

УДК 616.8-005-08:615.272

DOI: 10.22141/2224-0713.4.106.2019.174053

Бурчинский С.Г.

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

## Возможности антиоксидантной фармакотерапии при хронической ишемии головного мозга

**Резюме.** В статье рассмотрены современные взгляды на механизмы развития хронической ишемии головного мозга и их роль в возникновении цереброваскулярной патологии. Важное место отводится анализу роли антиоксидантных реакций в поражении центральной нервной системы в условиях ишемии. С этой точки зрения проанализированы требования к выбору оптимальной фармакологической стратегии коррекции патологических изменений мозга при ишемии и, в частности, преимущества антиоксидантной фармакотерапии. Рассмотрены основные проблемы, связанные с клиническим применением наиболее популярных средств данного типа действия. Особое внимание уделено клинико-фармакологическим эффектам и особенностям применения препарата Динар (этилметилгидроксипиридина сукцинат), а также его возможностям, позволяющим реализовать стратегию патогенетически обоснованной антиоксидантной фармакотерапии при различных клинических формах ишемии головного мозга. Детально рассмотрены клиническая эффективность Динара и характеристики его безопасности.

**Ключевые слова:** ишемия головного мозга; антиоксидантная фармакотерапия; нарушения мозгового кровообращения; Динар

Одной из ведущих проблем современного общества — как медицинской, так и социальной — является цереброваскулярная патология. Представляя одну из основных форм болезней цивилизации (наряду с психосоматикой и неврозами), сосудистые заболевания головного мозга занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран. При этом важно подчеркнуть, что подавляющее большинство (до 90 %) сосудистых заболеваний головного мозга относится к хроническим нарушениям мозгового кровообращения или хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) на фоне атеросклеротических изменений церебральных сосудов [14], известной также под традиционным, но устаревшим названием «дисциркуляторная энцефалопатия».

Основой патогенеза как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения и одновременно объектом направленной фармакологической коррекции в ангионеврологии является ишемический каскад — сложный многозвеньевой патофизиологический процесс, определяемый возникновением ише-

мического повреждения головного мозга и развитием реакций гипоксии.

Как же выглядит последовательность развития патологического процесса в рамках ишемического каскада?

Уже на начальных стадиях ишемии отмечаются выраженные сдвиги ионного гомеостаза — нарушения деятельности энергозависимого натриевого насоса и накопление внутриклеточного натрия и внеклеточного калия. Данный фактор в последующем может провоцировать отек и набухание астроглии, усугубляющие повреждение мозга. Следующим важным звеном в развитии ишемических нарушений является повышение концентрации кальция внутри нейронов, вызванное высвобождением кальция из митохондрий в условиях высокой концентрации натрия и свободных жирных кислот и из эндоплазматического ретикула при недостатке аденозинтрифосфата (АТФ). Повышение концентрации внутриклеточного кальция вызывает активацию мембранных фосфолипаз, что приводит к разрушению фосфолипидных структур мембран и высвобождению свободных жирных кислот [22]. Одна из

них — арахидоновая кислота — может метаболизироваться в простагландины, лейкотриены и тромбоксаны, обладающие разрушительным действием на ишемизированные ткани. Накопление простагландинов и тромбоксанов обуславливает также агрегацию тромбоцитов и усугубление нарушений микроциркуляции. Разрушение мембран вызывает изменение деятельности рибосом и нарушения синтеза белка, значительно снижающие адаптационно-компенсаторные возможности нейронов, и усугубляет нейрометаболические нарушения. Еще одним важным последствием ишемии и связанного с ней ослабления гликолиза является развитие лактат-ацидоза вследствие анаэробного метаболизма глюкозы в условиях недостатка кислорода. Деполяризация клеточных мембран приводит к высвобождению возбуждающих нейромедиаторов — глутамата и аспартата, что оказывает дополнительный нейротоксический эффект (феномен эксайтотоксичности). Глутамат активирует NMDA-рецепторы, способствующие дальнейшему входу ионов кальция в нейроны и выходу из них ионов калия, что вновь запускает описанный выше патобиохимический каскад [5, 6, 20, 23]. И наконец, одним из важнейших последствий формирования ишемического каскада, в значительной степени определяющих развитие программируемой гибели клеток — апоптоза, является развитие оксидативного стресса, приводящего к активации перекисного окисления липидов, образованию свободных радикалов и дальнейшему нейротоксическому эффекту, прежде всего в отношении митохондриальных ферментов дыхательной цепи, что вызывает необратимые дегенеративные изменения внутри нейронов [7, 22].

