

УДК 616.8-005-08: 615.272

БУРЧИНСКИЙ С.Г.

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Резюме. В статье рассмотрены современные взгляды на проблему комплексной нейропротекции при ишемическом инсульте. С этой точки зрения проанализированы требования к выбору оптимальных фармакологических инструментов отмеченной стратегии. Особое внимание уделено механизмам действия и особенностям клинического применения препаратов Армадин (этил-метил-гидроксипиридина сукцинат) и Ренейро (холина альфосцерат), позволяющих реализовать стратегию патогенетически обоснованной коррекции нейрометаболических и нейромедиаторных нарушений при ишемическом инсульте. Детально рассмотрены клиническая эффективность Армадина и Ренейро, их характеристики безопасности и стратегия практического применения в ангионеврологии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нейропротекция, Армадин, Ренейро.

Проблема адекватной и эффективной лечебной стратегии при ишемическом инсульте (ИИ) является одной из ведущих в современной медицине. В последние годы благодаря применению современных методов нейровизуализации (позитронно-эмиссионная, магнитно-резонансная, компьютерная) структурно-функциональных особенностей сосудистой системы мозга, биохимических методов и т.д. появились новые данные о патофизиологии острой церебральной ишемии, которые изменили взгляды на стратегию и тактику ведения больных в острой стадии ИИ [7, 19, 27]. Наибольшее влияние оказали концепции «ишемической полутени» и «окна терапевтических возможностей». В свете данных концепций особенно возросла роль неотложных мероприятий (и прежде всего фармакологической коррекции), направленных на воздействие на основные патофизиологические и нейрохимические механизмы ИИ в первые часы его развития.

Ведущими направлениями специфической фармакотерапии острой стадии ИИ являются: 1) реперфузия (тромболитики, антикоагулянты, антиагреганты, вазодилаторы); 2) нейропротекция. На последней следует остановиться более подробно.

В настоящее время накоплен значительный клинический опыт применения самых разнообразных нейропротекторов (антиглутаматергические вещества пре- и постсинаптического типа действия, блокаторы кальциевых каналов, антиоксиданты, антигипоксанты, ноотропы, нейропептиды, ней-

ротрофические вещества, блокаторы клеточной адгезии, антагонисты провоспалительных цитокинов и т.д.) при ИИ. Вместе с тем до последнего времени отсутствовали убедительные и неоспоримые доказательства клинической эффективности нейропротекторной фармакотерапии в острой стадии ИИ [10, 31, 32, 38]. Одной из причин этого явилось неоправданное расширение термина «нейропротекторы» на большинство лекарственных средств, обладающих хотя бы минимальным нейрометаболическим, нейромедиаторным и/или вазотропным компонентом действия. В итоге к нейропротекторам стали причислять чуть ли не все ноотропные и вазотропные средства и даже ряд фитопрепаратов. Подобное «размывание» самого понятия «нейропротекция» в конечном итоге не способствовало в рамках острой стадии ИИ обоснованному выбору препаратов, обладающих направленными, «точечными», специфическими эффектами в отношении очага ишемии и центральной нервной системы (ЦНС) в целом.

Адрес для переписки с автором:
Бурчинский Сергей Георгиевич
04114, г. Киев, Вышгородская, 67
ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева
НАМН Украины»,
отдел информационного анализа

© Бурчинский С.Г., 2015

© «Международный неврологический журнал», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Как известно, патофизиологические механизмы, запускающиеся при острой ишемии головного мозга, обладают четкой временной последовательностью. В течение первых 3 часов происходит развитие энергетического дефицита нейронов, в течение последующих 3 часов («вторая волна») — повреждение ткани мозга в результате реакций эксайтотоксичности, нарушения функций транспорта ионов через мембрану и развития нейрометаболических нарушений (лактацидоз) [11, 22]. Отдаленные последствия ишемии достигают своего максимума через 12–36 часов (оксидативный стресс, реакции нейровоспаления и развитие реакций апоптоза). Именно последние процессы на протяжении нескольких месяцев после начала ИИ формируют такие осложнения, как прогрессирование явлений атерогенеза и развитие энцефалопатии и/или сосудистой деменции [22]. Таким образом, растянутость во времени различных этапов повреждения мозга при ИИ придает особую актуальность применению максимальной ранней адекватной терапии, особенно в первые часы и далее на протяжении 3–5 суток патологического процесса.

