

Эффективная тканевая противоишемическая терапия сосудистых заболеваний головного мозга различного генеза

Верткин А. Л.

ГБОУ ВПО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова”. Москва, Россия

Статья посвящена одной из актуальнейших тем современного здравоохранения — цереброваскулярным заболеваниям. Рассмотрены основные патогенетические механизмы формирования сосудистых поражений головного мозга с акцентом на ведущее звено патогенеза — энергодифицит. Опираясь на обзор имеющейся доказательной базы, дана оценка эффективности применения в комплексной терапии сосудистых поражений головного мозга антиоксиданта мексидола, — препарата, наиболее зарекомендовавшего себя в клинической практике.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, мексидол, поражения головного мозга.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 69–78
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-69-78>

Поступила 16/03-2016

Принята к публикации 05/04-2016

Effective tissue antiischemic therapy of etiologically various vascular diseases of the brain

Vertkin A. L.

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD). Moscow, Russia

The article focuses on the one of crucial topics in modern healthcare — cerebrovascular diseases. Main pathogenetic ways are considered for vascular complications of the brain, with highlighted energy deficiency as main part of pathogenesis. Taking an evidence data, we evaluate efficacy of mexidol (LLC “Farmasoft”, Russia), an antioxidant for combination therapy of vascular injury of the brain that has been proven as one of the best in clinical practice.

Key words: cerebrovascular diseases, mexidol, brain lesion.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(2): 69–78
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-69-78>

АОЗ — антиоксидантная защита, АТФ — аденозинтрифосфат, в/в — внутривенно, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ИИ — ишемический инсульт, ПЭП — противоэпилептические препараты, СРБ — С-реактивный белок, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания, ЧМТ — черепно-мозговая травма, ЭЭГ — электроэнцефалография.

Введение

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), в основе которых лежат либо острая ишемия, либо хроническая гипоксия, всегда были и остаются серьезной проблемой современного здравоохранения. В настоящее время снижения заболеваемости, к примеру ишемическим инсультом (ИИ), не наблюдается. ЦВЗ, в частности инсульт, занимают ведущее место среди причин заболеваемости и смертности населения [1]. Согласно оценкам ВОЗ за 2012г, инсульт стал причиной 2,5 млн. летальных исходов. Вместе с тем, он является лидирующей причиной инвалидизации населения. По данным Национального регистра инсульта РФ, 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в постороннем уходе, а 20%

не могут самостоятельно передвигаться. Постепенно прогрессирующая хроническая ишемия мозга также ассоциирована с увеличением инвалидизации. Последствия острой ишемии головного мозга в виде парезов и параличей или хронической ишемии в виде интеллектуально-мнестических нарушений и деменции среди работоспособного населения естественным образом приводят к финансовым потерям, не говоря уже о том моральном бремени, которое возлагается на семьи пациентов [2].

В настоящий момент существует несколько вариантов помощи пациентам с инсультом, имеющих высокий уровень доказательности, применяемых либо в первые часы развития мозговой катастрофы — тромболитическая терапия (ТЛТ), либо

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (495) 611-05-60

e-mail: kafedrakf@mail.ru

[Верткин А. Л.* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи].

связанные с профилактикой инсульта. Другое перспективное направление в лечении инсульта — антиоксидантная защита (АОЗ) головного мозга в остром периоде инсульта — требует создания доказательной базы с привлечением современных методов параклинического контроля, в частности нейровизуализации. Использование антиоксидантов и антигипоксантов у пациентов с ЦВЗ привлекает пристальное внимание в течение нескольких последних десятилетий. Высокий интерес к данному направлению в терапии ЦВЗ становится понятен и оправдан при более детальном рассмотрении основных патогенетических механизмов формирования сосудистых проблем.

Патофизиологические основы применения антиоксидантной терапии при сосудистой патологии

Биохимические и патофизиологические предпосылки для использования препаратов из группы антиоксидантов сегодня хорошо известны.

Патоморфологическими основами церебральной ишемии являются многообразные патогенетические факторы, приводящие к формированию ишемических очагов в структурах мозга. Тяжесть поражений мозга определяется как размерами и локализацией зон ишемии, так и вторичными постишемическими расстройствами, прежде всего прогрессирующим отеком мозга. Патогенез поражения церебральных структур при сосудистых ишемических нарушениях всегда однотипен, несмотря на фоновое многообразие причин, их вызывающих. Синдром ишемии у больных с хронической ишемией мозга, острым инсультом, другими формами ЦВЗ всегда определяет тяжесть функционально-морфологического поражения мозга. Главным патобиохимическим компонентом синдрома клеточной, тканевой и органной ишемии становится энергодефицит. Сохранение энергетического гомеостаза мозга, в т.ч. при ишемических церебральных расстройствах, происходит при участии ряда саморегулирующих систем, поддерживающих баланс между энергозатратными и энергопродуцирующими процессами. В условиях нарушения энергообразующих процессов, лежащих в основе церебрального ИИ, именно дисбаланс энергетического метаболизма может негативно сказаться на клетке и даже привести к ее гибели. Синтез энергии аденозинтрифосфата (АТФ) в гликолитических циклах является главной задачей энергетического конвейера клетки, который работает как в цитоплазме, где идет анаэробное разложение глюкозы, так и в митохондриях, где функционирует цикл Кребса. На каждом из этапов этого цикла за счет реакций разложения, трансформации или декарбоксилирования субстратов окисления происходит синтез нескольких молекул АТФ. Суммирование молекул или квантов энергии реализуется синтезом 38 молекул АТФ. Одним из важнейших этапов цикла является окисление янтарной кислоты, являющейся метаболитом пятой