Понятие окислительного, или оксидативного, стресса, лежащее в основе развития самых разных форм патологии, в настоящее время претерпело серьезные изменения, в результате чего его стали определять как состояние, при котором временно или постоянно установившаяся концентрация активных форм кислорода (АФК) нарушает реакции клеточного метаболизма и их регуляцию, а в последующем вызывает структурные повреждения компонентов клетки [17, 24]. Основной мишенью повреждающего действия АФК являются белки, нуклеиновые кислоты и липиды, а из структурно-функциональных компонентов клетки — наружные и внутренние (митохондриальные) мембраны. Поражение мембранных фосфолипидов следует признать важнейшей мишенью патологического воздействия АФК, результатом чего являются нарушение ионного транспорта через мембрану, поражение генетического субстрата митохондрий — мтДНК и последующие ее мутации и развитие реакций апоптоза, что приводит к деструкции и гибели клетки [19, 21]. При этом важно подчеркнуть, что в условиях длительной хронической ишемии мозга активность ферментов естественной антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы, каталазы, а также глутатиона — значительно снижается, что приводит к феномену срыва адаптации и неконтролируемому, прогрессирующему повреждающему действию АФК на нейроны мозга.

Таким образом, фармакотерапевтическая стратегия, направленная на предотвращение или торможение образования АФК, минимизацию их токсического влияния на нейроны, обоснованно может рассматриваться как незаменимое и важное направление в лечении ХИГМ, позволяющее воздействовать на фундаментальные механизмы повреждающего действия ишемического каскада и, соответственно, на ведущую клиническую симптоматику.

Здесь следует особо подчеркнуть тот факт, что наличие антиоксидантного эффекта в той или иной степени характерно для многих лекарственных препаратов нейропротекторного, нейрометаболического либо ноотропного типа действия, однако практически у всех из них упомянутый эффект не является основным и не позволяет обеспечить полномасштабное мультимодальное влияние на патофизиологические процессы, вызываемые АФК. Сегодня в клинической неврологической практике широко применяется только один препарат, который с полным правом может быть назван нейропротектором-антиоксидантом мультимодального типа действия, — *этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС)*.

Что же определяет упомянутую популярность данного средства?

ЭМГПС представляет собой соль янтарной кислоты (ЯК) — одного из важнейших компонентов системы биохимических процессов, обеспечивающих накопление и утилизацию биоэнергетических резервов мозга, — цикла Кребса [16]. Кроме того, ЯК в форме сукцината является основой фермента сукцинатдегидрогеназы — важнейшего компонента физиологической антиоксидантной системы организма.

Однако в условиях длительной ишемии сукцинат-зависимые процессы уже не могут поддерживаться на должном уровне за счет внутренних резервов организма, т.е. эндогенной ЯК, что ведет к усугублению энергодифицита клеток, активации перекисного окисления липидов, в частности мембранных фосфолипидов. Результатом этого являются нарушения естественной транспортно-защитной функции биологических мембран, повышение их микровязкости, изменение их проницаемости для различных ионов и в результате — изменения жизнедеятельности нейрона, а в дальнейшем его деструкция и гибель.

Все вышесказанное обуславливает целесообразность направленной фармакологической коррекции производными ЯК функций центральной нервной системы в условиях ишемии с помощью экзогенно вводимых ее препаратов в качестве мощных нейропротекторов, в частности ЭМГПС.

ЭМГПС — препарат с уникальным клинко-фармакологическим спектром, обладающий влиянием на нейрометаболические, нейромедиаторные и сосудистые механизмы, лежащие в основе нарушений мозгового кровообращения. Однако среди всего многообразия эффектов данного средства особо следует подчеркнуть его антиоксидантное действие. ЭМГПС — один из очень немногих нейропротекторов, который в усло-

виях ишемии оказывает прямое защитное действие в отношении митохондрий, способствуя нормализации биохимических процессов окислительного фосфорилирования и интенсивности синтеза АТФ, прежде всего за счет своих антиоксидантных способностей [9, 12, 16]. ЭМГПС также повышает устойчивость нейронов к гипоксии, в первую очередь нейронов коры больших полушарий, в которых отмечена максимальная концентрация ЭМГПС [18], т.е. оказывает своеобразное фармакопрофилактическое действие. ЭМГПС не только активирует сукцинатдегидрогеназное окисление, но и восстанавливает активность ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи — цитохромоксидазы [16], так как в отличие от других нейропротекторов способен проникать внутрь митохондрий и работать непосредственно в их энергогенерирующей среде [18]. Таким образом, ЭМГПС является уникальным внутриклеточным корректором реакций утилизации глюкозы и функций митохондрий, что выгодно выделяет его среди других препаратов нейропротекторного типа действия.

