

# Новые возможности и перспективы метаболического кардиоцитопротектора в лечении различных форм нарушений мозгового кровообращения

Н.К. МУРАШКО<sup>1</sup>, д. мед. н., профессор; А.И. ГАЛУША<sup>2</sup>, О.В. ПОПОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.А. Шупика, Киев;

<sup>2</sup> Киевская областная клиническая больница/

## Резюме

### Нові можливості та перспективи метаболічного кардіоцитопротектора в лікуванні різних форм порушень мозкового кровообігу

Н.К. Мурашко, А.І. Галуша, О.В. Попов

Клінічні ефекти метаболічного кардіоцитопротектора Мексикору у кардіологічній практиці на сьогодні вивчено досить докладно. Враховуючи значну зацікавленість щодо вивчення механізмів гострої та хронічної ішемії мозку, на сьогодні вже доведена провідна роль вільнорадикальної сполуки оксиду азоту, що є поліфункціональним фізіологічним регулятором. Препарат Мексикор, поєднуючи в собі властивості антиоксиданту, антигіпоксанту та цитопротектора, в умовах критичної ішемії підвищує енергопродукцію клітини, знижує активність перекисного окиснення ліпідів, зменшує прояви окиснювального стресу, підвищує активність антиоксидантної системи ферментів. На основі результатів проведених клінічних досліджень з вивчення ефективності препарату Мексикор надано рекомендації щодо його застосування для лікування пацієнтів з різними формами порушень мозкового кровообігу.

**Ключові слова:** антиоксиданти, антигіпоксанти, кардіоцитопротектор, порушення мозкового кровообігу, Мексикор

## Summary

### The New Opportunities and Prospects for Application of Metabolic Cardiocitoprotector in Treatment of Cerebral Blood Circulation Disorders

N.K. Murashko, A.I. Halusha, O.V. Popov

The clinical effects of Mexicor metabolic cardioprotective drug in cardiology practice are well studied nowadays. Taking into consideration the solid interest in exploration of acute and chronic brain ischemia mechanisms, the leading role of nitric oxide, which is a free radical and multifunctional physiological regulator, is commonly recognized. The Mexicor medication combines antioxidative, antihypoxant and citoprotective properties. In critical ischemia circumstances, it increases cell energy production, reduces lipid peroxidation mechanisms, decreases oxidative stress manifestations, improves the activity of enzyme antioxidative system. Based on the results of clinical studies on Mexicor efficacy the recommendations have been made concerning its application for treatment of patients with different brain blood circulation disorders.

**Key words:** antioxidants, antihypoxants, cardiocitoprotector, brain blood circulation disorders, Mexicor

Деятельность головного мозга в целом и все специфические для нервной ткани процессы (проведение нервного импульса, синаптогенез, хранение и переработка поступающей информации, поддержание пространственно-функциональной архитектуры мозга, образование функциональных ансамблей нейронов и др.) находятся в тесной зависимости от уровня энергетического обмена, определяемого, прежде всего, поступлением с кровотоком кислорода и глюкозы в нервную ткань [1]. Составляя около 2% общей массы тела человека, головной мозг потребляет 20–25% поступающего в организм кислорода и до 70% свободной глюкозы. В ткани головного мозга в результате окислительно-восстановительных митохондриальных процессов образуется 95% аденозинтрифосфата. В связи с этим недостаточность поступления кислорода в клетки мозга вызывает изменение возбудимости нейрональных мембран и вторично – нарушение информационной передачи [2, 3].

Потребность головного мозга в кислороде и глюкозе определяется интенсивностью его функциональной деятельности. По

мере развития мозга и усложнения решаемых им задач возрастает скорость окисления глюкозы и одновременно увеличивается зависимость активности нейронов от окислительных процессов как источника энергии. В связи с этим очевидна особая значимость проблемы ишемии головного мозга, возникающей вследствие снижения мозгового кровотока и ограничения поступления в нервную ткань кислорода и глюкозы [4]. Именно ишемия является наиболее распространенной причиной нарушений функций мозга.