и субстратом шестой реакции цикла Кребса. Активация окисления янтарной кислоты и ее соли — сукцината — приводит к активизации синтеза АТФ. Особенно значим ресинтез янтарной кислоты для ишемизированной ткани, т.к. он способен предотвратить развитие тяжелых последствий энергодефицита как для клетки и ткани, так и для всего организма. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает в крови концентрацию других продуктов этого цикла — лактата, пирувата и цитрата, быстро накапливающихся на ранних стадиях гипоксии. Феномен быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой, сопровождающийся АТФ-зависимым восстановлением пула пиримидиновых динуклеотидов, осуществляет “монополизацию дыхательной цепи”, биологическое значение которой заключается в быстром ресинтезе АТФ. Особенно велика роль янтарной кислоты в адекватном функционировании нервной ткани. В нервной ткани функционирует Y-аминобутиратный шунт (цикл Робертса), в ходе которого из Y-аминомасляной кислоты через промежуточную стадию янтарного альдегида образуется янтарная кислота, являющаяся активным стимулятором синтеза АТФ [3-6]. В условиях окислительного стресса образование янтарной кислоты возможно также в реакции окислительного дезаминирования α -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 [5-7].

Мексидол. Доступная энергокоррекция с доказанной эффективностью

Одним из наиболее эффективных и широко используемых фармакологических энергокорректоров в клинической практике лечения энергодефицита является мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) (ООО “НПК “Фармасофт”, Россия).

Обладея 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 системы АОЗ [7-9]. Мексидол активирует энергосинтезирующие функции митохондрий, улучшая энергетический обмен клетки. Вместе с тем препарат стабилизирует липидный гомеостаз, уменьшая уровень холестерина

и липопротеидов низкой плотности [4], а также обладает мембраностабилизирующим действием, оказывает модулирующее влияние на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы-транспортёры нейромедиаторов, рецепторные комплексы, в т.ч. бензодиазепиновые, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и ацетилхолиновые, улучшает синаптическую передачу и, как следствие, взаимосвязь отдельных церебральных структур [4, 9, 10]. Стабилизируя мозговой метаболизм, мексидол корригирует расстройства микроциркуляции, улучшая реологию крови, подавляя агрегацию тромбоцитов, стимулируя работу иммунной системы, активизируя внутриклеточный синтез белка и нуклеиновых кислот, за счет чего усиливает репаративные процессы и ограничивает зону ишемического повреждения при полушарном инсульте [11-15].

Исследователями Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, в ходе эксперимента с использованием лабораторных крыс, доказано, что мексидол проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в разные отделы головного мозга животных. Наибольшая его концентрация определяется в ткани коры больших полушарий. Внутри нервных клеток мексидол обнаруживают как в цитоплазматической, так и в митохондриальной фракциях. Проникновение мексидола через ГЭБ в разные структуры головного мозга может объяснить все его основные фармакологические эффекты — нейропротекторный, антигипоксический, антиоксидантный, анксиолитический и ноотропный [8, 16, 17]. При этом максимальную концентрацию в гомогенатах мозжечка и таламуса обнаруживали уже через 30 мин после введения препарата, а в гомогенатах коры больших полушарий и продолговатого мозга — через 1 ч. При перерасчете полученных концентраций мексидола в гомогенатах исследуемых отделов головного мозга крыс из нг/мл в мМ установлено, что они примерно соответствуют концентрациям, в которых препарат проявляет антиоксидантную активность; в опытах *in vitro*, например, содержание мексидола 600 нг/мл соответствует уровню 0,047 мМ [18]. При изучении корреляции между концентрацией мексидола в гомогенатах разных отделов головного мозга крыс и его содержанием в плазме крови была выявлена достоверная прямая зависимость. Это свидетельствует о том, что проникновение мексидола в головной мозг через ГЭБ, скорее всего, носит характер простой диффузии. В эксперименте максимальная корреляционная связь ($r=0,8222$, $p=0,000$) между концентрацией мексидола в таламусе и в плазме крови и более быстрое время ее достижения по сравнению с другими отделами головного мозга (уже через 30 мин после введения препарата), вероятно, связаны с тем, что в пробу таламуса попадала и гипоталамо-гипофизарная область, где ГЭБ имеет высокую проница-

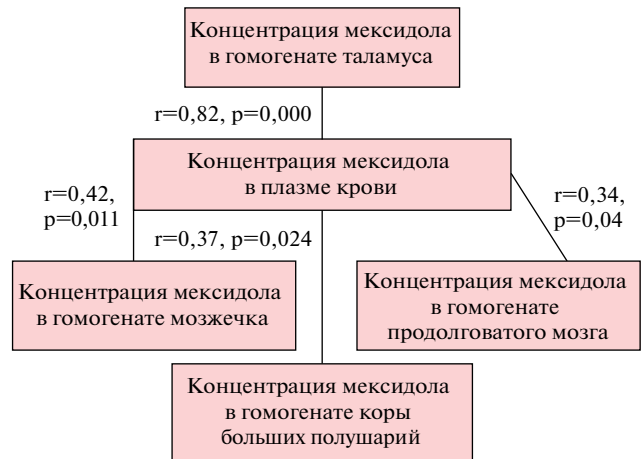


Рис. 1 Зависимость концентрации мексидола в гомогенатах разных отделов головного мозга от его концентрации в плазме крови.

