

Препараты-регуляторы энергетического обмена в восстановительном периоде инсульта: от фармакологии — к фармакотерапии

С.Г. Бурчинский

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

Резюме. В обзорной статье приведены результаты анализа фармакологических и клинических эффектов препаратов группы так называемых регуляторов энергетического обмена (РЕО). Одним из таких препаратов является этил-метил-гидрокси-пиридина сукцинат (ЭМГПС) — производное янтарной кислоты. Среди препаратов ЭМГПС на фармацевтическом рынке Украины особого внимания заслуживает отечественный препарат *Армадин*, производимый в полном соответствии с критериями GMP и оптимально сбалансированный по показателю цена/качество. Особо следует выделить у Армадина наличие форм пролонгированного действия — единственных среди всех препаратов ЭМГПС. Армадин Лонг обеспечивает медленное, равномерное высвобождение активного ингредиента в ЖКТ, что позволяет применять этот препарат 2 раза в сутки с гарантией сохранности стабильного клинического эффекта. В сочетании с максимальной экономической доступностью преимущества Армадина позволяют рассматривать его как препарат выбора ЭМГПС для применения в ангионеврологической практике и, в частности, в восстановительном периоде ИИ.

Ключевые слова: регулятор энергетического обмена, этил-метил-гидрокси-пиридина сукцинат, Армадин.

Сосудистая патология головного мозга является сегодня важнейшей проблемой не только неврологии и клинической медицины в целом, но и тесно связана с социальной сферой всего современного общества. Представляя одну из ведущих форм «болезней цивилизации» (наряду с психосоматикой и неврозами), цереброваскулярная патология занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран. В Украине регистрируется около 100-120 тыс. инсультов ежегодно, при этом показатели смертности от данной патологии превышают в 2,5 раза аналогичные показатели в странах Запада и составляют 91,3 случая на 100 тыс. населения, причем ишемический инсульт (ИИ) занимает первое место (44%) в структуре смертности от цереброваскулярной патологии [18].

Вопросам своевременной диагностики и адекватного лечения больных в острой стадии ИИ посвящено значительное число публикаций. Разработаны стратегии специфической

терапии, включающей применение реперфузии и — с переменным успехом — направленной нейропротекции. В то же время фармакотерапия ИИ в восстановительном периоде проводится, как правило, более рутинно и традиционно, нередко без учета доминирующей клинической симптоматики, особенностей и темпов восстановления неврологических функций, специфики клинико-фармакологических эффектов и уровня безопасности применяемых препаратов и т.д.

Основными направлениями лекарственной терапии в восстановительном периоде ИИ следует считать:

1. коррекцию артериального давления;
2. коррекцию реологических свойств крови;
3. стабилизацию тонуса мозговых сосудов;
4. нормализацию неврологического и когнитивного дефицита;
5. общеукрепляющую терапию и стимуляцию адаптационных возможностей организма [7, 11, 15, 17, 34].

Следует отметить, что из вышеперечислен-

© С.Г. Бурчинский

ных направлений наиболее дискуссионным и малоразработанным остается выбор лекарственного препарата с целью коррекции неврологических и когнитивных нарушений, что предполагает применение адекватной стратегии нейропротекции и выбор соответствующего лекарственного средства.

Однако, несмотря на то, что нейропротекция сегодня является одним из ведущих направлений фармакотерапии в ангионеврологической практике, наверно трудно назвать другую стратегию, вызывающую столько дискуссий, характеризующуюся нередко взаимоисключающими высказываниями, активной полемикой, подкрепляющейся исключительной пестротой клинических аргументов разного уровня доказательности (или бездоказательности). Во многом это связано с тем, что до последнего времени отсутствовали убедительные и неоспоримые доказательства клинической эффективности нейропротекторной фармакотерапии в острой стадии ИИ [8, 28, 32]. Аналогично, в большинстве случаев затруднена оценка эффективности нейропротекции при хронических нарушениях мозгового кровообращения (ХНМК), а также в восстановительном периоде ИИ — как в силу сложностей и разночтений в выборе критериев эффективности, так и в значительном расхождении в методологии и в форматах исследований.