В связи с этим основными звеньями ишемического каскада — мишенями направленной нейропротекторной терапии должны быть: восстановление энергетики нейронов, снижение экспрессии глутамата, нормализация работы ионных каналов и Na-K⁺-АТФазы, восстановление уровня фосфатидилхолина наружных и внутренних нейрональных мембран, ослабление активности фосфолипазы, снижение уровней арахидоновой кислоты и других медиаторов воспаления, прерывание процессов апоптоза [3, 20, 21, 24, 30, 32, 38].

Даже при беглом взгляде на приведенный перечень фармакологических мишеней в рамках ИИ становится очевидной невозможность реализации полноценной стратегии нейропротекции в рамках монотерапии. Ни один из известных (и даже потенциальных) препаратов, используемых с данной целью, не обладает и не может обладать необходимым воздействием на все важнейшие звенья ишемического каскада (или хотя бы на абсолютное их большинство) в силу исключительного многообразия механизмов их формирования и влияния на клиническую симптоматику. Поэтому не вызывает сомнений необходимость для полноценной в терапевтическом плане реализации стратегии нейропротекции применения комбинации лекарственных средств с направленным взаимодополняющим воздействием на упомянутые механизмы. Именно применение обоснованной в фармакологическом и клиническом плане комбинированной нейропротекции позволяет оптимизировать возможности данной стратегии и повысить ее клиническую значимость при ИИ.

Одним из ведущих механизмов формирования и развития большинства звеньев ишемического каскада является оксидативный стресс.

Как известно, образование свободных радикалов является одним из самых универсальных механизмов жизнедеятельности клетки и процессов, реализующихся

в межклеточном пространстве. Свободные радикалы служат неотъемлемыми спутниками окислительных реакций и обладают мощной химической и биологической активностью.

В целом свободнорадикальное окисление следует рассматривать как необходимое метаболическое звено в окислительном фосфорилировании, биосинтезе простагландинов и нуклеиновых кислот, иммунных реакциях и т.д. В то же время в условиях ишемии и нарушений энергообразующих реакций при неполном восстановлении кислорода происходит образование высокореактивных и потому токсичных свободных радикалов или продуктов, которые их генерируют [28, 43]. Патологическое воздействие свободных радикалов связано прежде всего с их влиянием на структурно-функциональные характеристики биологических мембран. Как известно, одним из основных компонентов мембраны являются фосфолипиды. В условиях ишемии и гипоксии происходит активация перекисного окисления липидов, и в частности мембранных фосфолипидов. Результатом этого служат нарушение естественной транспортно-защитной функции биологических мембран, повышение их микровязкости, изменение их проницаемости для различных ионов и, в результате, изменение в жизнедеятельности клетки, а в дальнейшем — ее деструкция и гибель [34].

Особо опасны свободные радикалы для митохондрий, в частности для митохондриальной ДНК (мтДНК). Поскольку митохондрии используют 85–99 % всего кислорода, потребляемого клетками [37], то самые большие количества супероксидрадикала образуются именно в митохондриях. В результате отмечается окислительное повреждение молекулы мтДНК и, соответственно, повышение вероятности развития мутаций [33].

Кроме того, велика роль свободных радикалов в развитии апоптоза нейронов. Как было выявлено, продукты перекисного окисления в небольших количествах непосредственно стимулируют апоптоз, а в больших — вызывают некроз клетки [14]. В этих условиях главным повреждающим фактором выступает высокоактивный гидроксильный радикал ОН. В итоге оксидативный стресс является фундаментальным нейрометаболическим феноменом, способствующим развитию поражения нейронов и головного мозга в целом в рамках ИИ. Поэтому становится понятной необходимость применения нейропротекторов с направленным комплексным антиоксидантным действием у пациентов с острым ИИ.

