

УДК 616.831-005-008.64-036.12-085

DOI: 10.22141/2224-0713.6.108.2019.180535

Бурчинский С.Г.

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

## Нейрометаболическая фармакотерапия при хронических нарушениях мозгового кровообращения

**Резюме.** В статье рассмотрены современные взгляды на механизмы развития хронической ишемии головного мозга и их роль в развитии поражения центральной нервной системы при различных формах цереброваскулярной патологии. С этой точки зрения проанализированы требования к выбору оптимальной фармакологической стратегии коррекции патологических изменений мозга при ишемии и, в частности, преимущества нейрометаболической 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) и его возможностям, позволяющим реализовать стратегию патогенетически обоснованной нейрометаболической фармакотерапии при различных нозологических формах хронических нарушений мозгового кровообращения. Детально рассмотрены клиническая эффективность Динара и его характеристики безопасности.

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

Современная нейрофармакология является одним из ведущих направлений медицинской науки и практики. И дело здесь не только в неуклонном росте заболеваемости неврологической патологией в мире, а и в поиске возможностей эффективного влияния на патофизиологические и нейрохимические процессы в головном мозге в условиях действия хронического стресса, а также при физиологическом старении. То есть сегодня нейрофармакологические препараты рассматриваются как эффективные инструменты реализации стратегии как фармакотерапии, так и фармакопрофилактики. Особенно актуальна упомянутая возможность применения данных средств в условиях хронических нарушений мозгового кровообращения (ХНМК), в патогенезе которых тесно переплетены возрастные, стресс-индуцированные и собственно патологические изменения в центральной нервной системе (ЦНС). В основе этих изменений лежат процессы **ишемии и гипоксии** мозговых структур.

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) является причиной таких ведущих клинических форм ХНМК, как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) и сосудистая деменция (СД). Для правильного понимания особенностей нейрометаболической фармакотерапии в условиях ХИГМ необходимо кратко охарактеризовать патогенетические пути развития упомянутых форм патологии.

В настоящее время под ДЭ понимается прогрессирующее мультиочаговое поражение головного мозга, обусловленное хронической сосудистой мозговой недостаточностью или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения и проявляющееся неврологической, когнитивной и психопатологической симптоматикой [9, 16].

В основе ДЭ лежат проявления атеросклероза и артериальной гипертензии на уровне церебральной гемодинамики (ХНМК), сопровождающиеся развитием гипоксии мозга с последующей деструкцией и дегенерацией нейронов мозга, в форме психоорганического

синдрома и очаговых неврологических и когнитивных изменений. Особо следует подчеркнуть роль в данном процессе артериальной гипертензии (АГ). Хронически повышенное артериальное давление провоцирует структурные изменения в сосудистой стенке и органах-мишенях, которые способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза, а следовательно, и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности цереброваскулярной патологии [20]. Особое место в данном процессе занимают нарушения микроциркуляции, связанные с поражением мелких сосудов — артериол и капилляров, приводящие к нарушениям транспорта кислорода в нейроны и, соответственно, к дисфункции биоэнергетических процессов. В результате происходит запуск патофизиологических реакций, типичных для ишемического каскада, который, хотя и формируется значительно медленнее, чем при остром инсульте, и в более «усеченном» виде, все же в итоге приводит к развитию необратимых деструктивных изменений в нейронах — дисфункции нейрональных мембран, апоптозу и гибели нейронов. Этому особенно способствуют наличие неконтролируемой АГ, гипертонические кризы, высокое пульсовое давление и т.д.

Также необходимо помнить, что патогенез поражений сосудов ЦНС и дистрофически-деструктивных изменений в нейронах накладывается на возрастные нарушения кровоснабжения и метаболизма мозга, в связи с чем ДЭ может рассматриваться как характерная возрастзависимая патология. С возрастом отмечаются проявления деформации артериальных петель в мелких сосудах поверхности мозга, происходит их размыкание, развитие атрофии мелких соединительных артерий, что приводит к ограничению возможностей ауторегуляции мозгового кровотока [13, 23]. При присоединении поражений сосудистой стенки атеросклеротического и/или гипертонического генеза указанные изменения резко прогрессируют, манифестируя в виде соответствующей клинической картины.