Все это послужило причиной формирования далеко не всегда оправданного пессимизма в отношении оценки возможностей нейропротекторной терапии, прежде всего, при ИИ и даже скептическому взгляду на перспективы дальнейших исследований в данном направлении, особенно в сравнении с методами тромболиза.

Хотя во многих случаях неудачи нейропротекции в клинической практике можно отнести к недостаткам или ошибкам в дизайне исследований [8, 28], следует признать, что одной из ведущих причин недостаточной эффективности данной лечебной стратегии является выбор неадекватного инструмента ее реализации, т.е. конкретного лекарственного средства.

В связи с этим необходимо коснуться одной из важнейших проблем, тесно связанной с нейропротекцией, но о которой достаточно часто забывают в клинической практике.

Не секрет, что при поиске эффективных инструментов коррекции различных нарушений функций ЦНС в периоде реабилитации при ИИ нередко упускается из виду или не в полной мере учитывается то обстоятельство,

что сама по себе ишемия головного мозга является всего лишь пусковым фактором развития чрезвычайно многообразного комплекса патобиохимических реакций, нередко весьма косвенно связанных непосредственно с гипоксией и в то же время фатальных с точки зрения их роли в процессах дегенерации и гибели нейронов в результате нарушений мозгового кровообращения. Из этого следует весьма важный в практическом плане вывод: фармакотерапевтическое воздействие при любой форме ишемического поражения мозга (как острой, так и хронической) должно быть максимально комплексным и направленным не только на восстановление нормального кровотока в пораженном участке, но и на устранение (или ослабление) «ишемического каскада», т.е. упомянутого комплекса нейрометаболических, нейромедиаторных, нейротрофических и др. реакций, непосредственно определяющих развитие дегенеративно-деструктивных изменений в нейронах и, в итоге, формирование неврологического дефицита [2].

Как известно, в основе биоэнергетики нейронов лежит синтез основных макроэргических соединений (АТФ, АДФ), в физиологических условиях обеспечивающийся реакциями аэробного гликолиза и цикла Кребса. Фундаментом упомянутых реакций служат окислительные реакции с участием молекулярного кислорода. В связи с тем, что процессы окислительного фосфорилирования протекают в митохондриях, последние (в частности, митохондриальные мембраны) являются структурами, особо чувствительными к гипоксии, возникающей даже при незначительно выраженной ишемии головного мозга.

Исключительно велика роль митохондрий в обеспечении тканевого дыхания и, соответственно, в образовании АТФ, в деятельности систем переноса электронов в дыхательной цепи. Выделение основного количества энергии в результате функционирования упомянутой цепи реализуется с помощью одного из ведущих метаболических путей организма — цикла лимонной кислоты или цикла Кребса.

Наконец, необходимо подчеркнуть, что процессы транспорта кислорода в нейронах могут быть полноценными только в условиях сохранения ионного гомеостаза, т.е. нормального соотношения ионов K^+ , Na^+ и Ca^{2+} вне и внутри клеток.

Что же происходит с рассмотренной системой в условиях ишемии?

Уже на ее начальных стадиях 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, усугубляющей ишемическое 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 АТФ. Повышение концентрации внутриклеточного кальция способствует активации мембранных фосфолипаз, что приводит к разрушению фосфолипидных структур мембран и высвобождению свободных жирных кислот. Одна из них — арахидоновая кислота — может метаболизироваться в простагландины, лейкотриены и тромбоксаны, обладающие разрушительным действием на ишемизированные ткани. Накопление простагландинов и тромбоксанов способствует также агрегации тромбоцитов и усугублению 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 связанным с ней ослаблением гликолиза является развитие лактатацидоза вследствие анаэробного метаболизма глюкозы в условиях недостатка кислорода. Развитие оксидативного стресса приводит к нарастанию перекисного окисления липидов, образованию свободных радикалов и дальнейшему нейротоксическому эффекту, прежде всего — в отношении митохондриальных ферментов дыхательной цепи, вызывая необратимые дегенеративные изменения внутри нейронов. Наконец, 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 [4, 30, 32].