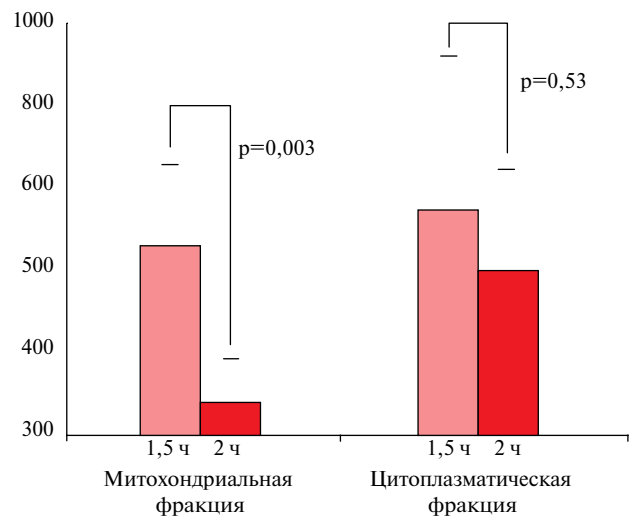


Рис. 2 Концентрация мексидола (ось ординат, нг/мл) в митохондриальной и цитоплазматической фракциях коры больших полушарий ($M \pm SD$) через 1,5 и 2 ч (ось абсцисс) после введения.

емость [8], и мексидол может проникать в головной мозг за более короткое время (рисунок 1). Концентрация мексидола в гомогенате коры больших полушарий через 1 ч после введения превышала его содержание в гомогенатах мозжечка, таламуса и продолговатого мозга, а через 1,5 ч — в гомогенате мозжечка. Такие различия, скорее всего, связаны с тем, что для приготовления гомогената коры больших полушарий использовалась только кора — серое вещество, представленное преимущественно нейронами и нейроглией, способными накапливать мексидол. Для приготовления гомогенатов таламуса, мозжечка и продолговатого мозга брались образцы головного мозга, содержащие также значительное количество белого вещества, представленного нервными волокнами, не накапливающими мексидол. В ходе выполнения работы было показано, что мек-

сидол способен проникать внутрь митохондрий, которые являются основной мишенью его фармакологического воздействия. Пик концентрации в митохондриях наблюдали через 1,5 ч и после этого его содержание резко снижалось (рисунок 2). Видимо, после проникновения внутрь митохондрий мексидол быстро гидролизует на составные компоненты — 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин и янтарную кислоту. Первый метаболит начинает связывать свободные радикалы, образующиеся в процессе переноса электронов по дыхательной цепи митохондрий, а второй включается в цикл трикарбоновых кислот [8, 16, 17]. Обобщая представленные данные, можно сделать следующие выводы: мексидол проникает через ГЭБ в ткань головного мозга, накапливаясь преимущественно в коре больших полушарий, и он способен проникать внутрь нервных клеток, обнаруживаясь в митохондриальной и цитоплазматической фракциях.

Фармакокинетика и фармакодинамика

При внутривенном (в/в) капельном введении в дозе от 100 до 1000 мг/сут. мексидол оказывает выраженный антиоксидантный эффект. Клиническая эффективность мексидола проявляется регрессом общемозговых нарушений, в т.ч. расстройств сознания, и значимо более быстрым, по сравнению с плацебо, восстановлением двигательных функций, редукцией признаков вазомоторной нестабильности [12, 15, 19]. 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 доказана как при ИИ, так и при геморрагическом инсульте. При этом было отмечено, что препарат нужно применять в соответствующих адекватных дозировках: 800 мг/сут. в/в капельно в течение 14-15 сут. При в/в введении мексидола в дозе 100-300 мг в виде острой фармакологической пробы при ИИ выявлено улучшение функциональной активности головного мозга по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) [14, 20]. Подобный эффект оказывают препараты с быстро реализуемым действием, что дает возможность использовать мексидол на догоспитальном этапе. В настоящее время мексидол в дозе 200-400 мг включен в стандарты оказания медицинской помощи больным инсультом на догоспитальном этапе, что позволяет стабилизировать состояние пациентов в остром периоде [3].

Некоторые параметры фармакокинетики мексидола, например, то, что время максимального эффекта препарата составляет 0,58 ч от момента введения, а период полураспада равен 4 ч [7, 9], позволяют изменять режимы назначения препарата в различных клинических ситуациях. При остром

ИИ, учитывая фармакокинетические особенности препарата, мексидол рекомендуется назначать 2 раза в сут. по 300 мг с интервалом в 12 ч — в/в капельно в разведении на физиологическом растворе; суточную дозу мексидола, составляющую 600 мг, рекомендуется применять в течение 5 сут. [11]. Затем дозу снижают до 200 мг 2 раза в сут. в/в (400 мг/сут.) в течение следующих 6-8 сут. Далее препарат назначают внутримышечно однократно в дозе 100 мг/сут. в течение еще 2 последующих нед., а затем переходят на длительный прием пероральных форм препарата в дозе 125 мг 2-3 раза в сут. 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 сут. в течение 10 сут. Подобная схема назначения мексидола позволяет не только полностью реализовать антиоксидантные и энергокорректирующие эффекты препарата, но и постепенно активировать, “тренировать” собственные системы АОЗ организма, о чем свидетельствует нарастание их активности, установленное по динамике лабораторных параметров [3, 11].

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/сут. [3, 12, 19, 21]. 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 [3, 9, 22]. Это многорецепторное влияние объясняет многофакторность действия мексидола.