Важнейшую роль в патогенезе ДЭ играют нейрометаболические нарушения. Хроническая ишемическая гипоксия приводит к нарушениям энергетического потенциала нейронов, снижению биосинтеза макроэргических соединений (АТФ, АДФ), сдвигам в структурно-функциональном состоянии нейрональных мембран и развитию оксидативного стресса, а в результате — к дистрофии и дегенерации нейронов, нарушениям нейромедиаторного баланса и прогрессирующим изменениям в неврологической и психической сфере.

Течение ДЭ подразделяется на 3 стадии: I — начальная, II — субкомпенсированная, III — декомпенсированная. На начальных стадиях ее развития ведущим симптомокомплексом являются проявления церебральной и когнитивные нарушения. Основные жалобы в этот период сводятся к головной боли, головокружению, ухудшению памяти, раздражительности, трудностям при концентрации внимания, быстрой утомляемости, снижению работоспособности. Также отме-

чается микроорганическая симптоматика. При прогрессировании заболевания возникают двигательные расстройства, резкое ослабление памяти, появляются преходящие церебральные сосудистые кризы, т.е. симптомы, существенно ограничивающие трудоспособность и социальную адаптацию. В дальнейшем возможно развитие сосудистой деменции, экстрапирамидного синдрома, различных грубых очаговых поражений, приводящих к инвалидизации больных [15, 16].

Одним из наиболее тяжелых клинических проявлений ХНМК является СД. Основными этиологическими факторами развития данной формы патологии являются инсульты и дисциркуляторная энцефалопатия, а ведущими факторами риска при этом выступают артериальная гипертензия и атеросклероз сосудов мозга [17]. В результате прогрессирования ДЭ возникает, как правило, так называемая мультиинфарктная деменция (преимущественно при формировании очагов инфаркта на корковом уровне) или субкортикальная деменция (при поражении белого вещества более глубоких отделов полушарий мозга и подкорковых ядер). Важным патогенетическим механизмом развития дементных проявлений служит разобщение корковых и подкорковых структур в результате поражения соответствующих проводящих путей.

Клинически проявления СД характеризуются тремя основными группами симптомов: когнитивным дефицитом, очаговыми неврологическими нарушениями и психопатологическими расстройствами.

Таким образом, ранняя комплексная фармакотерапия ХНМК, и в частности ДЭ и СД, должна быть направлена: 1) на лечение основных этиологических факторов их развития — атеросклероза и гипертонической болезни; 2) улучшение мозгового кровообращения; 3) улучшение метаболизма мозга и реализацию нейропротекторного действия [7, 14, 16].

С целью обеспечения первого направления широко применяются различные препараты и схемы антигипертензивной, антикоагулянтной и антитромботической терапии, липидоснижающие средства. Методология их применения при ДЭ и СД достаточно хорошо разработана. Однако необходимо отметить, что при уже сформировавшемся ишемическом каскаде сама по себе антигипертензивная терапия уже не может быть полноценным инструментом коррекции нарушений функций нейронов в рамках ХНМК на почве АГ. Здесь возникает необходимость адекватного назначения средств нейропротекторного, нейрометаболического и вазотропного типа действия, способных предотвратить либо ослабить деструктивные процессы в нейронах, нормализовать биоэнергетику мозговых структур и улучшить микроциркуляцию в церебральном сосудистом русле, а также блокировать образование в результате ишемии свободных радикалов и гидроперекисей и минимизировать их повреждающее действие на нейроны, т.е. обладающих антиоксидантным эффектом [6, 9, 24].

В то же время принципы и методы нейрометаболической и вазотропной фармакотерапии ХНМК разработаны явно недостаточно. Во многом это связано: а)

со сложностью формирования патогенетического комплекса нейрогенных и вазогенных факторов развития ДЭ и СД; б) отсутствием четкого представления у практических врачей о целесообразности применения с данной целью тех или иных лекарственных средств, их дозовых и курсовых режимах и т.д. В результате пациенты с различными формами ХНМК нередко получают одновременно несколько лекарственных препаратов — и ноотропов, и вазотропов, что способствует нежелательной (и необязательной) полипрагмазии, ухудшению комплайенса в процессе лечения и его существенному удорожанию. В итоге даже обоснованная системная антигипертензивная и антиатеросклеротическая терапия может оказаться недостаточно эффективной именно вследствие неадекватности воздействия непосредственно на центральные механизмы патогенеза ХНМК, и в первую очередь на фактор, играющий ведущую роль в патогенезе ишемического повреждения мозга, — **гипоксию** и связанный с ней **энергодефицит нейронов** [5, 22]. Именно гипоксия как базовый патофизиологический феномен в значительной мере определяет возникновение и динамику основных клинических синдромов в ангионеврологии — когнитивного, очагового и психоэмоционального. Именно поэтому гипоксию можно рассматривать не только как универсальный механизм поражения нейронов при ишемии головного мозга, но и как основную мишень направленного фармакологического воздействия, прежде всего на начальных этапах развития цереброваскулярной патологии, получившего название «**цитопротекция**». Реализация данной стратегии предполагает:

- 1) нормализацию энергообеспечения клеток (прежде всего реакций гликолиза);
- 2) восстановление свойств клеточных мембран (в т.ч. и митохондриальных);
- 3) реализацию антиоксидантной защиты.

Здесь еще раз следует напомнить, что универсальным цитопротектором может быть только препарат с направленным нейрометаболическим антигипоксическим эффектом, поскольку лишь при стабилизации центральных регуляторных процессов возможно обеспечение реальной защиты клеток внутренних органов в условиях гипоксии и энергодефицита.

В связи с этим в современной фармакологии сформировалось новое направление — биоэнергетическая фармакология [21], в основе которой лежат разработка, апробация и внедрение в практику лекарственных средств, направленно влияющих на процессы энергетического обмена, и прежде всего в митохондриях — основных «энергогенераторах» клеток. Такие препараты получили название «**биоэнергетики**», или «**регуляторы энергетического обмена**» (РЭО) [4, 21]. Поскольку именно в головном мозге ишемия является определяющим фактором в развитии важнейших нозологических форм в неврологической практике, вполне естествен особый интерес к возможностям применения препаратов РЭО в ангионеврологии.

Как уже упоминалось, нарушения энергетики клеточных структур непосредственно определяют ме-

ханизмы развития оксидативного стресса, мембранной деструкции, нарушений рецептор-эффекторных реакций в нейромедиаторных системах, ослабление нейротрофических и нейропластических процессов и т.д. Поэтому препараты РЭО потенциально способны не только повышать энергообеспечение нейронов, но и оказывать комплексное цитопротекторное действие.

Одним из наиболее перспективных химических соединений для применения в качестве эффективных препаратов РЭО являются **соли янтарной кислоты (ЯК)**.

Янтарная кислота — один из важнейших компонентов естественных биохимических процессов в мозге. ЯК играет ведущую роль в реакциях цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса) — совокупности фундаментальных физиологических реакций, обеспечивающих полноценную биоэнергетику нейронов. В частности, она быстро повышает уровень макроэргических фосфатов (АТФ, АДФ) и восстановленных митохондриальных никотинамидадениндинуклеотидов, ускоряет оборот в клетке восстановительных синтетаз, поддерживает физиологические параметры транспорта кальция [4, 8]. При этом энергетическая мощность процесса синтеза АТФ при окислении янтарной кислоты существенно выше, чем при окислении любого другого субстрата. Кроме того, фермент сукцинатдегидрогеназа является важнейшим компонентом физиологической антиоксидантной системы организма, а янтарная кислота — антиоксидантом направленного митохондриального действия.

В то же время в условиях ишемии и гипоксии внутренние резервы ЯК вынуждены расходоваться с повышенной скоростью, что приводит к ее дефициту и, как следствие, — к ослаблению биосинтеза АТФ и, соответственно, энергетического потенциала нейронов, активации перекисного окисления липидов, в частности мембранных фосфолипидов. Результатом этого являются нарушения естественной транспортно-защитной функции биологических мембран, повышение их микровязкости, изменения их проницаемости для различных ионов и в итоге изменения в жизнедеятельности нейрона, а в дальнейшем — его деструкция и гибель.

Таким образом, целесообразность экзогенного замещения возникающего в условиях гипоксии дефицита ЯК выглядит вполне логичной. Однако при этом следует помнить об одном очень важном, но нередко упускаемом из виду обстоятельстве. При гипоксии, когда процессы энергообеспечения нейронов переключаются на реакции анаэробного гликолиза с последующим развитием лактатацидоза, экзогенная вводимая ЯК способна только ухудшить кислотно-щелочной баланс в нервной ткани, способствуя дальнейшему закислению клеточной среды. При этом становится невозможной полноценная коррекция функций основных биоэнергетических клеток — митохондрий [22]. В итоге оптимальным вариантом фармакологического воздействия в данных условиях становится применение солей ЯК, и в частности этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС).