Как эффективный антиоксидант широкого спектра действия, ЭМГПС ингибирует начальные стадии перекисного окисления липидов в нейрональных мембранах, ответственных за образование активных форм кислорода и появление токсических активных ионов железа  $Fe^{2+}$ , и фермент супероксиддисмутазу [6]. В итоге ЭМГПС работает: 1) как блокатор образования свободных радикалов; 2) как ловушка уже образовавшихся свободных радикалов; 3) как активатор природной антиоксидантной системы мозга (сукцинатдегидрогеназа + глутатион). Реализуемый в результате подобного уникального тройного механизма действия мембранопротекторный эффект в отношении как внешних, так и внутренних — митохондриальных — мембран обеспечивает нормализацию кальциевого тока, содержания липидных фракций и соотношения холестерина/фосфолипиды [9].

Однако фармакологический потенциал ЭМГПС не исчерпывается описанными механизмами. Его антиоксидантные и антигипоксические свойства дополняются комплексным мембранопротекторным действием. ЭМГПС, модулируя активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимая фосфодиэстераза, аденилатциклаза, ацетилхолинэстераза) и рецепторных комплексов (ГАМК-бензодиазепиновый, ацетилхолиновый), способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорту нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи [8, 9, 13, 17]. Здесь важно подчеркнуть, что ЭМГПС активирует прежде всего те нейромедиаторные системы, которые в наибольшей степени страдают в условиях ишемии, — холин- и ГАМКергическую, с ослаблением которых связаны когнитивные и психоэмоциональные (тревога, эмоциональная лабильность) симптомы при ХИГМ.

В итоге ЭМГПС сочетает в своем механизме действия эффекты группы нейропротекторов в целом при

сохранении направленного влияния на ключевые механизмы ишемии и гипоксии:

- 1) мультимодальный антиоксидантный;
- 2) антигипоксический;
- 3) мембраностабилизирующий;
- 4) нейромедиаторный.

Подобное многообразие фармакологических свойств данного средства нашло свое отражение в его клинических эффектах в рамках различных клинических форм ХИГМ. Можно выделить следующие основные группы симптомов, эффективно корригируемые при терапии ЭМГПС:

- 1) неврологический;
- 2) когнитивный;
- 3) психоэмоциональный;
- 4) астенический [1, 2, 9, 11, 15].

ЭМГПС при курсовом введении (3–4 недели) у пациентов с ХИГМ нормализует параметры двигательной активности (темпы и ритм ходьбы, динамика и координация произвольных движений) на фоне улучшения общемозговой симптоматики (головная боль, головокружение) и существенного ослабления астенических проявлений (повышение физической и психической работоспособности, появление чувства бодрости, увеличение повседневной активности) [8, 11, 13, 15]. При оценке влияния ЭМГПС на когнитивные параметры у данного препарата выявляется комплексный ноотропный эффект, а именно улучшение основных показателей нейропсихологических тестов: увеличение количества заучиваемых слов, повышение точности, качества и темпа работы, уменьшение числа ошибок и т.д., т.е. благоприятное влияние на различные компоненты когнитивной сферы [1, 9, 11]. Выраженность когнитивных эффектов ЭМГПС позволяет обоснованно применять его даже на ранних стадиях сосудистой деменции [9].

Наконец, ЭМГПС в отличие от подавляющего большинства других препаратов-нейропротекторов обладает исключительно ценной в условиях ХИГМ способностью коррекции психоэмоциональной симптоматики — тревожности, депрессии, психоэмоциональной лабильности, существенно уменьшая выраженность всех видов аффективных расстройств [3, 9]. Таким образом, при применении ЭМГПС снижается потребность в сопутствующем назначении препаратов психотропного типа действия — анксиолитиков, антидепрессантов, тимостабилизаторов и др., а следовательно, уменьшаются и риски, связанные с полипрагмазией.

Также следует отметить, что описанные клинические эффекты ЭМГПС сочетаются с позитивной динамикой параметров мозгового кровообращения (улучшение микроциркуляции и венозного оттока, снижение периферической сосудистой резистентности) и биохимии крови (уменьшение в плазме крови концентраций малонового диальдегида — одного из конечных продуктов перекисного окисления и маркера его активности), что на уровне клинко-биохимических показателей подтверждает наличие у

ЭМГПС непосредственного антиоксидантного действия в сочетании с нормализацией липидного спектра плазмы [13].