Мексидол вызывает аллостерическое (дополнительное) изменение конформации многих рецепторов, что приводит к улучшению лиганд-рецепторного взаимодействия, особенно в метаботропных рецепторах, “работающих” через специальные транспортные G-белки [9]. С этим действием связывают наличие у препарата дополнительных эффектов, которые расширяют сферу его клинического применения, в т.ч. анксиолитического и антиамнестического. Анксиолитические свойства мексидола, сопоставимые с эффектами классических бензодиазепинов [9, 22-24], обусловлены его выраженным ГАМК-А-модулирующим действием. Этот клинко-фармакологический эффект можно использовать разными способами, в т.ч.: у возбужденных больных с острым инсультом мексидол можно применять изолированно; в ситуациях, когда

МЕКСИДОЛ®

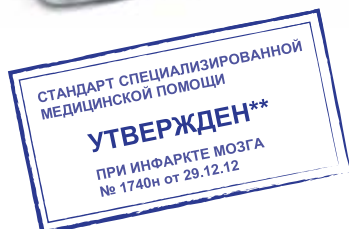
этилметилгидроксипиридина сукцинат



В клинической практике с 1996 года



Препарат выбора
№1*



- 🧠 Оригинальный
этилметилгидроксипиридина сукцинат
- 🧠 Противоишемическое действие**
антигипоксанта и антиоксидантные
эффекты
- 🧠 Патогенетический препарат в терапии
цереброваскулярных болезней***
- 🧠 Базовая терапия ишемического
инсульта****

* Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации.

1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга».

** Позорель В.Е., Арлыт А.В., Гаевый М.Д. с соавт. «Противоишемические эффекты производных 3-оксипиридина при цереброваскулярной патологии». Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, № 5, с. 15-17.

Нечипуренко Н.И., Василевская Л.А. с соавт. «Эффективность препарата «Мексидол» при экспериментальной ишемии головного мозга». Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1.

*** МКБ10, I60-I69 Цереброваскулярные болезни.

**** Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга № 1740н от 29.12.12.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
эксклюзивный дистрибьютор лекарственных
препаратов ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»



ФАРМАСОФТ

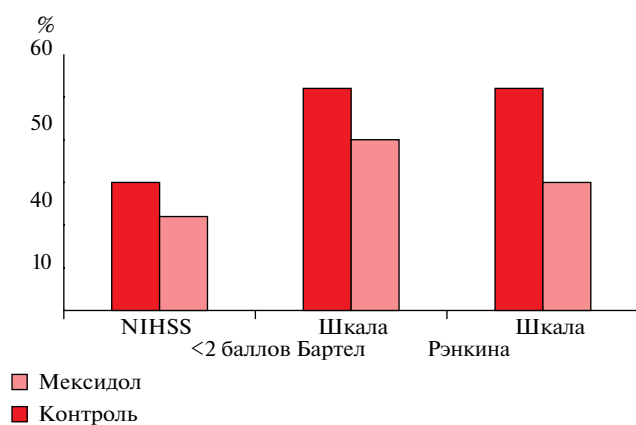


Рис. 3 Сравнительные результаты проведенного лечения в основной и контрольной группах пациентов к 30 сут. после инсульта (% пациентов с хорошим восстановлением).

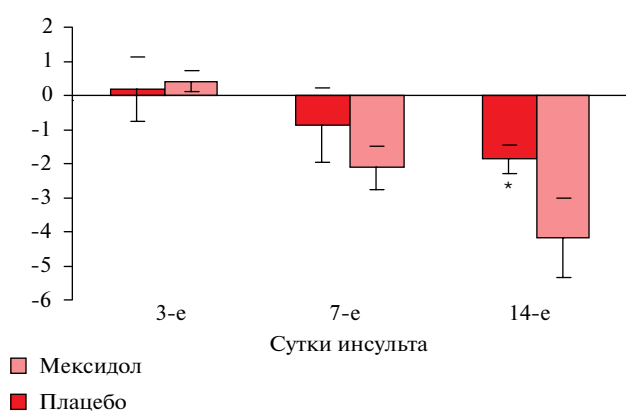


Рис. 4 Динамика клинического балла по шкале NIHSS. Примечание: * — достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

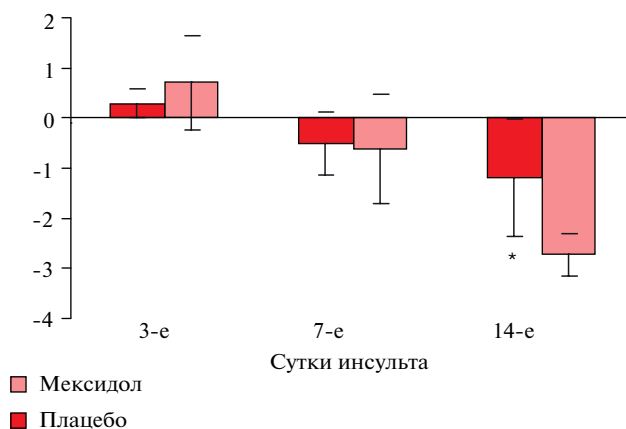


Рис. 5 Динамика клинического балла по шкале NIHSS у больных, поступивших в клинику в первые 6 ч развития инсульта. Примечание: * — достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

требуется усиление действия стандартных анксиолитиков, мексидол можно применять в комбинациях с другими ГАМК-миметиками. При комбинированной терапии следует также учитывать, что ГАМК-А-блокаторы (например, цефалоспорины) способны снижать эффективность мексидола [3].

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 т.ч. в остром периоде ушиба мозга средней и тяжелой степеней. На 8–12-е сут. от момента начала терапии мексидолом в дозе 400 мг в/в 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 [3, 9, 25]. Синергизм мексидола с противоэпилептическими препаратами (ПЭП) позволяет применять его совместно с вальпроатами, ламотриджином и другими ПЭП при лечении фармакорезистентной эпилепсии [3]. В частности, при комбинации мексидола с карбамазепином дозу антиконвульсанта можно уменьшить в 2 раза без снижения его терапевтического эффекта. Комбинации с дофаминиметиками (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 [23, 26, 27].