В зависимости от той или иной клинической формы (ОНМК или ХНМК), отмеченные нейрометаболические изменения развиваются либо в течение нескольких часов (при остром ИИ), либо на протяжении месяцев и даже лет (при дисциркуляторной энцефалопатии), отдельные компоненты данного каскада могут быть более или менее выраженными, но в конечном итоге результатом ишемии является дегенерация и гибель нейронов.

Таким образом, необходимость комплексной патогенетической коррекции действия фактора ишемии на ЦНС не вызывает сомнения. С этой целью используются самые различные лекарственные препараты (антиагреганты, тромболитики, нейропротекторы, ноотропы, вазотропы, ангиопротекторы, нейротрофические факторы и др.) [3, 4, 23]. Вместе с тем, важнейшей задачей отмеченной терапии следует считать максимально возможное ограничение полипрагмазии, т.е. желательное использование лекарственных средств с комплексным, многосторонним нейрометаболическим механизмом действия, способных эффективно влиять на разные звенья «ишемического каскада». Такое средство, по возможности, должно обладать следующими эффектами:

1. стимуляция транспорта кислорода как из крови в нейроны, так и на внутринейрональном уровне;
2. активация дыхательной цепи митохондрий;
3. стимуляция накопления АТФ в нейронах;
4. активация транспорта и утилизации глюкозы;
5. антиоксидантное действие.

То есть, за счет направленных антигипоксического и антиоксидантного эффектов обеспечивать полноценное восстановление энергетического потенциала нейронов после острой ишемии — ключевого аспекта стратегии нейропротекции.

В попытках достижения отмеченной цели в клинической неврологии часто применяют различные препараты с ноотропным и мембраностабилизирующим действием, нередко имеющее весьма косвенное с фармакологической точки зрения отношение к реализации направленного антиоксидантного и антигипоксического эффектов. Так, широко используемый в неврологической практике пираретам, являясь мощным когнитивным активатором, обладает относительно ограниченным и, самое главное, неспецифическим воздействием

на биоэнергетику нейрона. Пирацетам можно рассматривать как достаточно эффективный мембраностабилизатор, но его антигипоксические и антиоксидантные эффекты выражены достаточно слабо и связаны лишь с незначительной стимуляцией активности ферментов антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (К). При этом какое-либо влияние на механизмы образования свободных радикалов, на метаболизм глюкозы, транспорт электронов в дыхательной цепи, т.е. важнейшие механизмы, задействованные в «ишемическом каскаде», у пирацетама отсутствуют. Аналогично, известный нейропротектор цитиколин является весьма эффективным мембраностабилизатором и активатором холинэргических процессов. Но при этом у данного препарата крайне слабо выражены именно нейрометаболические эффекты, в частности антиоксидантный и антигипоксический, что резко сужает его клинический потенциал в восстановительном периоде ИИ.

Наконец, популярное в ангионеврологии средство тиотриазолин представляет собой, прежде всего, гепато- и кардиопротектор, обладающий преимущественно периферическим противоишемическим, мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием. Вместе с тем, следует обратить внимание, что тиотриазолин не является специфическим нейротропным средством, поэтому его влияние на нейрометаболические процессы в мозге следует признать неселективным. Учитывая то, что в клинической практике тиотриазолин применяется в составе комбинированного средства совместно с пирацетамом, вопрос о наличии у данной комбинации особого направленного нейротропного эффекта, отличного от известных эффектов самого пирацетама, остается открытым.

Таким образом, необходимость выбора адекватного инструмента комплексной патогенетической коррекции действия фактора ишемии на ЦНС не вызывает сомнения.