Одним из таких средств, обладающих максимально разносторонними мультимодальными механизмами действия в отношении оксидативного стресса и широкой доказательной базой при ИИ, является этил-метилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС).

ЭМГПС — производное янтарной кислоты (ЯК), важнейшего компонента цикла Кребса и реакций биосинтеза аденозинтрифосфата (АТФ) [1, 9]. Клиническая эффективность ЭМГПС прежде всего основана на его

свойствах как антиоксиданта и антигипоксанта. ЭМГПС как антиоксидант представляет особый интерес вследствие наличия у него двойного защитного механизма действия — блокады образования свободных радикалов и их «ловушки» за счет торможения перекисного окисления липидов на самых ранних стадиях, т.е. данное соединение оказывает максимально необходимый в условиях острого ИИ протективный эффект в отношении митохондрий нейронов и, соответственно, нормализации процессов окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ [13].

Кроме того, данный препарат активирует важнейшее звено естественной антиоксидантной системы организма — фермент супероксиддисмутазу, нормализует содержание липидных фракций, уменьшает индекс холестерина/фосфолипиды в нейрональных мембранах, снижает параметры микровязкости мембран, т.е. обладает исключительно широким спектром действия как «мембранный стабилизатор». Наконец, ЭМГПС свойственна способность ингибировать образование свободных радикалов при активации синтеза простагландинов и лейкотриенов — ведущего звена повреждения нейронов на последующих этапах патофизиологических реакций при церебральной ишемии [9].

Таким образом, ЭМГПС обладает ценными с точки зрения нейропротекции свойствами, обосновывающими целесообразность его применения при ИИ.

При назначении ЭМГПС в острейшем периоде ИИ (1-е сутки) в рамках комплексной терапии отмечались снижение показателей летальности, ускорение регресса общемозговой и очаговой симптоматики, восстановление функции двигательной сферы и координации движений, нормализация параметров мозговой гемодинамики и электрической активности мозга [16, 17, 22, 26, 29]. При этом эффективность ЭМГПС при ИИ различной степени тяжести в среднем составляла 77 % [17], что является весьма высоким показателем для нейропротектора. Интересным представляется отмеченный факт корреляции улучшения клинического состояния с повышением активности основного фермента физиологической антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы в сыворотке крови [26], что непосредственно подтверждает клиническое значение антиоксидантных свойств ЭМГПС.

При этом на основании клинического опыта применения ЭМГПС рекомендуется следующая схема его назначения:

- на догоспитальном этапе: 400 мг в/в струйно однократно;
- в остром периоде (до 14 суток): 5 мг/кг/сутки в/в (не более 800 мг/сутки);
- в восстановительном периоде (в течение 14 суток): 400–800 мг в/м или в/в 2–3 раза в сутки.

Применение ЭМГПС при остром ИИ в клинико-фармакологическом плане решает одну из важнейших задач нейропротекции — борьбу с оксидативным стрес-

сом. Но не менее значимой и необходимой задачей являются обеспечение структурно-функциональной целостности нейрональных мембран и нормализация нейромедиаторного баланса. Одной из основных фармакологических мишеней в этом плане следует назвать холинергическую недостаточность.

Известна роль ацетилхолина в ЦНС как регулятора когнитивных функций, двигательных реакций (инициация движений, двигательные стереотипы и т.д.), церебрального сосудистого тонуса (за счет влияния на биосинтез NO), во взаимодействии с дофамин-, ГАМК-, серотонинергическими и другими системами, участвующими в регуляции психоэмоционального баланса и поведенческих реакций [4, 41]. Кроме того, велика роль ацетилхолина и в активации процессов нейропластичности в ЦНС [41].