Доказательная база

Широкое применение мексидола в лечении острого инсульта и хронической ишемии мозга началось 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 окислительной с одновременной стимуляцией систем АОЗ по таким параметрам, как содержание малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и др. [13, 14]. В более поздний период аналогичные данные были получены в работах С.М. Виничука [4]. 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 АОЗ.

В результате исследовательской работы, выполненной учеными Санкт-Петербургской Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, обнару-

жено, что применение мексидола в остром периоде ИИ значительно уменьшило долю лактата и инозитола в клетках [2]. Это способствовало восстановлению баланса между аэробным и анаэробным механизмами окисления, а также уменьшению повреждения клеток за счет снижения концентрации свободного Ca^{2+} . Пациенты с ИИ средней степени тяжести, получавшие в составе комплексной терапии мексидол в дозе 500 мг/сут. в/в в течение 14 сут., продемонстрировали лучшую динамику восстановления неврологического дефицита. В ходе исследования выявлена положительная связь между содержанием лактата и его долей в зоне ишемической полутени и значением по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Содержание лактата в зоне ишемической полутени оказалось обратно связано с функциональным восстановлением пациентов к 30 сут. после перенесенного инсульта, оцененном по индексу Бартел. Таким образом, гипотеза о взаимоотношении нарушенного метаболизма глюкозы в условиях гипоксии и степенью повреждения нервной ткани подтверждается инструментально. Также получены достоверные данные о снижении содержания лактата в зоне необратимой ишемии у пациентов, принимавших мексидол, по сравнению с больными при стандартной терапии. Следствием этого при возобновлении аэробного механизма получения энергии клетками являлось уменьшение лактоацидоза, что благоприятно сказывалось на реабилитационных возможностях пациентов (рисунок 3).

Посвященное мексидолу двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование В. И. Скворцовой и др. [12, 15] продемонстрировало, что раннее (в первые 6 ч от момента возникновения клинических симптомов инсульта) в/в введение мексидола в дозе 300 мг/сут. в течение 14 сут. приводит к достоверно более выраженному регрессу очаговой неврологической симптоматики и улучшению исходов инсульта (рисунки 4, 5).

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.

Эффективность применения мексидола в сочетании с ТЛТ в сравнении с ТЛТ в сочетании со стандартной терапией у больных ИИ была посвящена работа [28]. В ходе исследования установлено, что ТЛТ является высокоэффективным методом лечения ИИ, особенно в комбинации ее с мексидолом [28]. Речь идет о начале такой терапии в первые часы развития инсульта с продолжением ее в течение всего острого периода. Применение мексидола при ТЛТ в дозе 500 мг/сут. в течение 21 сут. позволяет уменьшить размеры ишемического очага, увеличить дли-

тельность периода терапевтического окна, уменьшить число соматических осложнений. Учитывая, что одной из наиболее частых реакций нарушенного системного гомеостаза является синдром системной воспалительной реакции, комбинированное применение ТЛТ и мексидола позволяет не только достоверно уменьшить выраженность неврологического дефицита — доля малых инсультов 15%, но и снизить реакцию системного воспаления — достоверное снижение на фоне лечения скорости оседания эритроцитов, лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ). Раннее использование мексидола и ТЛТ может способствовать предупреждению развития заверщенного инфаркта и увеличить положительные исходы по показателям неврологической недостаточности и социальной адаптации (таблица 1).

Отсутствие соматических осложнений при лечении мексидолом позволяет считать назначение этого препарата наиболее оправданным у больных с острым нарушением мозгового кровообращения, которым грозит развитие осложнений, с отягощенным анамнезом и нуждающихся в длительной реабилитации. Учитывая широкое внедрение в терапию больных ИИ ТЛТ, мультидисциплинарного подхода к лечению, наиболее актуальным сейчас представляется продолжение исследований, посвященных оценке влияния нейропротективной терапии на течение и исход инсульта как в первые часы заболевания, так и при продолжительной реабилитации.

В ряде работ рассмотрен интересный аспект действия мексидола в качестве компонента комплексной терапии совместно с антигипертензивными средствами у больных артериальной гипертензией и с сердечной недостаточностью. Показано, что применение мексидола позволяет не только стабилизировать параметры психоневрологического статуса, но и достоверно улучшить показатели системной гемодинамики и реологические свойства крови [9, 11, 19, 29].

Исследователи из Уфы в работе, посвященной изменениям системы гемостаза и свободно-радикального окисления липидов в остром периоде ИИ на фоне нейропротективной терапии, доказали, что применение нейропротекторов мексидола и церебролизата в составе комплексной терапии инсульта способствовало коррекции липидного спектра, уменьшению интенсивности процессов свободно-радикального окисления, стабилизировало показатели гемостаза. Клинически к 21 сут. наблюдения на фоне нейропротективной терапии отмечены повышение выживаемости и более быстрый регресс неврологического дефицита. Выполненная работа позволила определить целесообразность использования в остром периоде ИИ в составе нейропротективной терапии антиоксидантного препарата мексидол в сочетании с корректором церебрального метаболизма церебролизатом. Применение мекси-

Таблица 1

Клинические и лабораторные показатели в процессе терапии в изученных группах больных

