 4: 51—56.
30. Медведева Л.А. Применение мексидола в терапии дисциркуляторных энцефалопатий. Неврол психиат 2002; 4: 38—41.
31. Кандыба Д.В., Жулёв Н.М., Сокуренок Г.Ю., Маркова О.С. Применение препарата мексидол в комплексном консервативном и ангиохирургическом лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения экстракраниального генеза. Журнал Фарматека 2006; 7: 25—30.
32. Умаров С.З. Фармакоэкономический анализ методов лекарственной терапии нарушений мозгового кровообращения. Журнал Фарматека 2006; 5: 67—70.