В связи с этим в современной фармакологии сформировалось новое направление — биоэнергетическая фармакология [21, 26], в основе которой лежат разработка и 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

регуляторы энергетического обмена (РЭО) [1, 26]. Поскольку именно в головном мозге ишемия является определяющим фактором в развитии важнейших нозологических форм в неврологической практике, вполне естественен особый интерес к возможностям применения препаратов РЭО в ангионеврологии.

Как известно, нарушения энергетики клеточных структур непосредственно определяют механизмы 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 нейропротекторное действие.

Одним из таких препаратов, завоевавших широкую популярность в ангионеврологической практике, является этил-метил-гидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) — производное янтарной кислоты.

Для того, чтобы понять причины этой популярности и возможности данного средства в клинической неврологии, необходимо кратко коснуться роли янтарной кислоты в энергообеспечении мозга.

Янтарная кислота (ЯК) — один из важнейших компонентов цикла Кребса. Ее роль в организме заключается в том, что по сравнению с другими соединениями данного типа она быстро повышает уровень макроэргических фосфатов (АТФ, АДФ) и восстановленных митохондриальных никотинамидадениндинуклеотидов (НАД), ускоряет оборот в клетке восстановительных синтетаз, поддерживает физиологические параметры транспорта кальция [1]. Важно подчеркнуть, что янтарная кислота легко окисляется даже в условиях гипоксии, когда уже не происходит окисления НАД-зависимых субстратов. Более того, при гипоксии активируется именно сукцинатзависимое дыхание митохондрий, что способствует стимуляции образования АТФ [13]. 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 целом, можно сказать, что янтарная

кислота выполняет роль универсального адаптогена, способствующего активации процессов восстановления организма и, в первую очередь, головного мозга в условиях стрессового воздействия, примером которого может служить ишемия и гипоксия в рамках различных форм ангионеврологической патологии.

Вместе с тем, в условиях длительной ишемии неизбежно проявляется феномен «срыва адаптации», когда сукцинатзависимые процессы уже не в состоянии поддерживаться на должном уровне за счет внутренних резервов организма, т.е. эндогенной ЯК, что ведет к усугублению энергодефицита клеток, активации перекисного окисления липидов и, в частности, мембранных фосфолипидов. Результатом этого служат нарушения естественной транспортно-защитной функции биологических мембран, повышение их микровязкости, изменения их проницаемости для различных ионов и, в результате, изменения в жизнедеятельности нейрона, а в дальнейшем — ее деградация и гибель.

Особо опасны свободные радикалы для митохондрий, в частности для митохондриальной ДНК (мтДНК). Поскольку митохондрии используют 85-99% всего кислорода, потребляемого клетками [31], то самые большие количества супероксидрадикала образуются именно в митохондриях. В результате отмечается окислительное повреждение молекулы мтДНК и, соответственно, повышение вероятности развития мутаций и процессов апоптоза [12, 29, 33].

В клиническом плане повышенная продукция свободных радикалов является одной из существенных причин длительного спазма церебральных сосудов, прогрессирования постишемического отека и дегенерации нейронов за счет нарушения целостности мембран при ИИ, т.е. важным механизмом развития неврологического и когнитивного дефицита.

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

ЭМГПС — лекарственное средство с уникальным клинико-фармакологическим спектром. В его основе лежит своеобразный «тройной» механизм действия данного средства, заключающийся в направленном влиянии на процессы окислительного метаболизма нейронов. Важно подчеркнуть, что это влияние касается коррекции базовых биохимических процессов в мозге, нарушенных в результате действия ишемического фактора и включает:

1. прямое антиоксидантное действие (связывание образующихся в условиях гипоксии свободных радикалов — активных форм кислорода и гидроперекисей) и защита нейрональных мембран (наружных и внутренних — митохондриальных), что способствует реализации протективного эффекта в отношении основных мембраносвязанных ферментов (аденилатциклаза, фосфодиэстераза и др.);