Показатель	Основная (n=46) (ТЛТ+мексидол)	Контрольная (n=70) (ТЛТ)
Возраст	66,2	65,5
Пациенты мужского пола, число больных (%)	30 (65%)	42 (60%)
Время от начала инсульта, мин	142±28,8	150±30,6
Оценка по шкале NIHSS		
до ТЛТ	12,0±2,0	11,4±2,0
1 сут.	10,0±1,6	13,3±2,4
10 сут.	8,0±2,0	9,0±1,2
20-21 сут.	5,8±1,4	7,6±1,2
Индекс Бартел		
1 сут.	42±11	44±12
20-21 сут.	68±12	60±16
СРБ, мг/л		
1 сут.	4,0±0,8	3,7±1,0
10 сут.	2,8±1,1	6,0±1,8
21 сут.	1,0±0,06	1,5±0,05
Фибриноген, г/л		
1 сут.	4,6±1,1	4,4±0,8
10 сут.	3,0±0,08	4,8±1,0
21 сут.	3,0±1,0	4,0±0,09
Лейкоциты·10 ⁹ /л		
1 сут.	12,0±1,4	10,8±2,0
10 сут.	6,9±1,0	8,8±1,3
21 сут.	6,4±0,9	8,6±1,0
СОЭ, мм/ч		
1 сут.	16±3,5	16,0±6,0
10 сут.	20±4,0	25±3,5
21 сут.	12±2,0	20±4,0
Осложнения, число больных (%)		
Пневмония	0	4 (5,7%)
ТЭЛА	0	1 (1,5%)
СГТ	2 (4,3%)	4 (6%)
Пароксизм фибрилляции предсердий, число больных (%)		
1 сут.	0	8 (11,4%)
10 сут.	0	2 (3%)
21 сут.	0	0

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, СГТ — симптомная геморрагическая трансформация.

дола и церебролизата в составе комплексной терапии инсульта способствует коррекции липидного спектра, уменьшает интенсивность процессов свободнорадикального окисления, стабилизирует показатели гемостаза.

Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [9, 21]. Учеными Российского государственного медицинского университета, к примеру, в одном из исследований продемонстрирована целесообразность и эффективность проведения антиоксидантной терапии мексидолом у больных острым инсультом различной тяжести как одного из неотъемлемых компонентов патогенетического лечения [30]. По данным динамики клинических проявлений заболевания и параметров ЭЭГ была показана возможность активного влияния такой терапии на купирова-

ние “гомеостатического церебрального шторма”, обусловленного окислительным стрессом, что реализовалось нормализацией параметров ЭЭГ, в т.ч. у больных с расстройствами сознания.

Применение мексидола позволяло значительно улучшить качество жизни не только самих пациентов, перенесших инсульт, но и их родственников, т.к. у больных достоверно повышался уровень социальной адаптации и навыков самообслуживания, например, таких как возможность самостоятельно пользоваться туалетом, умываться, принимать пищу.

Широко применяют мексидол в хирургической практике, прежде всего для защиты мозга у больных при ангиохирургических вмешательствах. В исследовании с участием 272 больных показано, что применение мексидола в до- и послеоперационный

периоды при ангиохирургическом лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения повышает его безопасность и эффективность [31]. Препарат использовался в нейрохирургической практике у пациентов с очаговой ишемией мозга вследствие констрикторно-стенотической артериопатии в остром периоде разрыва аневризм головного мозга и пациентов с хронической ишемией мозга при stenoziruyushchikh процессах прецеребральных артерий. Анализ результатов исследования показал, что антигипоксикант и антиоксидант мексидол является эффективным препаратом в лечении острой и хронической ишемии мозга, благодаря его многофункциональным возможностям с одновременным воздействием на разные звенья ишемического каскада (рисунки 6-8).

Как было сказано выше, эффективность применения мексидола имеет убедительную доказательную базу не только в отношении острой церебральной ишемии, но и при геморрагическом инсульте. Украинскими учеными выполнено исследование с включением пациентов с геморрагическим инсультом и с ИИ. При этом было доказано, что использование мексидола в лечении больных с мозговым инсультом различного генеза в 1-14-е сут. на фоне традиционного лечения по протоколу способствует повышению резистентности тканей мозга к гипоксии, снижению выраженности клинических проявлений неврологического дефицита и летальности при острых сосудистых церебральных расстройствах [27].

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].

Заключение

ЦВЗ, несомненно, являются актуальной медико-социальной проблемой. Патогенетические механизмы формирования ишемических сосудистых поражений, в частности развивающийся энергодефицит в тканях и клетках головного мозга на фоне гипоксии, диктуют необходимость применения для коррекции указанных нарушений конкретной группы лекарственных препаратов-антиоксидантов. Одним из наиболее эффективных таких препаратов является мексидол. Мексидол реализует свое противоишемическое действие как энергокорректор, восполняя дефицит субстрата для энергосинтеза, и как антиоксидант, повышая активность ключевых ферментов АОЗ. Таким образом, мексидол восстанавливает функциональную активность нейронов при ишемии.

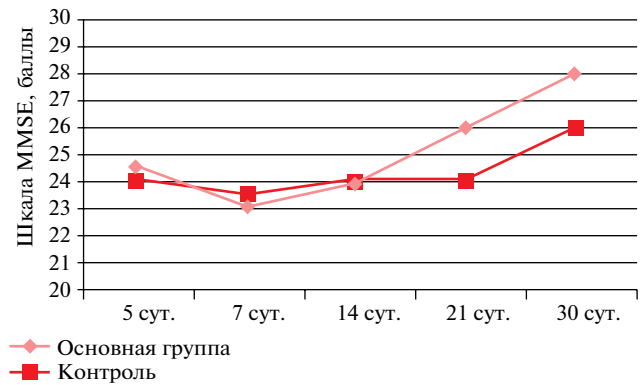


Рис. 6 Динамика нарушений когнитивных функций по шкале MMSE (Mini Mental State Examination) после применения мексидола при констрикторно-стенотической артериопатии в остром периоде разрыва аневризм сосудов головного мозга.

Примечание: $p < 0,01$.

