

И.Б.СОРОКИНА, с.н.с., к.м.н. кафедры неврологии
и нейрохирургии лечебного факультета РГМУ (зав. кафедрой д.м.н., профессор А.Б.Гехт)

Антиоксидантная терапия

ПРИ СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОБОСНОВАННОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ (АО) ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Сосудистые заболевания центральной нервной системы являются одной из самых частых причин временной нетрудоспособности, инвалидности и смертности. Вследствие недостаточности кровообращения головного мозга могут возникать не только двигательные и сенсорные нарушения, а также когнитивные расстройства, часто достигающие степени деменции.

Сосудистые поражения головного мозга являются второй по частоте причиной деменции у пожилых людей, около 20% случаев всех деменций (14).

В течение многих лет и в настоящее время изучаются основные патогенетические процессы, возникающие в мозговой ткани при ишемии.

Современные представления об этапах «ишемического каскада» включают в себя обязательное развитие оксидантного стресса, который следует за снижением мозгового кровотока, формированием глутаматной «эксайтоксичности» с внутриклеточным накоплением кальция и активацией внутриклеточных ферментов (9). Оксидантный стресс, как и ишемический каскад, в настоящее время достаточно хорошо изучен. Он заключается в избыточном внутриклеточном накоплении свободных радикалов, активации процессов перекисного окисления липидов и избыточном их накоплении. Свободные радикалы (СР) являются сильными окислителями, они могут вызывать необратимые изменения в структуре белков и нуклеиновых кислот.

Активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), истощение эндогенных антиоксидантов и нарушение регуляторных механизмов антирадикальной защиты являются основными причинами повреждения нейронов [2, 6, 12, 13].

Свободно-радикальное окисление (СО) — это важный и многогранный биохимический процесс превращений кислорода, липидов, нуклеиновых кислот, белков и других соединений под действием свободных радикалов (СР), а ПОЛ — одно из его последствий.

СО необходимо для нормального функционирования организма. СО способствует уничтоже-

нию отживших клеток и поврежденных клеточных органелл, предупреждает злокачественную клеточную трансформацию, участвует в регуляции проницаемости клеточных мембран и обеспечении действия инсулина [2,12].

При ишемических и гипоксических поражениях мозга происходят комплексные функционально-метаболические нарушения, при которых снижается уровень макроэргов — аденозинтрифосфата и креатинфосфата [2, 6, 12, 13]. Наряду с угнетением синтеза АТФ при ишемии нарушается его транспорт и утилизация.

Энергодефицит является причиной подавления синтетических восстановительных процессов. Вследствие энергодефицита снижается активность ферментов антиоксидантной защиты. Наряду со свободно-радикальным окислением в процессе функционирования вырабатываются вещества из групп радикалов, обладающие антиоксидантным действием, которые называют стабильными радикалами. Последний класс химических соединений получил название антиоксидантов (АО), поскольку механизм их действия основан на торможении свободно-радикальных процессов в тканях. В отличие от нестабильных свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на клетки, стабильные свободные радикалы тормозят развитие деструктивных процессов. Существующая в организме физиологическая антиоксидантная система направлена на сохранение и поддержание в пределах нормы реакций организма, в том числе в условиях ишемии и стресса.

Поступление антиоксидантных факторов в условиях ишемии из кровеносного русла в головной мозг значительно снижено, а содержание фосфолипидов — главного субстрата перекисного окисления — наиболее высокое во всем организме [2, 6, 12, 13]. В силу этих причин именно окислительный стресс, ведущий к гиперпродукции свободных радикалов и деструкции мембран, играет в патогенезе ишемии мозга особенно значимую роль.

При длительной ишемии мозга происходит истощение антиоксидантных систем и накопление продуктов перекисного окисления липидов. Повышенная продукция СР, инициируемая при ишемии мозга арахидоновой кислотой, является одной из причин длительного спазма сосудов и срыва цере-

бральной ауторегуляции, а также прогрессирующая постишемическая отечность. В процессе ишемии снижается активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы. Одновременно уменьшается количество практически всех водо- и жирорастворимых антиоксидантов [4, 5].