Многолетнее изучение механизмов формирования острой недостаточности мозгового кровообращения позволило выделить четыре группы основных патогенетических факторов (Н.К. Боголепов, 1962; Л.О. Бадалян, 1975; Е.В. Шмидт и др., 1976; Е.И. Гусев, 1979; Н.В. Верещагин, 1980):

- морфологические изменения сосудов, кровоснабжающих головной мозг (окклюзирующие поражения, аномалии крупных сосудов мозга, нарушение формы и конфигурации сосудов);

# Мексикор®

метаболический цитопротектор

## МОБИЛИЗАЦИЯ ЭНЕРГИИ КЛЕТКИ

®



Информация для специалистов: Регистрационный номер, Мексикор ампулы UA44871/01/01 от 18.08.2006 №572  
Информация для специалистов: Регистрационный номер, Мексикор капсулы UA44971/02/01 от 26.08.2008 №491

- расстройства общей и церебральной гемодинамики, которые способствуют снижению мозгового кровотока до критического уровня с формированием сосудисто-мозговой недостаточности;
- изменения физико-химических свойств крови: свертываемости, агрегации форменных элементов, вязкости, других реологических свойств, содержания белковых фракций, электролитов, недоокисленных продуктов обмена;
- индивидуальные и возрастные особенности метаболизма мозга, вариабельность которых обуславливает различия реакций на локальное ограничение мозгового кровотока.

Исследования последних десятилетий открыли новый этап в понимании процессов повреждения ткани мозга на фоне острой церебральной ишемии, определили основные механизмы трансформации обратимых гемодинамических, клеточных и молекулярных изменений в стойкий очаговый морфологический дефект – инфаркт мозга. Несмотря на наличие универсальных закономерностей, процесс церебральной ишемии всегда индивидуален, особенности его течения определяются фоновым (до инсульта) состоянием метаболизма мозга, в том числе его энергетическими потребностями, а также статусом и реактивностью единой нейроиммунноэндокринной системы человека. Важнейшую физиологическую роль в этом процессе выполняет генерируемый в эндотелии сосудов оксид азота – NO (эндотелийзависимый релаксирующий фактор), обеспечивающий расслабление гладких мышц сосудистой стенки и регулирующий уровень артериального давления, коронарный и органнй кровоток, а также предотвращающий агрегацию тромбоцитов [3, 5]. Сами по себе свободные радикалы, продукты перекисного окисления крайне токсичны, поскольку окисляют фосфолипиды и белки клеточных мембран, нарушая их целостность, инактивируют клеточные и мембранные ферменты.

В противовес свободнорадикальным процессам в организме существует антиоксидантная система, представленная, в первую очередь, системой антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазой, связывающей активные формы кислорода с образованием перекиси водорода; каталазой, превращающей перекиси в липидные гидропероксиды; глутатионпероксидазой, редуцирующей липидные гидропероксиды за счет окисления глутатиона; глутатионредуктазой, восстанавливающей глутатион путем процессов окисления. Таким образом, прооксидантная и антиоксидантная системы находятся в состоянии динамического равновесия, что поддерживается определенной организацией плазмменных и клеточных липидов, динамической системой обмена мембранных фосфолипидов и холестерина, определяющих исходный уровень жесткости и окисляемости клеточных мембран. Исходная активация свободнорадикальных процессов при сердечно-сосудистых заболеваниях обусловлена снижением активности естественных антиоксидантных ферментов и дефицитом природных антиоксидантов, а также наличием дислипидемии, при которой содержащиеся в высокой концентрации в крови атерогенные липиды являются легким субстратом для перекисного окисления.

Во многочисленных исследованиях доказано, что интенсификация процессов перекисного окисления липидов приводит к обра-

зованию большого количества окисленного оксида азота – пероксинитрита, который, в свою очередь, является достаточно мощным окислителем и усиливает процессы ремоделирования сосудов и апоптоз клеток [2, 6]. С другой стороны, была продемонстрирована связь между эндотелиальной дисфункцией, сопровождающейся снижением выработки вазодилатирующих факторов, и повышением системного артериального давления, которое сопровождается уменьшением реакции сосудов на введение ацетилхолина и стимуляцией процессов ремоделирования артериальной стенки [7, 8]. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии обусловлена как непосредственным повреждающим воздействием свободных радикалов на структурную целостность клеток эндотелия, уменьшением экспрессии NO-синтетазы, ускорением деградации эндотелиального NO до неактивных форм, модификации NO-, адрено-, барорецепторов, снижающей их чувствительность, так и существенными трофическими расстройствами клеток эндотелия, сопровождающимися дефицитом энергообразования [8]. Поэтому применение средств, обладающих наряду с антиоксидантными свойствами способностью к энергетической цитопротекции, представляется актуальным и перспективным.

Поиск препаратов метаболического действия привел к появлению новых цитопротекторов, среди которых особый интерес вызывает метаболический кардиоцитопротектор Мексикор (оксиметилэтилпиридина сукцинат), представляющий собой комплексное соединение антигипоксанта сукцината с антиоксидантом эмоксипином.