Механизм действия этил-метил-гидрокси-пиридина сукцината

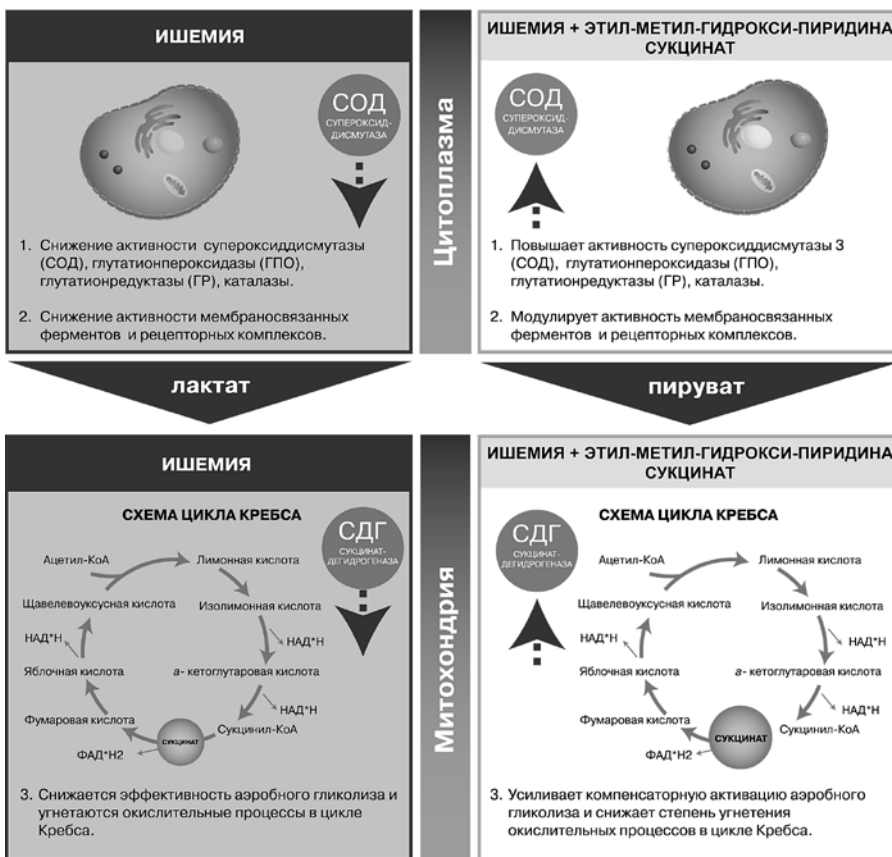


Рисунок Механизм действия ЭМГПС

2. непрямо антиоксидантне действие (активация природной антиоксидантной системы — ферментов каталазы и супероксиддисмутазы, а также биосинтеза глутатиона);
3. активация ведущего звена цикла Кребса — фермента сукцинатдегидрогеназы и, соответственно, сукцинатзависимых реакций, непосредственно определяющих накопление макроэргических фосфатов (АТФ, АДФ) и снижение концентраций лактата (рис.).

Здесь следует отметить, что ЭМГПС — один из очень немногих нейропротекторов, оказывающий в условиях ишемии прямое защитное действие в отношении митохондрий, способствуя нормализации биохимических процессов в цикле Кребса, повышая активность процессов окислительного фосфорилирования и интенсивность синтеза АТФ. При этом ЭМГПС также повышает устойчивость нейронов к гипоксии, т.е. оказывает своеобразное фармакопрофилактическое действие. Во многом это связано с тем, что ЭМГПС не только активизирует сукцинатдегидрогеназное окисление, но и восстанавливает активность ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи — цитохромоксидазы [6, 9, 22].

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 (ГАМК, дофамин, ацетилхолин), что в клиническом плане определяет его ноотропное, анксиолитическое и противосудорожное действие, а также проявляет гиполипидемический и антиагрегантный эффекты [5].

В итоге, ЭМГПС представляет собой средство с уникальным комплексным нейропротекторным действием, «концентрирующим» в рамках одной молекулы достоинства различных нейропротекторов из разных химических групп. Это определяет его широкие перспективы в ангионеврологической практике.