ЭМГПС — средство, во многих отношениях отличающееся от классических нейропротекторов. Его уникальность определяется воздействием на три фундаментальных механизма развития клинической картины при различных формах ХНМК, а именно:

- 1) нейрометаболический;
- 2) мембраностабилизирующий;
- 3) нейромедиаторный.

ЭМГПС с клинико-фармакологической точки зрения можно рассматривать как оптимальный цитопротектор. Легко проникая через гематоэнцефалический барьер и обладая специфической тропностью к тканям и структурам мозга, данное соединение эффективно восполняет дефицит эндогенной ЯК в условиях хронической ишемии ЦНС, включаясь во все реакции энергообеспечения нейронов. Важно подчеркнуть, что в отличие от экзогенно вводимой ЯК ЭМГПС в условиях ишемии реализует прямое защитное действие в отношении митохондрий, способствуя нормализации биохимических процессов в цикле Кребса, повышая активность процессов окислительного фосфорилирования и интенсивность синтеза АТФ [8, 14]. Таким образом, ЭМГПС не просто служит источником восполнения дефицита эндогенной ЯК, но и обеспечивает полноценное функционирование митохондрий как базового условия **реального антигипоксического действия**. Именно с этим связана нормализация функциональной активности двух базовых ферментов тканевого дыхания — сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы, что обеспечивает реализацию **комплексного антиоксидантного действия** — одного из ведущих механизмов действия ЭМГПС. Важно отметить, что комплексность антиоксидантного действия реализуется не только через стимуляцию выработки экзоферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы, глутатионредуктазы), но и через прямую инактивацию свободных радикалов (scavenger effect). ЭМГПС ингибирует начальные стадии перекисного окисления липидов в клеточных мембранах, ответственные за образование активных форм кислорода и появление токсических активных ионов железа  $Fe^{2+}$ , блокирующих активность фермента супероксиддисмутазы [8, 12, 14]. Именно благодаря комплексному антиоксидантному эффекту ЭМГПС становится возможной реальная мембранопротекция — восстановление физико-химических свойств нейрональных мембран, функций ионных каналов и т.д. Что особенно следует отметить, так это нормализацию физико-химических свойств как наружных, так и внутренних (митохондриальных) мембран — эффект, крайне редко достигаемый с помощью других цитопротекторных средств [8].

Таким образом, сочетание поликомпонентного, мультимодального антиоксидантного и антигипоксического механизмов действия ЭМГПС определяет его возможности как своеобразного и перспективного нейро-, стресс- и геропротектора в клинической практике. С клинико-фармакологической точки зрения ЭМГПС можно рассматривать как своеобразный нейротропный адаптоген, повышающий устойчивость нейронов го-

ловного мозга и сохранность функций ЦНС при неблагоприятных физиологических (старение) и патологических (стресс, ишемия, нейродегенерация) условиях.

Кроме того, ЭМГПС за счет своего влияния на конформационное состояние белковых макромолекул синаптических мембран и, в частности, рецепторных структур обладает неспецифическим модулирующим эффектом в отношении различных нейромедиаторных систем. Например, данный препарат повышает сродство ГАМК-рецепторов к ГАМК, активирует дофамин- и холинергические процессы и ослабляет глутаматную эксайтотоксичность, т.е. нормализует активность именно тех систем, которые в наибольшей степени изменяются при старении, стрессе и воздействии фактора ишемии [8, 10].

В итоге ЭМГПС представляет собой инструмент фармакотерапии, оптимально объединяющий свойства цитопротектора широкого спектра действия и препарата РЭО и влияющий именно на те звенья развития ишемического каскада, на которые другие цитопротекторы (мельдоний, тиотриазолин) не оказывают значимого фармакологического эффекта. Это существенно расширяет его потенциал как средства фармакотерапии и фармакопрофилактики сосудистой патологии головного мозга.

В клинической практике была продемонстрирована высокая эффективность ЭМГПС при различных формах ХНМК. Как известно, именно у пациентов с ДЭ и ранними стадиями СД фармакологически обоснованная нейропротекция может быть достаточно эффективна [19]. Вместе с тем именно при данных формах патологии возрастают требования, с одной стороны, к обеспечению комплексного нейрометаболического эффекта в рамках данной стратегии, а с другой — к безопасности проводимой терапии, учитывая ее длительность, а также преклонный возраст подавляющего большинства таких пациентов.