Высокий уровень пероксидов в крови, обусловленный как исходно низким уровнем антиоксидантной защиты при артериальной гипертензии и атеросклерозе, так и реперфузионным синдромом при церебральной дисциркуляции, активирует свертывающую систему крови, что увеличивает вероятность тромботических осложнений при ишемическом инсульте [5, 8, 10].

Поэтому для эффективности терапии ишемического инсульта необходимо использование препаратов, корригирующих эндотелиальную дисфункцию, нормализующих работу рецепторного аппарата и оптимизирующих суточный профиль АД, а также проявляющих антиоксидантную активность [5].

Таким образом, применение АО для профилактики и комплексной терапии острых и хронических форм недостаточности мозгового кровообращения является целесообразным и патогенетическим обоснованным.

■ ОСНОВНЫЕ АНТИОКСИДАНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В настоящее время биологические и химически синтезированные АО подразделяются на жирорастворимые и водорастворимые.

I. Жирорастворимые АО локализуются там, где расположены субстраты-мишени атаки СР и пероксидов, в биологических мембранах и липопротеинах крови.

Среди жирорастворимых АО наиболее известен токоферол, который, взаимодействуя с гидроксильным радикалом ОН, оказывает подавляющее влияние на синглетный кислород. В организме токоферол не синтезируется и относится к группе витаминов (витамин Е). Витамин Е принадлежит к числу важнейших универсальных жирорастворимых АО и играет роль природного иммуномодулятора, стимулируя бласттрансформацию Т-лимфоцитов, нормализуя показатели клеточного и гуморального иммунитета.

II. Среди водорастворимых АО важное значение имеет глутатион, играющий ключевую роль в защите клеток от токсических интермедиатов кислорода.

Второй по значимости среди водорастворимых антиоксидантных систем является система аскорбиновой кислоты, особенно важная для антиоксидантной защиты структур мозга. Практически по-

всеместным спутником аскорбиновой кислоты является система физиологически активных фенольных соединений.

Основным недостатком альфа-токоферола и аскорбиновой кислоты является необходимость длительного (в течение нескольких недель) применения для развития антиоксидантного эффекта.

В борьбе с СР принимают участие не только антиоксидантные вещества, вырабатываемые организмом, но и АО, поступающие в составе пищи, минеральные вещества (соединения селена, магния, меди), некоторые аминокислоты, растительные полифенолы (флавоноиды).

Следует отметить, что для того, чтобы набрать физиологически необходимый минимум АО из продуктов растительного происхождения, удельный их вес при ежедневном питании должен существенно превосходить все остальные компоненты пищи. В современном питании преобладают рафинированные и технологически обработанные продукты, лишенные ценных природных качеств. Поэтому постоянно увеличивающаяся потребность в АО вследствие воздействия неблагоприятных факторов внешней среды и сопутствующих заболеваний является причиной хронического дефицита АО у значительной части населения.

В последние годы изучается действие янтарной кислоты, ее солей и эфиров, представляющих собой универсальные внутриклеточные метаболиты. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает в крови концентрацию других интермедиатов данного цикла — лактата, пирувата и цитрата, продуцируемых на ранних стадиях гипоксии.

Антигипоксическое действие янтарной кислоты обусловлено ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, а также увеличением содержания в мозге ГАМК. Янтарная кислота в организме в целом нормализует содержание гистамина и серотонина и повышает микроциркуляцию в органах и тканях, прежде всего в тканях мозга, не оказывая влияния на артериальное давление и показатели работы сердца.

В настоящее время продолжается изучение использования производных янтарной кислоты с целью уменьшения выраженности ишемических повреждений головного мозга. Одним из таких препаратов является отечественный препарат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат (Мексикор®).

■ ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕКСИКОРА

Мексикор® (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) является гетероароматическим антиокси-

дантом. Он обладает широким спектром фармакологических эффектов, оказывает влияние на основные звенья патогенеза различных заболеваний, связанных с процессами свободно-радикального окисления.

Механизм действия Мексикора® обусловлен его антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Он ингибирует процессы ПОЛ, повышает активность супероксидоксидазы, повышает соотношение липид/белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть [9].

Мексикор® модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимой фосфоэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи.

Под действием этого препарата повышается устойчивость организма к стрессу, при этом отмечается и его анксиолитическое действие, не сопровождающееся сонливостью и миорелаксирующим эффектом.

Мексикор® также обладает ноотропными свойствами, предупреждает и уменьшает наруше-

ния обучения и памяти, возникающие при старении и воздействии различных патогенных факторов, оказывает антигипоксические свойства, повышает концентрацию внимания и работоспособность (9).

Препарат улучшает мозговой метаболизм, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует мембранные структуры клеток крови — эритроцитов и тромбоцитов [9].

Описано гиполипидемическое действие Мексикора®, которое проявлялось уменьшением содержания общего холестерина и липопротеидов низкой плотности в плазме крови.

Кроме того, Мексикор® повышает содержание допамина в головном мозге [9]. Под действием препарата отмечалось усиление компенсаторной активации гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии, происходила активация энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизация клеточных мембран.

Кроме подавления последствий окислительного стресса, Мексикор® способен восстанавливать NO-продуцирующую функцию эндотелия, усугубляющуюся при гипертонической болезни и ишемическом инсульте.

Эффективное лечение и профилактика

- ♦ острого коронарного синдрома;
- ♦ хронической формы ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности;
- ♦ нарушений кровоснабжения головного мозга (ишемический инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия, легкие и умеренные когнитивные расстройства)



Мексикор®



Ускорение и оптимизация течения реабилитационного периода при цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии.

Повышение эффективности гипотензивной терапии.

Уменьшение токсических эффектов этанола (комплексная терапия абстинентного алкогольного синдрома).

Повышение адаптации и эмоционального статуса больных.

Улучшение качества жизни.

ЭкоФармИнвест

www.mexicor.ru

(495) 777 41 17

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТА МЕКСИКОР® ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

На протяжении последних лет было проведено несколько клинических исследований изучения эффективности препарата Мексикор® для лечения пациентов с различными формами нарушений мозгового кровообращения [3, 7].

На базе неврологического отделения городской больницы скорой медицинской помощи г. Курска и 61-ой клинической больницы г. Москвы выполнено открытое, рандомизированное в параллельных группах исследование переносимости, безопасности и эффективности инъекционной и капсулированной форм препарата Мексикор® у больных с ишемическим инсультом.

Сравнительный анализ динамики изменений неврологического статуса показал, что в основной группе наблюдался более значительный регресс общемозговых (головная боль, головокружение) и отдельных параметров очагового неврологического дефицита у пациентов на фоне приема Мексикора®.

При этом четко прослеживался быстрый регресс пирамидных, мозжечково-атактических расстройств, пареза взора (на 3–5 сутки), более раннее восстановление сознания [3].

Сравнение полученных результатов по MMSE (краткая шкала оценки психического статуса) позволило сделать вывод, что у больных с ишемическим инсультом на фоне лечения Мексикором® отмечалась выраженная и стойкая тенденция к нормализации всех видов ориентировки, внимания, улучшению памяти, фразовой речи, письма, чтения, реакции обобщения (статистически значимые различия при исследовании когнитивных функций до и после лечения) [3].

Использование Мексикора® в комплексе лечения острого периода ишемического инсульта приводит к нормализации функции ходьбы и независимости пациентов в повседневной жизни.