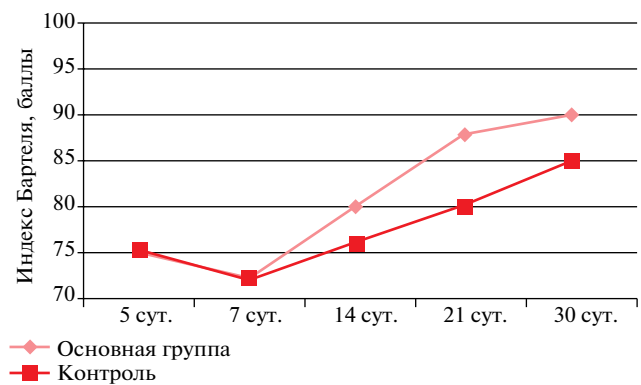


Рис. 7 Динамика неврологических нарушений по индексу Бартеля после применения мексидола при констрикторно-стенотической артериопатии в остром периоде разрыва аневризм сосудов головного мозга.

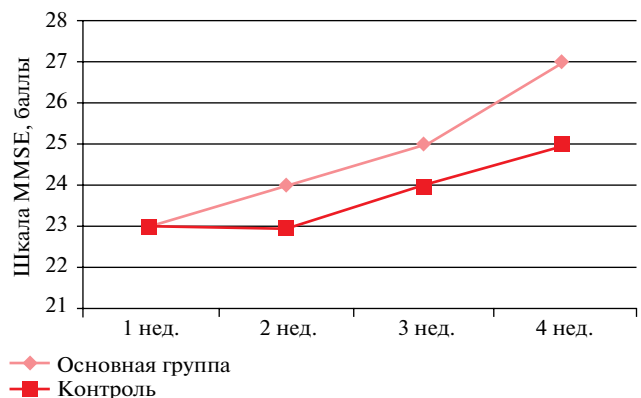


Рис. 8 Динамика когнитивных нарушений по шкале MMSE ($p < 0,05$) после применения мексидола при хронической ишемии мозга у постинсультных больных.

Обширная доказательная база, демонстрирующая эффективность препарата как с терапевтической, так и с экономической точки зрения, позволяет с успехом применять мексидол в рутинной клинической практике.