Особо следует отметить роль ацетилхолина при цереброваскулярной патологии. Одним из механизмов повреждающего действия ишемии является холинергическая недостаточность, обусловленная ослаблением биосинтеза ацетилхолина, нарушением баланса ферментов его метаболизма в сторону активации фермента его разрушения — ацетилхолинэстеразы (АХЭ), потерей холинергических нейронов. Кроме того, при цереброваскулярной патологии, так же как и при деменциях, уменьшаются количество и размеры холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта, снабжающем холинергической нейромедиацией кору головного мозга, снижается число М-холинорецепторов в коре, гиппокампе, стриатуме и Н-холинорецепторов — в гиппокампе и таламусе [15]. В то же время снижение уровня АХЭ в крови больных с ИИ тесно коррелирует с тяжестью патологического процесса и может рассматриваться в качестве маркера последнего [23].

Известно, что ранее применяемые препараты холинергического типа действия — холин, лецитин и др. — не оправдали возлагавшихся на них надежд как на потенциальные нейропротекторы. Вот почему особый интерес вызвали синтез, фармакологическое изучение и клиническая апробация препарата, эффективно решающего упомянутые проблемы нейропротекции, — холина альфосцерата (ХА).

Необходимо сразу подчеркнуть, что формула ХА определяет уникальность: а) его механизмов действия на мозг; б) нейропротекторных свойств; в) клинико-фармакологических особенностей. Рассмотрим упомянутые характеристики данного средства подробнее.

Важнейшей особенностью ХА является (в отличие от многих других холинергических средств) легкое проникновение через гематоэнцефалический барьер как при парентеральном, так и при пероральном пути введения. При поступлении в мозг он расщепляется на две молекулы — холин и глицерофосфат, определяющие фармакологические свойства ХА [2, 42]. Холин, как известно, является непосредственным предшественником ацетилхолина в процессе его биосинтеза. Поэтому введе-

ние ХА оказывает прямое стимулирующее воздействие на холинергическую передачу в ЦНС за счет увеличения образования ацетилхолина, а также его везикулярного транспорта в пресинаптических терминалах и высвобождения в синаптическую щель. Таким образом, ХА активирует все звенья пресинаптического этапа холинергической нейромедиации, причем более выражено, чем другие препараты холинергического типа действия — лецитин или цитиколин. Под влиянием ХА везикулярный транспорт активировался в значительно большем числе регионов головного мозга (фронтальная кора, стриатум, мозжечок), чем при введении цитиколина (только в стриатуме) [42].

В итоге сочетание селективности и комплексности воздействия ХА на холинергические процессы является важнейшей стороной действия данного препарата как нейропротектора.

Другой компонент ХА — глицерофосфат, в свою очередь, является предшественником важнейшего фосфолипида нейрональных мембран — фосфатидилхолина. Учитывая деструкцию нейрональных мембран как важнейший компонент дегенерации нейронов при ишемии мозга, возможность направленной активации биосинтеза фосфатидилхолина следует назвать специфической и исключительно ценной особенностью ХА [2, 36]. Важно подчеркнуть, что упомянутый эффект касается как наружных, так и внутренних (митохондриальных) мембран нейронов, что позволяет обеспечить также полноценность функций митохондрий как основного «генератора энергии» нейронов.

Наконец, необходимо отметить и нейротрофический компонент в действии ХА — его применение увеличивает число нейрональных контактов в ишемизированной зоне, т.е. стимулирует процессы нейропластичности за счет сочетания холинергического и фосфолипидного компонентов действия [5, 35].

Кроме того, ХА активирует структуры ретикулярной формации (за счет этого достигается очень ценное в условиях ишемического инсульта «пробуждающее» действие препарата) и улучшает регионарный мозговой кровоток [6].

Рассмотренный комплексный многогранный механизм действия ХА, затрагивающий ведущие звенья развития ишемического каскада, послужил основой для всестороннего клинического изучения данного препарата, подтвердившего его ценность как нейропротектора при ИИ.

