

Возможности нейрометаболической фармакотерапии в кардионеврологии

С.Г. Бурчинский

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

В статье рассмотрены современные взгляды на проблему нейропротекции в кардионеврологической практике. С этой точки зрения проанализированы требования к выбору оптимального фармакологического инструмента отмеченной стратегии. Рассмотрены основные проблемы, связанные с клиническим применением наиболее популярных средств данного типа действия. Особое внимание уделено клинико-фармакологическим эффектам и особенностям применения препарата Мексиприм (этил-метил-гидроксипиридина сукцинат) и его возможностям, позволяющим реализовать стратегию патогенетически обоснованной нейрометаболической и нейропротекторной фармакотерапии при нарушениях мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертензии и других формах заболеваний головного мозга в кардионеврологии, а также как инструмента стратегии фармакопрофилактики. Детально рассмотрены клиническая эффективность Мексиприма и его характеристики безопасности.

Ключевые слова: нейропротекция, нейрометаболическая фармакотерапия, нарушения мозгового кровообращения, Мексиприм.

Одним из приоритетных направлений современной медицинской науки и практики является цереброваскулярная патология (ЦВП). Это определяется тем, что сосудистые заболевания головного мозга служат важнейшей причиной заболеваемости и смертности населения не только в Украине, но и во всех развитых странах мира. И хотя традиционно основное внимание в ангионеврологии уделяется острым формам патологии и, в частности, инсультам, следует помнить, что подавляющее большинство (до 90%) сосудистых заболеваний головного мозга относится к хроническим нарушениям мозгового кровообращения (ХНМК) или хронической церебральной ишемии – дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), сосудистой деменции (СД) и другим, более редким формам ЦВП [5, 9, 10, 14].

Ведущей причиной развития всех форм ЦВП по современным представлениям является артериальная гипертензия (АГ) [13, 15]. Хронически повышенное артериальное давление (АД) провоцирует структурные изменения в сосудистой стенке и органах-мишенях, которые способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза, а следовательно, и сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, ЦВП [13]. Особое место в данном процессе занимают нарушения микроциркуляции, связанные с поражением мелких сосудов – артериол и капилляров и приводящие к нарушениям транспорта кислорода в нейроны и соответственно 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. [13].

Также 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 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, то есть обладающих антиоксидантным эффектом [3, 11, 16].

В настоящее время в кардионеврологической практике с переменным успехом применяется весьма широкий спектр препаратов, обладающих в большей или меньшей степени нейропротекторным действием. В то же время доказательная база их эффективности нередко не соответствует степени популярности того или иного средства и зачастую не обоснованным ожиданиям от их применения. Поэтому представляется целесообразным кратко остановиться на реальных возможностях ряда упомянутых средств и проблемах, связанных с безопасностью их применения.

Так, широко используемый в неврологической практике пираретам, являясь мощным когнитивным активатором, обладает относительно ограниченным и, самое главное, неспецифическим воздействием на биоэнергетику нейрона. Пираретам 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, то есть важнейшие механизмы, задействованные в «ишемическом каскаде», у пираретама отсутствуют.

Также известный нейропротектор цитиколин является весьма эффективным мембраностабилизатором и активатором холинергических процессов. Но при этом у данного препарата крайне слабо выражены именно нейрометаболические эффекты, в частности антиоксидантный и антигипоксический, что резко сужает его клинический потенциал как нейропротектора.

Достаточно широко применяются в качестве инструмента нейропротекторной терапии пептидные препараты – актовегин и кортексин. Они обладают достаточно высоким уровнем безопасности и широтой клинико-фармакологических эффектов. Вместе с тем, актовегин не обладает специфическим нейротропным действием, что связано с отсутствием у данного препарата сродства к нервной ткани, то есть он оказывает лишь общеметаболическое, но не направленное нейрометаболическое действие. Кроме того, у актовегина отсутствуют крайне важные в условиях хронической ишемии антиоксидантные эффекты, что существенно сужает его возможности при кардионеврологической патологии.

Что касается кортексина, то широта его эффектов в отношении ЦНС (нейрометаболические, нейромедиаторные, вазотропные) связана исключительно с его неспецифическим модулирующим влиянием на клетки и структуры головного мозга, что затрудняет оценку его возможностей при коррекции конкретных звеньев «ишемического каскада». Кроме того, у кортексина явно недостаточная доказательная база его эффективности как нейропротектора с точки зрения современных стандартов дизайна клинических испытаний в ангионеврологии и кардионеврологии.

В кардионеврологической практике также широко применяются лекарственные средства, сочетающие ноотропные и вазотропные свойства – ницерголин, винпоцетин, нимодипин. Несмотря на достаточно высокую степень безопасности этих средств необходимо помнить о рисках, связанных с их применением.

Ницерголин, являясь типичным альфа-адреноблокатором, обладает побочными эффектами, характерными для данной группы средств и которые нередко тяжело переносят больные – эритема, гиперемия лица, тахикардия, ортостатическая гипотензия или даже коллапс (при парентеральном введении). Кроме того, возможны головокружение, головная боль, нарушения сна, а также диспепсические расстройства, связанные с повышением желудочной секреции.