Литература

- Gusev EI, Skvortsova VI. Brain ischemia. M: Meditsina 2001; 327p. Russian (Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 327с).
- Odinak MM, Janiszewski SN, Tzigan NV, et al. The use of succinates for the correction of metabolic disturbances in the zone of ischemic penumbra in patients with stroke. Journal of neurology and psychiatry. 2013; 113(12): 26-31. Russian (Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В. и др. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. Журнал неврологии и психиатрии 2013; 113(12): 26-31).
- Rumyantseva SA, Stupin VA, Afanasiev VV, et al. Critical conditions in clinical practice. M: international publishing group "Medical book" 2011; 640p. Russian (Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и др. Критические состояния в клинической практике. М: Международная издательская группа "Медицинская книга" 2011; 640 с).
- Vinychuk SM. Oxidative stress in acute ischemic stroke and its correction with antioxidant Mexidol. Intern neuralgic journal 2006; 4: 45-52. Russian (Виничук С.М. Окислительный стресс при остром ишемическом инсульте и его коррекция антиоксидантом мексидолом. Междунар неврол ж 2006; 4: 45-52).
- Vinogradov VM, Krivoruchko BI. Pharmacological protection of the brain from hypoxia. Psychopharmacol of narcot Biol 2001; 1: 27-37. Russian (Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии. Психофармакол биол наркол 2001; 1: 27-37).
- Vilensky BC, Anosov II. Stroke. L: Medicine 1980; 272 p. Russian (Виленский В.С., Аносов И.И. Инсульт. Л: Медицина 1980; 272 с).
- Voronina TA. Mexidol, main effects, mechanism of action, application. Method guidelines 2000; 45 p. Russian (Воронина Т.А. Мексидол, основные эффекты, механизм действия, применение. Методические рекомендации 2000; 45 с).
- Voronina TA. Antioxidant Mexidol. The main neuropsychotropic effects and mechanism of action. Psychopharmacol of narcot Biol 2001; 1: 2-12. Russian (Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепрогенные эффекты и механизм действия. Психофармакол биол наркол 2001; 1: 2-12).
- Voronina TA. Mexidol: main effects, mechanism of action, application. M. 2004; 16 p. Russian (Воронина Т.А. Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. М. 2004; 16 с).
- Djumaev KM, Voronina TA, Smirnov LD. Antioxidants in the prevention and therapy of pathologies of the Central nervous system. M. 1995; 65 p. Russian (Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М. 1995; 65 с).
- Lutsky MA. Oxidative stress and antioxidant therapy. Atmosphere. Nervous diseases 2007; 3: 15-20. Russian (Лутский М.А. Окислительный стресс и терапия антиоксидантами. Атмосфера. Нервные болезни 2007; 3: 15-20).
- Skvortsova VI, Stakhovskiy LV, Narcissii RY, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of Mexidol in complex therapy of ischemic stroke in the acute period. The Application "Stroke". Phys damage and the psychiatrist 2006; 18. Russian (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". Ж неврол и психиатр 2006; 18).
- Suslina ZA, Fedorova TN, Maksimova Myu, et al. Antioxidant therapy in ischemic stroke. Phys damage and the psychiatrist 2000; 10: 34-8. Russian (Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. Журн неврол и психиатр 2000; 10: 34-8).
- Fedin AI, Rumyantsev SA, Mironova OP, Evseev VN. The application of antioxidant Mexidol in patients with acute disorders of cerebral circulation. Method. guidelines. 2000; 28 p. Russian (Федин А.И., Румянцев С.А., Миронова О.П., Евсеев В.Н. Применение антиоксиданта мексидол у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Методические рекомендации 2000; 28 с).
- Skvortsova VI. The treatment of acute ischemic stroke. Journal of Emergency care 2005; 1-2: 20-4. Russian (Скворцова В.И. Лечение острого ишемического инсульта. Журнал Неотложная терапия 2005; 1-2: 20-4).
- Andreeva NN. Experimental and clinical aspects of application of Mexidol in hypoxia (review). Honey almanac 2009; 4 (9): 193-7. Russian (Андреева Н.Н. Экспериментальные и клинические аспекты применения мексидола при гипоксии (обзор). Мед альманах 2009; 4 (9): 193-7).
- Voronina TA. Mexidol: spectrum of pharmacological effects. J of neurology and psychiatry. S.S. Korsakov 2012; 12: 86-90. Russian (Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Ж неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012; 12: 86-90).
- Schulkin AV. The effect of Mexidol on the development of the "phenomenon excitotoxicity" neurons *in vitro*. J of neurology and psychiatry. S.S. Korsakov 2012; 112 (2): 35-9. Russian (Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие "феномена эксайтотоксичности" нейронов *in vitro*. Ж неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012; 112 (2): 35-9).
- Sadchikov DV, Kulikova TN, Lopatin IV, et al. Mexidol in the treatment of critical conditions. Saratov 2005; 8 p. Russian (Садчиков Д.В., Куликова Т.Н., Лопатин И.В. и др. Мексидол в терапии критических состояний. Саратов 2005; 8 с).
- Shevchenko AL. To the issue of therapeutic activity of Mexidol in the treatment of patients with ischemic stroke. Intern neuralgic J 2006; 6: 87-93. Russian (Шевченко А.Л. К вопросу о терапевтической активности мексидола в терапии больных с ишемическими инсультами. Междунар неврол ж 2006; 6: 87-93).
- Puzyreva AT. To the question of the use of Mexidol in acute and chronic cerebrovascular diseases. Neuralgic of psychiatrist 2004; 2: 27-30. Russian (Пузырева Т.А. К вопросу о применении мексидола при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях. Неврол психиатр 2004; 2: 27-30).
- Klebanov GI, Lubitsky OB, Vasil'eva OV, et al. Antioxidant properties of derivatives of 3-oxipiridina: Mexidol, emoxipin and proxiplen. Vopr med chemistry 2001; 3: 45-51. Russian (Клебанов Г.И., Любичский О.Б., Васильева О.В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина. Вopr мед химии 2001; 3: 45-51).
- Novikov VE, Kovaleva LA, Lisenkova SO, et al. Pharmacology of antioxidants on the basis of hydroxypyridine. Vestnik St. Petersburg University Smolensk state med Acad 2004; 1: 23-32. Russian (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).
- Pavlov IS, Medvedeva LA. Mexidol in the clinic of psychiatry of the border. 2004; 16 p. Russian (Павлов И.С., Медведева Л.А. Мексидол в клинике пограничной психиатрии 2004; 16 с).
- Burchinsky SG. Neuroprotective pharmacotherapy in geriatrics: protection from what and for what. Health Of Ukraine 2006; 8: 42-3. Ukrainian (Бурчинский С.Г. Нейропротекторная фармакотерапия в гериатрии: защита от чего и для чего. Здоров'я України 2006; 8: 42-3).
- Mironov NV, Rudneva VV, Goryainova II. Application of a preparation mекsidol in complex treatment of patients with ischemic stroke in the recovery period. The Kremlin medicine 2001; 2: 27-9. Russian (Миронов Н.В., Суднева В.В., Горайнова И.И. Применение препарата мексидол в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом в восстановительном периоде. Кремлевская медицина 2001; 2: 27-9).
- Ostrovaja TV, Cherniy VI, Gorodnik GA, et al. Investigation of the effect of Mexidol on the Central nervous system functional state in patients with ischemic stroke. Intern Neuralgic J 2005; 4: 51-6. Russian (Островая Т.В., Черный В.И., Городник Г.А. и др. Исследование влияния мексидола на функциональное состояние ЦНС у больных с ишемическим инсультом. Междунар неврол ж 2005; 4: 51-6).
- Chefranova ZhYu, Makarova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Assessment of efficiency of application of Mexidol in combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. Journal of neurology and psychiatry 2012; 4. Russian (Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии 2012; 4).
- Medvedeva LA. Application of Mexidol in the treatment of dyscirculatory encephalopathy. Neuralgic of psychiatrist 2002; 4: 38-41. Russian (Медведева Л.А. Применение мексидола в терапии дисциркуляторных энцефалопатий. Неврол психиатр 2002; 4: 38-41).
- Evseev VN, Rumyantseva SA, Silina EV, et al. Cerebral ischemia and its correction with antioxidants. RMJ 2011; 19, 5. Russian (Евсеев В.Н., Румянцев С.А., Силина Е.В. и др. Церебральная ишемия и ее коррекция антиоксидантами. РМЖ 2011; 19, 5).
- Kandyba DV, Zhulev NM, Sokurenko GYu, Markova OS. Application of a preparation mекsidol in complex conservative and after angiographic treatment of ischemic disorders of cerebral circulation extracranial origin. Pharmateca Journal 2006; 7: 25-30. Russian (Кандыба Д.В., Жулёв Н.М., Сокурёно 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).
- Umarov SZ. Pharmacoeconomic analysis methods of drug therapy of disorders of cerebral circulation. Pharmateca Journal 2006; 5: 67-70. Russian (Умаров С.З. Фармакоэкономический анализ методов лекарственной терапии нарушений мозгового кровообращения. Журнал Фарматека 2006; 5: 67-70).