Использование Мексикора® позволяет добиться значительного повышения качества жизни больных с нарушениями мозгового кровообращения, уменьшения риска повторной ишемической атаки у пациентов, перенесших ишемический инсульт [3].

В ряде исследований было показано, что у больных с артериальной гипертензией Мексикор® в сочетании с ингибиторами АПФ ускоряет нормализацию параметров суточного профиля АД, улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии, снижает содержание липопероксидов в крови [1, 11].

Успешное применение Мексикора® при гипертонических кризах позволяло уменьшить риск церебральных осложнений [1].

Клинически обоснованным считается применение Мексикора® перорально и парентерально. Применяемые терапевтические дозы и продолжительность лечения определяются нозологической формой заболевания и чувствительностью пациента к препарату. В течение первых 14 дней ишемического инсульта препарат рекомендуется назначать в виде капельных внутривенных или внутримышечных инъекций (2 мл 5% раствора) в качестве противоишемического и антиоксидантного средства в сочетании с пероральным приемом капсул (100 мг) дважды в день [3].

В/в препарат вводят путем капельной инфузии, медленно, на физиологическом растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы (глюкозы) в объеме 100–150 мл, в течение 30–90 мин. Суточная терапевтическая доза составляет 3–9 мг/кг/сут, разовая — 1–3 мг/кг.

В последующие 7 дней препарат назначают в виде капсул трижды в день.

Препарат Мексикор® необходимо применять на фоне традиционной базисной терапии ишемического инсульта.

Как показало проведенное в клинике нервных болезней ММА им. И.М.Сеченова исследование [7], на фоне лечения Мексикором® у больных с цереброваскулярной патологией отмечается улучшение устойчивости. Это было подтверждено результатами стабิโลграфии (уменьшение площади и длины стаатокинезиограммы).

Поскольку выявленные нарушения равновесия и ходьбы связаны в основном с нарушением регуляторных функций, то достоверное улучшение устойчивости и ходьбы было обусловлено улучшением взаимодействия структур статолокомоторной системы, находившихся в состоянии функциональной инактивации в условиях хронической церебральной гипоксии и недостаточности антиоксидантной защиты.

При этом важную роль играли нейропротекторные свойства Мексикора®: прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, блокада провоспалительных цитокинов и усиление эндогенной АО защиты [7].

Установлено положительное влияние на когнитивные функции препарата Мексикор® у пациентов с сосудистой деменцией и дисциркуляторной энцефалопатией, выражавшееся в улучшении внимания, фразовой речи, памятного следа, чтения, письма, зрительно-пространственного гнозиса и копирования рисунка, моторного программирования и праксиса [7].

При дисциркуляторной энцефалопатии в фазе декомпенсации, когнитивных расстройствах Мексикор® следует назначать в/в струйно или капельно в дозе 0,1 г 2–3 раза в сутки на протяже-

нии 14 дней. Затем препарат вводят в/м по 0,1 г в сутки на протяжении последующих 2 недель, после парентерального введения препарата пациентам рекомендуют продолжить терапию пе-

роральными формами в дозе 100 мг 3–4 раза в сутки. Курс лечения Мексикором® заканчивают постепенно, уменьшая ежедневно дозу препарата на 100 мг.