При ХНМК основным в клиническом плане эффектом ЭМГПС следует назвать его влияние на неврологические и когнитивные функции. Под влиянием его курсового (3–4 недели) применения отмечалось улучшение ходьбы и равновесия, пациенты лучше справлялись с заданиями на чередование движений, четко определялось улучшение оперативной и долговременной памяти, концентрации внимания, исполнительских функций [1, 11, 19]. Важно подчеркнуть корреляцию выявленной положительной динамики двигательной и когнитивной сфер, что свидетельствует о единстве механизмов патогенеза упомянутых нарушений на нейрональном уровне и, соответственно, о необходимости их комплексной сочетанной коррекции, достигаемой с помощью терапии ЭМГПС.

Не менее значимы в клиническом спектре действия упомянутого средства и его антиастеническое, психостимулирующее и анксиолитическое действие, проявляющееся в повышении общей активности, работоспособности, уменьшении тревожности, психоэмоциональной лабильности, головных болей и головокружения. При этом антиастеническое и анксиолитическое действие настолько выражено, что позволяет говорить об ЭМГПС как о специфическом антиастеническом и противотре-



возном средстве при всех формах ХНМК. Этот эффект, очевидно, связан как с активацией энергообеспечения нейронов на клеточном уровне, так и с системным действием препарата, направленным на нормализацию возникающего при ишемии мозга нейромедиаторного дисбаланса, в частности на активацию ГАМК- и катехоламинергических процессов на рецепторном уровне.

Особо следует подчеркнуть целесообразность фармакопрофилактического назначения ЭМГПС пациентам с АГ и транзиторными церебральными сосудистыми нарушениями. Максимально ранняя коррекция эндогенного дефицита ЯК может служить важным фактором профилактики развития как инсульта, так и различных форм ХНМК.

Не менее важны в данном случае и параметры безопасности ЭМГПС. По данному критерию он превосходит подавляющее большинство других нейротропных средств в целом, что обуславливает возможность реализации долговременной и прогнозируемой терапевтической стратегии. Побочные эффекты данного средства 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 его применении отсутствует. Особенно важно подчеркнуть высокую безопасность ЭМГПС в условиях длительного применения (неизбежного при всех формах ХНМК), когда у других препаратов — ноотропов, вазотропов и нейротропных средств (пирацетам, винпоцетин, ницерголин и др.) существенно возрастает риск развития побочных эффектов. Наконец, направленное, точечное действие ЭМГПС (в отличие от нейропептидных препаратов) на конкретные звенья нарушений нейрометаболизма на самых ранних стадиях ишемии головного мозга значительно повышает ценность данного средства именно как инструмента стратегии фармакопрофилактики.

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 Динаром при различных формах ХНМК включает:

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 заключение следует подчеркнуть, что проблема эффективной фармакологической регуляции ишемического каскада и нейромедиаторного дисбаланса при различных формах ХНМК является одной из наиболее сложных и в то же время актуальных проблем ангионеврологии. И будущее развитие данной стратегии видится прежде все-

го в применении лекарственных средств с максимально комплексным, мультимодальным механизмом действия, направленным на фундаментальные пути патогенеза ишемии и гипоксии головного мозга. Именно таким средством и является ЭМГПС (Динар), позволяющий оптимизировать стратегию борьбы с основными формами современной неврологической патологии.