Уже на экспериментальных моделях ишемии мозга было показано позитивное влияние данного средства на устойчивость нейронов к ишемии, сохранность экстра- и интранейрональных мембран, выраженность репаративных процессов в нейронах коры, ствола мозга и мозжечка, причем по всем параметрам более выраженное, чем у пирацетама и винпоцетина [39]. В клинической практике в рамках большого мультицентрового исследования оценивалась эффективность ХА

при применении в сроки от 1-го до 28-го дня ИИ [35]. Введение препарата оказывало выраженный «пробуждающий» эффект и способствовало сохранности высших психических функций. В этом отношении ХА не имеет себе равных среди других нейропротекторов.

В последующем упомянутые результаты, свидетельствующие о благоприятном эффекте ХА при введении в первые 24 часа ИИ, особенно с точки зрения «пробуждающего» действия и влияния на когнитивную и двигательную сферу, были подтверждены в значительном количестве исследований [2, 21, 30, 40]. Еще более выраженная положительная динамика, включая достоверный регресс неврологической симптоматики, повышение церебральной перфузии в пораженном бассейне и стабилизацию нейрофизиологических показателей (соматосенсорные вызванные потенциалы), отмечена при введении ХА в первые 12 часов ИИ [8].

Особого упоминания заслуживают результаты обширного мультицентрового 3-летнего исследования возможностей ХА у 800 пациентов с острым ИИ [21]. Согласно полученным результатам (препарат вводился начиная с 1-х суток ИИ и заканчивая 90-ми сутками (1–15-й день — 2000 мг/сутки, 15–30-й день — 1000 мг/сутки, далее — 800 мг/сутки)), уже к 30-му дню введения у пациентов, получавших ХА, отмечалось значимое повышение способности к самообслуживанию, к 90-му дню — достоверно чаще отмечалось снижение неврологического дефицита. Важно подчеркнуть, что показанные клинические параметры улучшения коррелировали с данными нейровизуализации объема очага поражения в группе пациентов, получавших ХА, к 30-му дню отмечалось минимальное увеличение объема инфаркта мозга (на 13 % против 180 % в группе плацебо).

Таким образом, оценка клинической эффективности ХА зафиксировала его важнейшее преимущество как нейропротектора при ИИ с точки зрения доказательной медицины — выраженное клиническое улучшение динамики патологического процесса, подтвержденное результатами морфологической оценки позитивного влияния препарата на зону ишемии, т.е. доказанное повышение сохранности ткани мозга, что нечасто встречается при клиническом изучении других нейропротекторов.

В других исследованиях было подтверждено позитивное влияние ХА на регресс двигательной и речевой симптоматики на фоне общего улучшения психической деятельности, снижения уровня тревожности, а также доказана способность улучшать мозговой кровоток, что может потенцировать действие средств, используемых для терапевтической реперфузии, особенно в рамках терапевтического окна [12, 18].

Рекомендуется следующая схема применения ХА при остром ИИ:

- первые 3–7 суток — 1000 мг/сутки в/в 2 раза в день;
- со 2-й недели — переход на пероральную форму — 400 мг/сутки 2 раза в день в течение 2 месяцев.

Также следует отметить, что при сочетанном применении Армадина и Ренейро, в связи с отсутствием детальных исследований относительно совместимости ЭМГПС и ХА при введении в одном шприце, рекомендуется вводить их последовательно разными шприцами.

Таким образом, комбинация ЭМГПС и ХА в рамках ИИ позволяет максимально полно воздействовать на фундаментальные механизмы развития клинической симптоматики, связанные с ишемическим каскадом и холинергической недостаточностью, и тем самым реализовать цели и задачи нейропротекции. Причем в данном случае речь не идет о полипрагмазии, так как мишенью для каждого из этих препаратов являются различные патофизиологические звенья развития острого ИИ [3]. В клинической практике использование данной комбинации у пациентов с острым ИИ различной степени тяжести (в том числе и тяжелой степени) способствовало повышению выживаемости пациентов и уменьшению степени инвалидизации, улучшало неврологический статус (прежде всего двигательные функции), оказывало выраженное пробуждающее действие при коматозном состоянии [25]. По окончании курса лечения (ЭМГПС — 30 дней, ХА — 9 дней) наблюдалось также улучшение когнитивной сферы, общего самочувствия и психоэмоционального состояния, уменьшение головных болей, улучшение сна по сравнению с результатами применения базисной терапии.