Наконец, важно подчеркнуть быстроту проявления эффектов ЭМГПС — достаточно быстро по сравнению с другими нейропротекторами, уже к концу 1-й недели терапии [8], что является существенным фактором сохранения приверженности к лечению и улучшения качества жизни у пациентов с ХИГМ.

Кроме того, обращает на себя внимание длительность сохранения положительной клинической динамики при терапии ЭМГПС (до 3,5 месяца) после окончания курса лечения [2]. В связи с этим сегодня ЭМГПС рассматривают не только как нейропротектор, но и как адаптоген центрального типа действия, обеспечивающий долгосрочную позитивную перестройку энергетического метаболизма мозга в условиях ишемии [2, 3].

Особого внимания заслуживают критерии безопасности ЭМГПС, по которым он превосходит большинство других нейропротекторов, а именно:

1) минимальный риск развития осложнений, отсутствие серьезных побочных эффектов (отмечены только редкие случаи тошноты, сухости во рту, сонливости, возбуждения или кожных аллергических реакций);

2) отсутствие фармакологического и клинического взаимодействия с другими лекарственными средствами (возможность безопасного применения в рамках комбинированной терапии, в том числе с другими нейропротекторами или препаратами соматического типа действия);

3) отсутствие возрастных изменений в процессе биотрансформации (возможность безопасного применения в пожилом и старческом возрасте).

Таким образом, ЭМГПС следует рассматривать как оптимальный нейропротектор-антиоксидант с комплексным мультимодальным механизмом действия и разнообразными клиническими эффектами, что определяет перспективы его широкого применения в неврологической практике.

Среди препаратов ЭМГПС на фармацевтическом рынке Украины внимания заслуживает отечественный препарат Динар, производимый в полном соответствии с критериями GMP, оптимально сбалансированный по показателю цена/качество и при этом являющийся одним из наиболее доступных препаратов ЭМГПС в Украине.

Рекомендованная схема лечения ХИГМ Динаром:

а) в фазе декомпенсации — в/в (струйно или капельно) по 100 мг 2–3 раза в сутки 14 дней с переходом на в/м путь введения в дозе 100 мг в сутки на протяжении последующих 14 дней;

б) при профилактическом лечении — в/м по 100 мг 2 раза в сутки курсом 10–14 дней.

При этом какой-либо сложной процедуры титрования дозы либо ее коррекции в зависимости от возраста пациента не требуется.

В итоге сегодня роль и значение нейропротекции и ее важнейшего компонента — антиоксидантной фармакотерапии при ХИГМ — не подлежит сомнению. Выбор соответствующего ее инструмента должен базироваться не на эмпирических предпочтениях, а на имеющейся серьезной доказательной базе механизмов действия, клинико-фармакологических эффектов и клинических преимуществ того или иного препарата. Именно исходя из этих критериев, ЭМГПС (Динар) заслуживает занять значимое место в арсенале средств лечения ХИГМ и в ангионеврологии в целом.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

## Список литературы

1. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. *Журн. неврол. психиат.* 2011. Т. 111. № 11. С. 35-41.
2. Антипенко Е.А. Адаптогенные эффекты мексидола при хронической ишемии головного мозга. *Журн. неврол. психиат.* 2012. Т. 112. № 3. С. 44-49.
3. Антипенко Е.А., Дерюгина А.В., Густов А.В. Системное стресслимитирующее действие мексидола при хронической ишемии головного мозга. *Журн. неврол. психиат.* 2016. Т. 116. № 4. С. 28-31.
4. 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. Київ, 2006. 47 с.
5. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Нагорная Е.А. и др. *Нейропротекция и нейропластичность.* Киев: Логос, 2015. 510 с.
6. Бурчинский С.Г. Ишемия головного мозга: возможности комплексной фармакологической коррекции. *Укр. вісн. психоневрол.* 2006. Т. 14. Вип. 1. С. 15-18.
7. Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия. *Therapia.* 2008. № 2. С. 53-56.
8. Воронина Т.А. Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. Киев, 2004. 16 с.
9. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журн. неврол. психиат.* 2012. Т. 112. № 12. С. 86-90.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В. и др. Изучение нейропротективного действия мексидола на клеточной модели глутаматного стресса. *Журн. неврол. психиат.* 2017. Т. 117. № 12. С. 71-77.
11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская А.В. и др. Опыт применения мексидола в неврологической практике. *Журн. неврол. психиат.* 2018. Т. 118. № 10. С. 97-107.
12. Дамулин И.В. Особенности структурной и функциональной организации головного мозга. *Журн. неврол. психиат.* 2016. Т. 116. № 11. С. 163-168.
13. Лянг О.В., Кочетов А.Г. Применение мексидола при ишемии головного мозга. *Журн. неврол. психиат.* 2013. Т. 113. № 12. С. 126-129.
14. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н. Сосудистая деменция. *НейроNews.* 2011. № 2/1. С. 32-34.