**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. К., 2006. 47 с.
5. Афанасьев В.В., Румянцев С.А., Ступин В.А. и др. Комплексная нейроцитопротекция в аспекте фармакодинамики. *Журн. неврол. им. Н.Б. Маньковского.* 2017. Т. 5, № 3-4. С. 13-27.
6. Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия. *Therapia.* 2008. № 2. С. 53-56.
7. Бурчинский С.Г. Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії. *Рац. фармакотер.* 2010. № 2. С. 30-33.
8. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журн. неврол. психиат.* 2012. Т. 112, № 12. С. 86-90.
9. Григорова И.А., Тесленко О.А., Григорова А.А. Современные подходы к терапии хронических ишемических нарушений головного мозга. *Укр. неврол. журн.* 2015. № 2. С. 100-107.
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. Евтушенко С.К. Дисциркуляторная энцефалопатия как синдром в клинической неврологии. 2010. *Межд. неврол. журнал.* № 4. С. 54-63.
12. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина. *Вопр. мед. химии.* 2001. № 3. С. 45-51.
13. Липовецкий Б.М., Катаева Г.В., Коротков А.Д. Сравнительная оценка регионарного мозгового кровотока у больных с перенесенным мозговым инсультом, дисциркуляторной энцефалопатией и ишемической болезнью сердца. *Журн. невропатол. психиат.* 2002. Прилож. «Инсульт». Вып. 5. С. 27-31.
14. Лянг О.В., Кочетов А.Г. Применение мексидола при ишемии головного мозга. *Журн. неврол. психиат.* 2013. Т. 113, № 12. С. 126-129.

15. Медведева Л.А. Применение Мексидола в терапии дисциркуляторных энцефалопатий. *Журн. неврол. психиат.* 2002. № 4. С. 38-41.

16. Мищенко Т.С., Здесенко И.В., Липская А.В. и др. Новые мишени терапевтического воздействия у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Международ. неврол. журн.* 2011. № 2. С. 7-17.

17. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н. Сосудистая деменция. *НейроNews.* 2011. № 2/1. С. 32-34.

18. Пузырева Т.А. К вопросу о применении Мексидола при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Журн. неврол. психиат.* 2004. № 2. С. 27-30.

19. 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.

20. Трещинская М.А. Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология. *Нов. мед. и фарм.* 2009. № 299. С. 30-35.

21. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена. *Эксп. клин. фармакол.* 2009. Т. 72, № 4. С. 61-64.

22. Dalles P.J. Biochemistry of brain and its changes during different pathological conditions. *Ann. Rev. Biochem. Appl. Neurobiol.* 2012. Vol. 6. P. 124-164.

23. Lowrens D.J., Barnes T., Jameson P.K. Brain aging and microcirculation. *Brain: Development and Aging.* San Francisco: Newton&Co, 2018. P. 164-180.

24. Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. *Textbook of Psychopharmacology.* Washington: Amer. Psychiat. Ass., 2007. 854 p.

Получено/Received 12.08.2019

Рецензировано/Revised 28.08.2019

Принято в печать/Accepted 02.09.2019 ■

Бурчинський С.Г.

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

### Нейрометаболическая фармакотерапия при хронических нарушениях мозгового кровообращения

**Резюме.** У статті розглянуті сучасні погляди на механізми розвитку хронічної ішемії головного мозку та їх роль в ураженні центральної нервової системи при різних формах цереброваскулярної патології. З огляду на це проаналізовані вимоги до вибору оптимальної фармакологічної стратегії корекції патологічних змін головного мозку при ішемії і, зокрема, переваги нейрометаболическої фармакотерапії. Розглянуті основні проблеми, пов'язані з клінічним застосуванням найбільш популярних засобів зазначеного типу дії. Особливу увагу приді-

лено механізмам дії та особливостям клінічного застосування препарату Дінар (етилметилгідроксипіридину сукцинат) та його можливостям, що дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої нейрометаболическої фармакотерапії при різних нозологічних формах хронічних порушень мозкового кровообігу. Детально розглянуті клінічна ефективність Дінару та його характеристики безпеки.

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

S.G. Burchinsky

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

### Neurometabolic pharmacotherapy in chronic cerebrovascular diseases

**Abstract.** This paper considers modern views on the mechanisms of chronic brain ischemia and its role in the damage to the central nervous system in different cerebrovascular diseases. From this point of view, the requirements to the choice of optimal pharmacological strategy concerning correction of pathological brain changes in ischemia, and particularly the advantages of neurometabolic pharmacotherapy, have been analyzed. Main problems associated with the clinical use of most popular drugs of this type of action are considered. A particular attention

is paid to the mechanisms of action and peculiarities of clinical use of Dinar (ethyl-methyl-hydroxypyridine succinate) and its possibilities allowing us to implement the strategy of pathogenetically grounded neurometabolic pharmacotherapy for various nosological forms of chronic cerebrovascular diseases. Clinical efficacy of Dinar and its safety characteristics are considered in detail.

**Keywords:** brain ischemia; neurometabolic pharmacotherapy; Cerebrovascular diseases; Dinar