Антирадикальная составляющая Мексикора – метилэтилпиридинол (эмоксипин) из класса 3-оксипиридинов – является синтетическим антирадикальным средством, обладающим широким спектром биологического действия. Он ингибирует свободнорадикальное окисление, активно взаимодействует с перекисными радикалами липидов, гидроксильными радикалами пептидов, стабилизирует клеточные мембраны. Кроме того, снижает агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов, уменьшает полимеризацию фибрина, ингибирует фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов, увеличивает содержание цАМФ и цГМФ в клетках [9, 11].

Поскольку в фармакологической формуле Мексикора присутствует метаболит цикла трикарбоновых кислот – сукцинат, препарат проявляет более выраженные антигипоксические свойства. Показано, что сукцинат обладает способностью поддерживать при гипоксии активность сукцинатаксидазного звена цикла Кребса. Это важно, так как ФАД-зависимое звено цикла Кребса угнетается при гипоксии и ишемии значительно позже по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами и может достаточно длительно поддерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене – сукцината (янтарной кислоты).

Соединение янтарной кислоты с эмоксипином позволило резко повысить проникновение комплекса через биомембраны и доставку сукцината непосредственно в митохондрии, так как эмоксипин имеет не только свойства антиоксиданта, но и пенетранта. Таким образом, Мексикор, сходный с эмоксипином по структуре и основному механизму действия, обладает значительно большим энергосберегающим и антигипоксическим действием, что и явилось предпосылкой его широкого применения [11].

Производным от антиоксидантного и антигипоксического действия Мексикора является его цитопротективный эффект. В условиях умеренной гипоксии сукцинат, входящий в состав препарата, препятствует развитию недостаточности окислительного фосфорилирования, повышает утилизацию лактата и пирувата, что предотвращает возникновение или усугубление энергодефицита в кардиомиоцитах и соответствующее нарушение их функций. Если выраженность гипоксии значительна, определяющей в цитопротективном действии препарата становится его антиоксидантная активность, благодаря которой снижается накопление высокоактивных форм и соединений кислорода, уменьшается проницаемость и разрушение биомембран, предотвращается гибель клетки.

Таким образом, принципиальным отличием Мексикора от других миокардиальных цитопротекторов (триметазидина, триметилгидразиния пропионата) является его способность прямо повышать энергосинтезирующую функцию митохондрий путем увеличения доставки и потребления сукцината в ишемизированных клетках, а также активации митохондриальной дыхательной цепи, что, в конечном итоге, способствует быстрому ресинтезу аденозинтрифосфата (АТФ). Противогипоксическое действие препарата исследовано в условиях гипобарической гипоксии, гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме и гемической гипоксии.

Клинические эффекты Мексикора сегодня изучены достаточно подробно в кардиологической практике. Показано, что в условиях недостаточности коронарного кровотока он улучшает состояние миокарда, уменьшая проявление систолической и диастолической дисфункции. В условиях критической ишемии Мексикор повышает энергопродукцию миокарда, снижает активность перекисного окисления липидов. Эти эффекты обуславливают сокращение зоны экспериментального инфаркта миокарда и неблагоприятные последствия реперфузионного синдрома [9–11].

Доказано наличие антиаритмического компонента действия Мексикора, а также его способность снижать кардиодепрессивное и гипотензивное действие антиаритмических препаратов [12].

К важным эффектам препарата относится улучшение реологических свойств крови за счет улучшения пластичности ее форменных элементов и снижения агрегации эритроцитов. Кроме того, Мексикор уменьшает уровень липидемии преимущественно за счет атерогенных фракций холестерина – липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Важным проявлением антиатерогенного действия препарата является гипотриглицеридемическое действие, а также способность снижать уровень липоперекисей и повышать содержание холестерина липопротеидов высокой плотности [9, 11, 12].

Важной особенностью, отличающей Мексикор от других кардиопротекторов, является длительное последствие препарата – положительные эффекты курсового применения Мексикора сохраняются в течение двух месяцев и более [13]. Преимущество Мексикора как средства выбора среди миокардиальных цитопротекторов при лечении острой сердечно-сосудистой патологии, наряду с высокой эффективностью препарата, обусловлено наличием его парентеральной формы, применение которой позволяет быстро создать терапевтическую концентрацию и получить клинический эффект. В период стаби-

лизации возможен переход на пероральный прием капсулированной формы препарата.