Эффективному применению комбинации ЭМГПС + ХА способствует также высокий уровень безопасности обоих препаратов. Побочные эффекты ЭМГПС отмечаются редко и проявляются лишь в виде тошноты, сухости во рту, сонливости, возбуждения или кожных аллергических реакций, т.е. риск развития каких-либо серьезных осложнений при применении данного препарата отсутствует. Кроме того, ЭМГПС обладает минимальным потенциалом межлекарственного взаимодействия, что позволяет безопасно применять его в условиях комбинированной терапии с другими средствами нейро-, вазо- и кардиотропного типа действия, что является рутинной практикой у пациентов с ИИ.

ХА также за счет своей химической природы и физиологичности механизмов действия является практически безопасным средством. Из побочных эффектов при его применении возможны лишь тошнота либо редкие аллергические реакции. Кроме того, ХА не обладает какими-либо известными взаимодействиями с другими лекарственными препаратами, что позволяет широко применять его в рамках комплексной фармакотерапии без какого-либо риска неожиданных побочных эффектов и повышает прогнозируемость и безопасность проводимого лечения.

Среди препаратов ЭМГПС и ХА, представленных в Украине, особого внимания заслуживают отечественные препараты Армадин и Ренейро. ЭМГПС-содержащий препарат Армадин выделяется среди других аналогичных средств максимальным разнообразием дозовых

и лекарственных форм: парентеральной (раствор для инъекций; 1 мл раствора содержит 50 мг ЭМГПС; в 1 ампуле содержится 2 мл) для внутримышечного и внутривенного применения (инфузионным либо капельным путем) и пероральной (таблетки по 125 мг и таблетки пролонгированного действия по 300 и 500 мг ЭМГПС). ХА-содержащий препарат Ренейро выпускается в виде раствора для инъекций (ампулы по 4 мл; 1 мл содержит 250 мг ХА). Оба препарата производятся в полном соответствии с критериями GMP и оптимально сбалансированы по показателю цена/качество, что может способствовать их широкому применению в неврологической практике.

В заключение следует отметить, что стратегия комбинированной нейропротекции является одним из наиболее перспективных направлений фармакотерапии в неврологии. И в этом плане применение различных препаратов мультимодального типа действия с доказанными эффективностью и безопасностью может способствовать переоценке отношения клиницистов различных специальностей к данной лечебной стратегии и в известной мере ее реабилитации в ургентной ангионеврологии.

Список литературы

1. Арабська Л.П., Антипкін Ю.Г., Смірнова О.А. та ін. Регулятори енергетичного обміну (янтарна кислота та її солі) і можливості їх використання в оптимізації лікувально-реабілітаційних програм у клінічній педіатрії. — К., 2006. — 47 с.
2. Афанасьев В.В., Румянцев С.А., Климанцев С.А. и др. Нейропротекция при остром инсульте на догоспитальном этапе // Неотложные состояния в неврологии. — М., 2009. — С. 144-147.
3. Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия // *Therapia*. — 2008. — № 2. — С. 53-56.
4. Быкова О.В., Бойко А.Н. Современные направления нейропротекции: анализ опыта использования холина альфосцерата в комплексной терапии острых цереброваскулярных заболеваний // *Фарматека*. — 2005. — № 9. — С. 23-29.
5. Виленский Б.С. Препараты нейротрофического действия в лечении инсульта // *Качество жизни. Медицина*. — 2003. — № 2. — С. 53-56.
6. Виленский Б.С. Принципы доказательной медицины применительно к назначению нейропротективной терапии при ишемическом инсульте // *Поликлиника*. — 2010. — № 2. — С. 32-35.
7. Виничук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. — К.: Комполис, 2003. — 120 с.
8. Виноградов О.И., Даминов В.Д., Рыбалко Н.В. Применение холина альфосцерата (глиатилин) у пациентов с ишемическим инсультом // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2013. — Т. 113, № 1. — С. 43-45.
9. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2012. — Т. 112, № 12. — С. 86-90.