ЛИТЕРАТУРА

1. Болдина Н.В., Михин В.П., Черныгина М.Л. Эффективность некоторых кардиоцитопротекторов у больных артериальной гипертонией, осложненной острым ишемическим инсультом. Журнал «Эффективная Фармакотерапия», 2008, №2. — С. 18–23.
2. Болдырева А.А., Стволинский С.Л., Федорова Т.Н. Экспериментальные аспекты ишемии мозга и окислительного стресса. В кн.: Очерки ангионеврологии. Под ред. З.А. Суслиной. — М.: «Атмосфера», 2005. — С. 41–49.
3. Применение цитопротектора «Мексикор®» в комплексной терапии больных с острыми и хроническими формами нарушения мозгового кровообращения ФГОУ ИПК ФМБА России, кафедра неотложных состояний, мет. пособие, 2008 под ред. М.А. Бородиной.
4. Верещагин Н.В., Танашян М.М., Федорова Т.Н., Смирнова И.Н. Антиоксиданты в ангионеврологии. Атмосфера. Нервные болезни, 2004, 3, с. 8–12.
5. Верещагин Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997; 134.
6. Виберс Д.О., Фейгин В.Л., Браун Р.Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. — М.: Медицина, 1999; 672.
7. Дамулин И.В., Антоненко Л.М. Когнитивные расстройства при дисметаболических и сосудистых поражениях головного мозга, кафедра нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, мет. пособие, 2008.
8. Ганнушкина И.В. Патофизиология нарушений мозгового кровообращения. /В кн.: Очерки ангионеврологии. Под ред. Суслиной З.А. — М.: «Атмосфера», 2005. — С. 17–41.
9. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001.
10. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сакдомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности. // Российский медицинский журнал, 2002; Т. 10: 1: 11–15.
11. Столярова В.В. Исследование кардиопротективного действия препаратов с антиоксидантной активностью при острой ишемии головного мозга. Экспер. и клин. Фармакология. 2001; Т. 64: 6: 31–33.
12. Ginsberg M.D., Globus M. Y.-T., Busto R., W.D.Dietrich. Pharmacology of Cerebral Ischemia. — Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1990. — P. 499–510.
13. Walgren N.G. A review of earlier clinical studies on neuroprotective agents current approaches. In: Neuroprotective agents and cerebral ischaemia. R.Green, A.J.Cross (eds). — San Diego etc.: Academic Press, 1997. — P. 337–363.
14. Roman G.C. Facts, myths, and controversies in vascular dementia. //J. Neurol. Sci. — 2004. — Vol. 226. — P. 49–52.



Национальное Общество
Кардиоваскулярная Профилактика и Реабилитация

Организаторы конференции:

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Всероссийское научное общество кардиологов
- Национальное научное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»
- Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

Адрес Оргкомитета:

ФГУ «ГНИЦ ПМ» Росмедтехнологии,
101990, г. Москва, Петроваригский пер.,
10; каб. 301.

Ответственный секретарь конференции –
Алла Владимировна Карлова;
тел.: (495) 621-88-82,
e-mail: akarova@gnicpm.ru

Технический секретарь –
к.б.н. Галина Аркадьевна Муромцева
тел.: (495) 627-03-16,
факс: (495) 628-04-81,
e-mail: gmurontseva@gnicpm.ru

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ 2009»

26–27 мая 2009 года г. Москва.

ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологии
г. Москва, Петроваригский пер., 10; проезд: ст. метро «Китай-город»

Тематика конференции

- Кардиоваскулярная профилактика: современные тенденции
- Новое в терапии сердечно-сосудистых заболеваний
- Реабилитация больных сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Оптимизация профилактической составляющей практического здравоохранения

Научная программа конференции включает лекции, пленарные доклады, научные симпозиумы, школы для практикующих врачей.

Рецензируемые материалы конференции будут опубликованы в Приложении к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 марта 2009г.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, а также не соответствующие правилам оформления (смотри сайт: www.cardioprevent.ru), рассматриваться не будут.

Регистрация участников производится на сайте Национального научного общества «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»: www.cardioprevent.ru.

Регистрационный взнос в размере 1000 руб. и/или взнос за публикацию тезисов в размере 350 руб. должны быть перечислены на счет Общества после подтверждения Оргкомитетом приема материалов к опубликованию, но не позднее 1 мая 2009 г.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- доклады в рамках научной программы;
- выставка лекарственных средств, специализированных изданий, приборов и изделий медицинского назначения. По вопросам участия обращаться в Оргкомитет.

Оргкомитет конференции