С клинической точки зрения представляется особо важным повышение в результате применения ницерголина потребности миокарда в кислороде, что может способствовать обострению стенокардии или аритмии, особенно при соответствующем анамнезе. Наконец, с особой осторожностью следует применять ницерголин при сопутствующем приеме гипотензивных средств и антикоагулянтов, практически всегда назначаемых в рамках комплексной терапии в кардионеврологии.

Винпоцетин обладает, в целом, меньшим спектром побочных эффектов, которые, однако, в ряде случаев могут быть клинически значимыми – гипотензия, головная боль, головокружение, диспепсические реакции, тахикардия (при парентеральном введении) и, наконец, изредка – аритмии (экстрасистолии).

Нимодипин как блокатор кальциевых каналов в сосудистой стенке способен вызывать значимый гипотензивный эффект, эритему, головную боль, а также колебания частоты сердечного ритма и симптомы перевозбуждения ЦНС (двигательная активность, агрессивность). При сочетанном применении нимодипина с антигипертензивными средствами, нитратами, бета-адреноблокаторами возможно развитие выраженной гипотензивной реакции и даже сердечной недостаточности.

В целом, упомянутые препараты с вазотропными свойствами должны с особой осторожностью применяться у следующих категорий больных:

- 1) при наличии кардиологической патологии;
- 2) при наличии клинически значимой психопатологической симптоматики;
- 3) при нарушениях системы гемостаза;
- 4) в условиях полипрагмазии.

То есть безопасное применение данных средств в кардионеврологической практике является достаточно проблематичным. Кроме того, для них характерно доминирование именно вазотропных эффектов с весьма ограниченным влиянием на нейрометаболизм, образование свободных радикалов и функцию нейрональных мембран, что затрудняет полноценное применение к упомянутым средствам термина «нейропротекторы».

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 ней-

ротропным средством, поэтому его влияние на нейрометаболические процессы в мозге следует признать неселективным. Учитывая, что в клинической практике тиотриазолин применяется в составе комбинированного средства совместно с пираретамом, вопрос о наличии у данной комбинации особого направленного нейротропного эффекта, отличного от известных эффектов самого пираретама, остается открытым.

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

Одним из наиболее интересных и перспективных средств с точки зрения их применения в кардионеврологической практике в условиях патологического воздействия АГ на сосудистое русло и функции нервных клеток в ЦНС является этил-метил-гидроксипиридина сукцинат (ЭПС).

Основными причинами интереса к данному средству следует назвать:

- 1) специфическая нейротропная активность;
- 2) широта и физиологичность клинико-фармакологических эффектов;
- 3) влияние на фундаментальные механизмы развития «ишемического каскада»;
- 4) высокая степень безопасности.

ЭПС – производное янтарной кислоты (ЯК) – одного из важнейших природных веществ в организме человека. ЯК является ведущим компонентом фундаментальных биохимических процессов и, в частности, цикла Кребса, направленного на обеспечение энергетических процессов в клетках, в том числе в нейронах. Роль ЯК 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, 4]. Важно подчеркнуть, что ЯК легко окисляется даже в условиях гипоксии, когда уже не происходит окисления НАД-зависимых субстратов. Более того, при гипоксии активируется именно сукцинат-зависимое дыхание митохондрий, что способствует стимуляции образования АТФ [7]. При этом энергетическая мощность процесса синтеза АТФ при окислении ЯК существенно выше, чем при окислении любого другого субстрата. Кроме того, фермент сукцинатдегидрогеназа является важнейшим компонентом физиологической антиоксидантной системы организма, а ЯК – антиоксидантом направленного митохондриального действия.

Как антиоксидант широкого спектра действия, ЯК ингибирует начальные стадии перекисного окисления липидов в нейрональных мембранах, ответственные за образование активных форм кислорода и появление токсических активных ионов железа Fe²⁺ и фермент супероксиддисмутазу [6], то есть работает и как блокатор образования свободных радикалов и как их «ловушка». В итоге реализуется важнейший компонент действия ЯК – мембранопротекторный – как в отношении внешних, так и внутренних митохондриальных мембран, обеспечивается нормализация кальциевого тока, содержания липидных фракций и соотношения холестерин/фосфолипиды.

ЯК – 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 ЯК также повышает устойчивость нейронов к гипоксии. Во многом это связано с тем, что ЯК не только активирует сукцинатдегидрогеназное окисление, но и восстанавливает активность ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи – цитохромоксидазы [4, 12].

Наконец, ЯК 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 ее ноотропное, ангиолитическое и противосудорожное действие, а также проявляет гиполипидемический и антиагрегатный эффекты [4].

В целом можно сказать, что ЯК 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 сукцинат-зависимые процессы уже не в состоянии поддерживаться на должном уровне за счет внутренних резервов организма (то есть 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 – его деструкция и гибель.