10. Гуляев Д.В. Нейрозащитное лечение при инсульте: реалии и перспективы // *Therapia*. — 2007. — № 2. — С. 47-51.
11. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
12. Исмагилов М.Ф., Василевская О.В., Гайфутдинов Р.Т. и др. Оценка эффективности церетона в остром периоде ишемического инсульта // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2009. — Т. 109, № 3. — С. 35-36.
13. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина // *Вопр. мед. хим.* — 2001. — № 3. — С. 45-51.
14. Кольтовер В.К. Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы // *Успехи геронтол.* — 1998. — Вып. 2. — С. 37-42.
15. Кузнецова С.М., Романюк Т.Ю. Влияние глиатилина на функциональное состояние мозга у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт // *Укр. неврол. журн.* — 2013. — № 3. — С. 55-63.
16. Лянз О.В., Кочетов А.Г. Применение мексидола при ишемии головного мозга // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2013. — Т. 113, № 12. — С. 126-129.
17. Максимова М.Ю., Танащян М.М., Смирнова И.И. Лечение ишемического инсульта // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2015. — Т. 115, № 4. — С. 126-129.
18. Маслова Н.Н., Пысина А.М. Опыт применения церетона при ишемическом инсульте // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2008. — Прилож. 23. Инсульт. — С. 21-22.
19. Мищенко Т.С. Лечение и вторичная профилактика ишемического инсульта // *Журн. практ. лікаря.* — 2005. — № 2. — С. 8-17.
20. Никонов В.В., Савицкая И.Б., Белецкий А.В. Холина альфосцерат в терапии острого ишемического инсульта // *Мед. неотл. сост.* — 2013. — № 1. — С. 94-98.
21. Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А. и др. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности Глиатилина при остром ишемическом инсульте // *Анн. клин. эксперим. неврол.* — 2010. — Т. 4, № 1. — С. 20-28.
22. Островая Т.В., Черный В.И., Городник Г.А. и др. Исследование влияния Мексидола на функциональное состояние ЦНС у больных с ишемическим инсультом // *Міжнар. неврол. журн.* — 2005. — № 4. — С. 51-56.
23. Расулова Х.А. Особенности холинергической нейромедиации при ишемических инсультах в зависимости от их патогенетической гетерогенности // *Міжнар. неврол. журн.* — 2011. — № 3. — С. 55-59.
24. Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Патологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга // *Журн. неврол., психиатр.* — 2009. — Т. 109, № 3. — С. 64-68.
25. Серегин В.И. Опыт применения отечественного препарата «Мексидол» у больных с острым инсультом // *Бюл. экп. биол. мед.* — 2006. — Прилож. 1. — С. 24-26.
26. Стаховская Л.В., Скворцова В.И., Кербиков А.Б. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта // *Журн. неврол., психиатр.* — 2006. — Прилож. 18. Инсульт. — С. 47-54.
27. Фишер М., Шебиту В. Обзор подходов к терапии острого инсульта: прошлое, настоящее и будущее // *Журн. неврол., психиатр.* — 2001. — Прилож. 1. Инсульт. — С. 21-33.
28. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена // *Эксп. клин. фармакол.* — 2009. — Т. 72, № 4. — С. 61-64.
29. Черный В.И., Городник Г.А., Билошапка В.А. и др. Применение Мексидола в комплексе интенсивной терапии острого нарушения мозгового кровообращения // *Укр. журн. екстрем. мед.* — 2005. — № 1. — С. 113-116.
30. Черный Т.В., Андропова И.А., Черный В.И. и др. Принципы коррекции холинергической недостаточности, развивающейся в восстановительном периоде лечения травматической болезни головного мозга и мозгового инсульта // *Міжнар. неврол. журн.* — 2012. — № 3. — С. 108-116.
31. Яворська В.О., Фломін Ю.В. Специфічне лікування ішемічного інсульту: нейропротекція // *Міжнар. неврол. журн.* — 2010. — № 6. — С. 147-159.
32. Alonso de Lecinana M., Diez-Tejedor E., Gutierrez M. et al. New goals in ischemic stroke therapy: the experimental approach — harmonizing science with practice // *Cerebrovasc. Dis.* — 2005. — V. 20, suppl. 2. — P. 159-168.
33. Ames B.N., Shigenaga M.K., Hogen T.M. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging // *Proc. Natl Acad. Sci USA.* — 1993. — V. 90. — P. 7915-7921.
34. Barja G. Free radicals and aging // *Trends Neurosci.* — 2004. — V. 27. — P. 595-600.
35. Barbagallo-Sangiorgi G., Barbagallo M., Giordano M. et al. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1994. — V. 717. — P. 253-269.
36. Bergamaschi M., Piccolo O. Deacylated phospholipids: chemistry and therapeutic potential // *Phospholipids: characterization, metabolism, and novel biological applications.* — N.Y.: AOCSS Press, 1995. — P. 228-247.
37. Fridovich I. Superoxide anion radical (O₂⁻), superoxide dismutases, and related matters // *J. Biol. Chem.* — 1997. — V. 272. — P. 18515-18517.
38. Labiche L.A., Grotta J.C., Clinical trials for cytoprotection in stroke // *Neuro Rx.* — 2004. — V. 1. — P. 46-70.
39. Onishchenko L.S., Gaikova O.N., Yanishevskii S.N. Changes at the focus of experimental ischemic stroke treated with neuroprotective agents // *Neurosci. Behav. Physiol.* — 2008. — V. 38. — P. 49-54.
40. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data // *Mech. Ageing Dev.* — 2001. — V. 122. — P. 2041-2055.
41. Rose T.J., Cummings P., Jones T.A. Acetylcholine // *Brain Neurotransmission: from physiology — to clinics.* — London: Etenboro Press, 2006. — P. 165-230.
42. Tayebati S.K., Tomassoni D., Di Stefano A. et al. Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat // *J. Neurol. Sci.* — 2011. — V. 302. — P. 49-57.
43. Timiras P.S. *Physiological Basis of Aging and Geriatrics.* — N.Y.: CRC Press, 2003. — 482 p.