Проведенные клинические исследования показали усиление действия антигипертензивных средств (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, блокаторов кальциевых каналов) при совместном применении с Мексикором. Использование препарата в комплексной терапии пациентов с кризовым течением гипертонической болезни способствовало более быстрой нормализации артериального давления, уменьшению частоты рецидивирования гипертонических кризов [9]. Кроме того, доказано положительное влияние препарата в лечении больных сахарным диабетом, что демонстрирует повышение активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, снижение уровня инсулинорезистентности, а также усиление антиоксидантной защиты [14].

Учитывая большой интерес к изучению механизмов острой и хронической ишемии мозга, сегодня уже доказана ведущая роль свободнорадикального соединения оксида азота, являющегося полифункциональным физиологическим регулятором. Поиск универсального цитопротектора, существенно усиливающего эффект основных средств и методов лечения за счет антиоксидантных свойств, оптимизации энергопродукции и потенцирования эффектов основных средств, послужил основой для проведения клинических исследований по изучению эффективности препарата Мексикор для лечения пациентов с различными формами нарушений мозгового кровообращения.

## Использование препарата Мексикор в неврологической практике

Изученные патогенетические механизмы со всей очевидностью свидетельствуют о важности и перспективности антиоксидантной терапии при гипоксических и ишемических состояниях головного мозга, однако до сих пор сохраняется дефицит доступных для применения в широкой клинической практике антиоксидантных средств. Результатом этого явилось обоснованное проведение исследований [14–17] оценки эффективности антиоксидантного и противоишемического действия Мексикора в неврологической практике.

В основе противоишемического действия препарата лежит его способность ингибировать активность свободнорадикального окисления липидов и белков, стабилизировать мембраны, препятствовать развитию апоптоза, воздействуя на этапы биохимического каскада ишемического инсульта, уменьшая зону морфологических и функциональных нарушений. Этот механизм действия подтвердили клинические исследования по изучению эффективности препарата Мексикор в комплексном лечении пациентов с острой и хронической формами нарушения мозгового кровообращения, которые показали значительный регресс общемозговой симптоматики (головная боль, головокружение) и других параметров очагового неврологического дефицита, более раннее восстановление сознания как при полушарной, так и при стволовой локализации инсульта.

Сравнение полученных результатов по MMSE (краткая шкала оценки психического статуса) позволило сделать вывод, что у

больных с ишемическим инсультом на фоне лечения Мексикором отмечалась выраженная и стойкая тенденция к нормализации всех видов ориентировки, внимания, улучшению памяти, фразовой речи, письма, чтения [14, 15]. Препарат улучшает мозговую метаболизм, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует мембранные структуры клеток крови – эритроцитов и тромбоцитов. Доказано гиполлипидемическое действие Мексикора, которое проявлялось снижением содержания общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности в плазме крови.

В результате проведенных исследований [16, 17] была рекомендована схема антиоксидантной терапии, которая наряду со своевременной начатой базовой терапией позволяет существенно улучшить прогноз заболевания (таблица).

На базе неврологических отделений Киевской областной клинической больницы авторами также была проведена оценка эффективности применения препарата Мексикор при лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии гипертонического, атеросклеротического и смешанного генеза. Было обследовано 34 пациента, проходивших стационарное лечение: 20 пациентов опытной группы и 14 пациентов контрольной группы в возрасте от 45 до 62 лет (средний возраст – 57 лет). Всем пациентам было проведено клиническое, неврологическое обследование, оценка когнитивных функций. Пациентам опытной группы вводили Мексикор по 2,0 мл (100 мг) внутривенно капельно в 100 мл физиологического раствора 1 раз в сутки (утро) и внутрь по 1 капсуле (100 мг) 2 раза в сутки (днем и вечером) в течение 5 дней. В последующем переходили исключительно на пероральный прием (по 1 капсуле 3 раза в сутки) на фоне базисной терапии (сосудистые, антигипертензивные, гиполлипидемические препараты). На фоне лечения Мексикором было отмечено достоверное улучшение координации движений, устойчивости ходьбы, внимания, нейродинамических и регуляторных функций пациентов.

В ряде других исследований было доказано, что у больных с артериальной гипертензией Мексикор в сочетании с ИАПФ ускоряет нормализацию параметров суточного профиля артериального давления, что имеет важное прогностическое значение и позволяет добиться значительного клинического улучшения состояния пациентов [9, 10, 12].