15. Мищенко Т.С., Здесенко И.В., Липская А.В. и др. Новые мишени терапевтического воздействия у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Міжнар. неврол. журн.* 2011. № 2. С. 7-17.
16. Румянцова С.А., Федин А.И., Сохова О.Н. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга. *Журн. неврол. психиат.* 2011. № 4. Вып. 2. Инсульт. С. 28-31.
17. Соловьева Э.Ю., Чипова Д.Т. От концепции окислительного стресса к модуляции клеточной сигнализации. *Журн. неврол. психиат.* 2015. Т. 115. № 8. С. 105-111.
18. Шулькин А.В., Якушева В.Н., Черных И.В. Распределение мексидола в структурах головного мозга, его клеточных элементах и субклеточных фракциях. *Журн. неврол. психиат.* 2014. Т. 114. № 8. С. 70-73.
19. Avery S.V. Molecular targets of oxidative stress. *Biochem. J.* 2011. Vol. 434. P. 201-210.
20. Chan P.H. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia. *Neurochem. Res.* 2004. Vol. 29. P. 1943-1949.
21. Domenico D.F., Perluigi M., Butterfield D.A. et al. Oxidative damage in the rat brain during aging: interplay between energy and metabolic key target protein. *Neurochem. Res.* 2010. Vol. 35. P. 2184-2192.
22. Enderby H.L., Liung X., Setter P. Oxidative damage during age, stress and related pathology. *Brain Pathophysiology.* Vol. 14. London: Ettenboro Press, 2012. P. 194-218.
23. Labiche L.A., Grotta J.C. Clinical trials for cytoprotection in stroke. *NeuroRx.* 2004. Vol. 1. P. 46-70.
24. Lushchak V.I. Environmentally induced oxidative stress in aquatic animals. *Aquatic Toxicol.* 2011. Vol. 101. P. 13-30.

Получено 16.04.2019 ■

Бурчинський С.Г.

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

### Можливості антиоксидантної фармакотерапії при хронічній ішемії головного мозку

**Резюме.** У статті розглянуто сучасні погляди на механізми розвитку хронічної ішемії головного мозку і їх роль у виникненні цереброваскулярної патології. Важливе місце відводиться аналізу ролі антиоксидантних реакцій в ураженні центральної нервової системи в умовах ішемії. З цієї точки зору проаналізовано вимоги до вибору оптимальної фармакологічної стратегії корекції патологічних змін головного мозку при ішемії і, зокрема, переваги антиоксидантної фармакотерапії. Розглянуто основні проблеми, пов'язані з клінічним застосуванням найбільш

популярних засобів зазначеного типу дії. Особливу увагу приділено клініко-фармакологічним ефектам і особливостям застосування препарату Дінар (етилметилгідроксипіридину сукцинат) та його можливостям, що дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої антиоксидантної фармакотерапії за різних клінічних форм ішемії головного мозку. Детально розглянуто клінічну ефективність Дінару і характеристики його безпеки.

**Ключові слова:** ішемія головного мозку; антиоксидантна фармакотерапія; порушення мозкового кровообігу; Дінар

S.G. Burchinsky

State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Possibilities of antioxidant pharmacotherapy in chronic brain ischemia

**Abstract.** The paper considers current views on the mechanisms of chronic brain ischemia and its role in brain damage in cerebrovascular pathology. An important place is given to an analysis of the role of antioxidant reactions in central nervous system lesion during ischemia. From this point of view, the requirements to the choice of optimal pharmacological strategy concerning correction of brain pathological changes in ischemia, and particularly antioxidant pharmacotherapy advantages, have been analyzed. Basic problems related to the use of most popular drugs of this type of

action were considered. Special attention is paid to the mechanisms of action and peculiarities of clinical use of Dinar (ethyl-methylhydroxypyridine succinate) and its possibilities in terms of implementing the strategy of pathogenetically substantiated antioxidant pharmacotherapy in different clinical forms of brain ischemia. A clinical efficacy of Dinar and its safety characteristics were considered in detail.

**Keywords:** brain ischemia; antioxidant pharmacotherapy; cerebrovascular disturbances; Dinar