Получено 03.09.15 ■

Бурчинський С.Г.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова
НАМН України», м. Київ

МОЖЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

Резюме. У статті розглянуто сучасні погляди на проблему комплексної нейропротекції при ішемічному інсульті. З цієї точки зору проаналізовано вимоги до вибору оптимального фармакологічного інструменту зазначеної стратегії. Особливу увагу приділено механізмам дії та особливостям клінічного застосування препаратів Армадин (етил-метил-гідроксипіридину сукцинат) та Ренеуро (холіну альфосцерат), що дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої корекції нейрометаболічних і нейромедіаторних порушень при ішемічному інсульті. Детально розглянуті клінічна ефективність Армадину та Ренеуро, їх характеристики безпеки та стратегія практичного застосування в ангіоневрології.

Ключові слова: ішемічний інсульт, нейропротекція, Армадин, Ренеуро.

Burchinskyi S.H.

State Institution «Institute of Gerontology named
after D.F. Chebotariov of National Academy of Medical
Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

FEATURES OF COMBINED NEUROPROTECTION IN ISCHEMIC STROKE

Summary. In the present paper a modern view on a problem of complex neuroprotection in ischemic stroke has been presented. On this point, the requirements to choice of optimal pharmacological tools of this strategy have been analyzed. An increased focus was put on the mechanisms of action and peculiarities of clinical use of drugs Armadin (ethyl-methyl-hydroxypyridine succinat) and Reneuro (choline alfoscerate), which make possible to realize strategy of pathogenetically grounded correction of neurometabolic and neurotransmitter disorders in ischemic stroke. A clinical efficacy of Armadin and Reneuro, their safety parameters and strategy of practical use have been dwelt.

Key words: ischemic stroke, neuroprotection, Armadin, Reneuro.