Итак, ишемический инсульт, частота которого приобрела тенденцию к повышению в последние годы, сохраняет второе место в структуре смертности и остается основной причиной

инвалидизации населения. Углубление представлений о патогенезе, определение алгоритма временной развертки ишемических каскадных реакций в ткани головного мозга создали основу для совершенствования организации медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения, пересмотра терапевтических стратегий. Наряду с этим, ишемический процесс явился наиболее универсальной моделью для решения важных теоретических задач неврологии. Имеющийся сегодня клинический опыт и результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о важной роли оксидативного стресса в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии и необходимости его ранней, планомерной и комплексной антиоксидантной коррекции. Использование кардиоцитопротектора Мексикора в комплексной терапии больных с различными формами ишемии мозга приводит к снижению кардио- и цереброваскулярного риска.

## Литература

1. Болдырева А.А., Стволинский С.Л., Федорова Т.Н. Экспериментальные аспекты ишемии мозга и окислительного стресса. В кн.: Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной. – М.: Атмосфера, 2005. – С. 41–49.
2. Ганнушкина И.В. Патфизиология нарушений мозгового кровообращения. В кн.: Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной. – М.: Атмосфера, 2005. – С. 17–41.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 256 с.
4. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. – М.: Наука, 2001. – 342 с.
5. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. – М., 2001. – 78 с.
6. Голиков А.П., Михин В.П., Полумисков В.Ю. и др. Эффективность цитопротектора Мексикора в неотложной кардиологии // Тер. архив. – 2004. – №4. – С. 60–65.
7. Бойцов С.А., Фролов А.А., Полумисков В.Ю. Клиническое изучение противоишемического препарата Мексикор у больных с неосложненными формами инфаркта миокарда с зубцом Q // Клини. исследования лекарств. средств в России. – 2004. – №2. – С. 28–32.
8. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Рябинин В.А. и др. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью // Клини. исследования лекарств. средств в России. – 2003. – №3. – С. 56–59.
9. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Полумисков В.Ю. и др. Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца // Кардиоваскулярная тер. и проф. – 2005. – №3. – С. 10–16.
10. Котляров А.А., Сернов Л.Н. Особенности комбинированного применения Мексикора с некоторыми антиаритмическими препаратами при острой окклюзии коронарной артерии в эксперименте // Рос. кардиол. журн. – 2003. – №5. – С. 77–82.
11. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмксидина и проксипина // Вопр. мед. химии. – 2001. – №3. – С. 288–300.
12. Задонченко В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10, №1. – С. 11–15.
13. Гехт А.Б., Соловьева Э.Ю., Ченцов В.Б. Антиоксидантная терапия в неврологической практике: предпосылки к широкому применению и клинический опыт российских коллег. По итогам II Росс. междунар. конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт», 17–20 сентября 2008. – СПб., 2008.
14. Столярова В.В. Исследование кардиопротективного действия препаратов с антиоксидантной активностью при острой ишемии головного мозга // Экспер. и клин. фармакология. – 2001. – Т. 64. – С. 31–33.
15. Болдина Н.В., Михин В.П., Черныгина М.Л. Эффективность некоторых кардиоцитопротекторов у больных артериальной гипертензией, осложненной острым ишемическим инсультом // Эффективная фармакотерапия. – 2008. – №2. – С. 18–23.
16. Фирсов А.А., Смирнов М.В. Влияние парентерального применения препарата Мексикор на состояние когнитивных функций у больных с хронической ишемией головного мозга // Поликлиника. – 2009. – №2. – С. 24–26.
17. Новые аспекты применения цитопротектора Мексикор в неврологии (Открытые, рандомизированные в параллельных группах исследования переносимости, безопасности и эффективности инъекционной и капсулированной форм препарата Мексикор® у больных с ишемическим инсультом и у больных с дисциркуляторной энцефалопатией) были проведены на базе неврологического отделения Городской больницы скорой медицинской помощи г. Курска, 61-й клинической больницы г. Москвы и клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ММА им. И.М. Сеченова). – М.–Курск, 2010. – 13 с.

**Таблица.** Рекомендуемая схема применения препарата Мексикор

Патология	Ампулы 100 мг – 2 мл	Капсулы 100 мг
Острое нарушение мозгового кровообращения	По 200–300 мг внутривенно (в/в) капельно 1 раз в сутки либо внутримышечно (в/м) по 100 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней, затем в/м 2 раза в сутки в течение 5–9 дней, далее прием капсул	Внутрь по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в сутки в течение 2 месяцев
Дисциркуляторная энцефалопатия	По 100 мг в/в капельно 1 раз в сутки либо в/м по 100 мг 2–3 раза в сутки в течение 14 дней, затем в/м 1–2 раза в сутки в течение 14 дней, далее прием капсул	Внутрь по 1 капсуле (100 мг) 3–4 раза в сутки постоянно