У пациентов с ИИ, получавших ЭМГПС в раннем восстановительном периоде в дозах 400-800 мг/сутки в/м или в/в, прежде всего, отмечался регресс неврологической симптоматики (по шкале Мэттью). Двигательных функций (по индексу ADL) и координации движений [5, 12, 25, 27]. В более поздние сроки (до 1 года после острого ИИ) ЭМГПС в дозах до

200 мг/сутки в/в + 500 мг/сутки перорально ослаблял проявления цереброваскулярной недостаточности (головная боль, головокружение, когнитивные расстройства, психоэмоциональная лабильность), что подтверждалось данными исследования параметров мозговой гемодинамики [14]. Улучшение мозгового кровообращения при введении ЭМГПС связывается с уменьшением периферического сопротивления и улучшением венозного оттока, т.е. с направленным вазотропным действием [20]. Параллельно фиксируется повышение активности антиоксидантной защиты организма (СОД), а также уменьшение в плазме крови концентраций малонового диальдегида — одного из конечных продуктов перекисного окисления и маркера его активности, что подтверждает на уровне клинико-биохимических параметров наличие у ЭМГПС непосредственного антиоксидантного действия. Отмеченные эффекты сопровождаются нормализацией липидного спектра плазмы [16].

При назначении ЭМГПС на этапе нейрореабилитации важно подчеркнуть достоверное улучшение основных показателей нейропсихологических тестов: увеличение количества заучиваемых слов, повышение точности, качества и темпа работы, уменьшение числа ошибок, что свидетельствует о непосредственном влиянии данного препарата на когнитивные функции, т.е. о наличии у него ноотропного эффекта [20].

Особо ценным с клинической точки зрения в нейрореабилитационном периоде представляются сроки проявления эффектов ЭМГПС — достаточно быстро по сравнению с другими нейропротекторами — уже к концу 1-й недели терапии [5].

Таким образом, на различных этапах восстановления функций мозга после ИИ ЭМГПС проявляет многостороннее нейропротекторное действие, нормализуя:

- а) общеневрологические нарушения;
- б) когнитивные нарушения;
- в) гемодинамические нарушения.

Кроме того, ЭМГПС обладает редким для препаратов-нейропротекторов благоприятным влиянием на психоэмоциональную сферу, нарушенную практически у всех постинсультных больных (тревожность, депрессия, психоэмоциональная лабильность и т.д.), существенно уменьшая выраженность всех видов аффективных расстройств [5, 6, 20].

Наконец, особого интереса заслуживает недавно проведенное фармакоэпидемиологическое исследование [10], продемонстрировавшее эффективность ЭМГПС как средства вторичной профилактики ИИ после 5-летней терапии. ЭМГПС оказался особенно эффективен в этом отношении именно у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), что, учитывая роль повышенного АГ как одного из ведущих факторов риска повторного ИИ, представляется особо перспективным.

При оценке критериев выбора препарата-нейропротектора важнейшую роль играют его характеристики безопасности. В этом отношении ЭМГПС превосходит подавляющее большинство других нейротропных средств в целом, что обуславливает возможность реализации долговременной и прогнозируемой терапевтической и/или профилактической стратегии. 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 в рутинной практике у пациентов с ИИ.

Также, учитывая то, что в последние годы все большую роль при выборе конкретного инструмента фармакотерапии различных заболеваний играют экономические параметры, особого внимания заслуживает фармакоэкономический анализ целесообразности включения ЭМГПС в схемы лечения ИИ. Так, по данным специально проведенного исследования, экономический эффект от использования ЭМГПС при ИИ в 1,7-2,3 раза превышает затраты на его приобретение и основывается на снижении смертности (на 35-40%), сокращении сроков госпитализации (на 20%), уменьшении явлений неврологического дефицита и, соответственно, повышении качества жизни пациентов [24]. Таким образом, ЭМГПС является одним из немногих нейропротекторов с четко доказанным фармакоэкономическим эффектом при его применении.

Среди препаратов ЭМГПС на фармацевтическом рынке Украины особого внимания заслуживает отечественный препарат *Армадин*,

производимый в полном соответствии с критериями GMP и оптимально сбалансированный по показателю цена/качество. Наиболее ценным представляется разнообразие лекарственных и дозовых форм Армадина, принципиально выделяющее его среди всех других препаратов ЭМГПС. Армадин выпускается как в парентеральной форме (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), так и в пероральной форме (таблетки по 125 мг и таблетки пролонгированного действия по 300 мг и 500 мг ЭМГПС). Особо следует выделить у Армадина наличие форм пролонгированного действия — единственных среди всех препаратов ЭМГПС. Армадин Лонг обеспечивает медленное, равномерное высвобождение активного ингредиента в ЖКТ и, соответственно, достижение его длительных, стабильных терапевтических концентраций в плазме, что позволяет применять этот препарат 2 раза в сутки с гарантией сохранности стабильного клинического эффекта. В сочетании с максимальной экономической доступностью отмеченные преимущества Армадина позволяют рассматривать его как препарат выбора ЭМГПС для применения в ангионеврологической практике и, в частности, в восстановительном периоде ИИ.

Завершая анализ фармакологических и клинических эффектов ЭМГПС (Армадина), необходимо упомянуть о том, что препараты РЭО являются одним из наиболее перспективных направлений в стратегии нейропротекции в связи с:

- 1) возможностью непосредственного влияния на базовый механизм нарушений функций мозга при ишемии — энергетический дефицит;
- 2) наличием убедительных доказательств целесообразности данных препаратов в ангионеврологии при различных формах ишемических поражений мозга, в частности, при ИИ. И в этом отношении ЭМГПС (Армадин) обладает весьма обширным потенциалом, заслуживающим дальнейшего изучения и реализации.

Список использованной 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. Бурчинский С.Г. Ишемия головного мозга: возмож-

- ности комплексной фармакологической коррекции // Укр. вісн. психоневрол.- 2006.- Т. 14, вип. 1.- С. 15-18.
3. Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия // Therapia.- 2008.- № 2.- С. 53-56.
 4. Виничук С.М., Черенко Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения.- К.: ООО Комполис, 2003.- 120 с.
 5. Воронина Т.А. Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение.- К., 2004.- 16 с.
 6. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журн. неврол. психиат.- 2012.- Т. 112, № 12.- С. 86-90.
 7. Гехт А.Б., Гусев Е.И. Лечение больных инсультом в восстановительный период // Doctor.- 2003.- № 3.- С. 33-35.
 8. Гуляев Д.В. Нейрозащитное лечение при инсульте: реалии и перспективы // Therapia.- 2007.- № 2.- С. 47-51.
 9. Клебанов Г.И., Любичий О.Б., Васильева О.В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-окси-пиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина // Вопр. мед. химии.- 2001.- № 3.- С. 45-51.
 10. Ковальчук В.В. Нейрометаболическая терапия как средство вторичной профилактики инсульта // Журн. неврол. психиат.- 2014.- Т. 114, № 3.- С. 29-33.
 11. Козелкин А.А., Дарий В.И., Шевченко Л.А. и др. Диагностика, лечение и профилактика мозговых инсультов.- Метод. пособие.- Запорожье, 2006.- 152 с.
 12. Кольтовер В.К. Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы // Успехи геронтол.- 1998.- вып. 2.- С. 37-42.
 13. Кондрашова М.Н. Регуляция энергетического обмена и устойчивость организма.- Пушкино, 1997.- 182 с.
 14. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. Мексидол в реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт // Фарматека.- 2009.- № 15.- С. 105-108.
 15. Кузнецова С.М., Єна Л.М., Єгорова М.С. Кардіоемболічний інсульт: клініка, діагностика, лікування.- Метод. рекомєнд.- К., 2012.- 44 с.
 16. Лянг О.В., Кочетов А.Г. Применение мексидола при ишемии головного мозга // Журн. неврол. психиат.- 2013.- Т. 113, № 12.- С. 126-129.
 17. Мищенко Т.С. Лечение и вторичная профилактика ишемического инсульта // Журн. практ. лікаря.- 2005.- № 2.- С. 8-17.
 18. Міщенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні // НейроNews.- 2008.- № 3 — С. 76-77.
 19. Островая Т.В., Черный В.И., Городник Г.А. и др. Исследование влияния Мексидола на функциональное состояние ЦНС у больных с ишемическим инсультом // Междунар. неврол. журн.- 2005.- № 4.- С. 51-56.
 20. Пузырева Т.А. К вопросу о применении мексидола при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях // Неврол. психиат.- 2004.- № 2.- С. 27-30
 21. Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты.- Томск, 2003.- 180 с.
 22. Румянцева 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.
 23. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения // Неврол. журн.- 2007.- № 4.- С. 24-28.
 24. Умаров С.З. Фармакоэкономический анализ методов лекарственной терапии нарушений мозгового кровообращения // Фарматека.- 2006.- № 5.- С. 97-100.
 25. Федин А.И., Румянцева С.А., Евсеев В.В. Результаты клинического изучения препарата Мексидол у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.- М., 2000.- 13 с.
 26. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена // Эксп. Клин. Фармакол.- 2009.- Т. 72, № 4.- С. 61-64.
 27. Шевченко Л.А., Кривошеев Р.В., Евдокимов В.А. К вопросу о терапевтической эффективности применения Мексидола в комплексном лечении больных, страдающих мозговыми инсультами // Междунар. неврол. журн.- 2006.- № 2.- С. 88-91.
 28. Яворська В.О., Фломін Ю.В. Специфічне лікування ішемічного інсульту: нейропротекція // Міжнар. неврол. журн.- 2010.- № 6.- С. 147-159.
 29. Barja G. Free radicals and aging // Trends Neurosci.- 2004.- v.27.- P. 595-600.
 30. Chan P.H. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia // Neurochem. Res.- 2004.- V.29.- P. 1943-1949.
 31. Fridovich I. Superoxide anion radical (O₂⁻), superoxide dismutases, and related matters // J. Biol. Chem.- 1997.- V.272.- P. 18515-18517.
 32. Labiche L.A., Grotta J.C. Clinical trials for cytoprotection in stroke // Neuro Rx.- 2004.- V.1.- P. 46-70.
 33. Lee C.M., Weindruch R., Aiken J.M. Age-associated alterations of the mitochondrial genome // Free Radicals Biol. Med.- 1997.- V.22.- P. 1259-1269.
 34. Sacco R.L. Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke // Neurology.- 1997.- V.49.- P. 39-44.

Надійшла до редакції 09.04.2015 р.

DRUGS-ENERGY METABOLISM REGULATORS IN THE STROKE RECOVERY PERIOD: FROM PHARMACOLOGY TO PHARMACOTHERAPY

S.G. Burchinskii

Summary

The review article presents the results of an analysis of pharmacological and clinical effects of the so-called energy metabolism regulators (EMR). One of such drugs is ethyl-methyl-hydroxy-pyridine succinate (EMHPS) that is succinic acid derivative. Among the EMHPS drugs in the pharmaceutical market of Ukraine, the domestic product Armadin produced in full compliance with the GMP criteria and optimally balanced in terms of price/quality deserves special attention. It should be mentioned that Armadin has long acting forms - the only one among all the EMHPS drugs. Armadin Long provides slow uniform release of the active ingredient in the gastrointestinal tract that allows taking the drug 2 times per day with a guarantee of preservation of a stable clinical effect. In combination with the maximum economic benefits, availability of Armadin allows to consider it as EMHPS drug of choice for use in angioneurotic practice and in particular during stroke recovery period.

Keywords: energy metabolism regulator, ethyl-methyl-hydroxy-pyridine succinate, Armadin.