Все сказанное выше обуславливает целесообразность направленной фармакологической коррекции уровня ЯК в ЦНС в условиях ишемии с помощью экзогенно вводимых ее препаратов.

Именно таким экзогенным корректором ЯК-зависимых процессов в организме и является ЭПС. 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.

В клинической практике была продемонстрирована высокая эффективность ЭПС при различных формах ХНМК. Как известно, именно у пациентов с ДЭ и ранними стадиями СД фармакологически обоснованная нейропротекция может быть достаточно эффективна [12]. 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 основными в клиническом плане эффектами ЭПС следует назвать их влияние на неврологические и когнитивные функции. Под влиянием их курсового (3–4 нед) 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, 12]. 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 ЭПС.

Не менее значимы в клиническом спектре действия упомянутого средства и его антиастенический и психостимулирующий эффекты, проявляющиеся в повышении общей активности, работоспособности, уменьшении головной боли и головокружения. При этом антиастеническое действие настолько выражено, что позволяет говорить об ЭПС как о специфическом антиастеническом средстве при всех формах ХНМК [8]. Этот эффект, очевидно, связан как с активацией энергообеспечения нейронов на клеточном уровне, так и с

системным действием препаратов, направленным на нормализацию возникающего при ишемии мозга нейромедиаторного дисбаланса, в частности, на активацию катехоламинергических процессов на рецепторном уровне.

Не менее важны и параметры безопасности ЭПС. По данному критерию он превосходит подавляющее большинство других нейротропных средств, 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, то есть риск развития каких-либо серьезных осложнений, в отличие от многих рассмотренных выше популярных препаратов-нейропротекторов, при его применении отсутствуют.

Сегодня ЭПС рассматривается как одно из оптимальных средств коррекции мозгового метаболизма и нейромедиаторных процессов в условиях хронической ишемии [4, 12]. Свообразие механизмов действия и широта клинических эффектов, отсутствие аналогов среди других нейропротекторных средств, наконец, убедительная доказательная база – все это способствует его широкой популярности в ангионеврологии и кардионеврологии.

Особо следует подчеркнуть целесообразность фармакопрофилактического назначения ЭПС у пациентов с АГ и транзиторными церебральными сосудистыми нарушениями. Максимально ранняя коррекция эндогенного дефицита ЯК может служить важным фактором профилактики развития инсульта и/или различных форм ХНМК. Этому способствует также и высокая безопасность ЭПС в условиях длительного применения, когда у других нейропротекторов (пирacetам, винпоцетин, ницерголин и др.) существенно возрастает риск развития побочных эффектов. Направленное, «точечное» действие ЭПС (в отличие от нейропептидных препаратов) в отношении конкретных звеньев нарушений нейрометаболизма на самых ранних стадиях ишемии головного мозга значительно повышает ценность данного средства как инструмента стратегии фармакопрофилактики.

Среди препаратов ЭПС на фармацевтическом рынке Украины особого внимания заслуживает препарат Мексиприм («Стада Арцнайmittel AG», Германия), производимый в полном соответствии с критериями GMP и оптимально сбалансированный по показателю цена/качество. Мексиприм выпускается в форме таблеток по 125 мг ЭПС и раствора для инъекций (1 мл раствора содержит 50 мг ЭПС, в 1 ампуле содержится 2 мл) как для внутримышечного, так и для внутривенного применения (инфузионным либо капельным путем). Подобное сочетание дозовых и лекарственных форм позволяет максимально индивидуализировать проводимую терапию, применять гибкие лечебные схемы и курсы в зависимости от той или иной патологии, ее клинической формы и степени тяжести, особенностей анамнеза, наличия сопутствующих заболеваний и т.д.

Также важно подчеркнуть, что Мексиприм, в отличие от других аналогичных препаратов, представленных в Украине, является оригинальным препаратом ЭПС, на котором была получена основная доказательная база его клинической эффективности и определены критерии безопасности, что существенно повышает прогнозируемость результатов терапии и их клиническую оценку.

Представляется необходимым отметить, что несмотря на то что проблема нейропротекции остается одной из наиболее сложных и многоплановых, в том числе в кардионеврологии, ее ценность как лечебной стратегии является неоспоримой. И в данном случае именно правильный выбор инструмента ее реализации служит решающим фактором в достижении клинического успеха. Поэтому дальнейшее применение ЭПС (Мексиприма) может способствовать совершенствованию практики использования адекватных и эффективных нейропротекторов врачами самых разных специальностей.

Можливості нейрометаболічної фармакотерапії у кардіоневрології
С.Г. Бурчинський

Possibilities of neurometabolic pharmacotherapy in cardioneurology
S.G. Burchinsky

У статті розглянуті сучасні погляди на проблему нейропротекції у кардіоневрологічній практиці. З цієї точки зору проаналізовані вимоги до вибору оптимального фармакологічного інструменту зазначеної стратегії. Розглянуті основні проблеми, пов'язані з клінічним застосуванням найбільш популярних засобів даного типу дії. Особливу увагу приділено клініко-фармакологічним ефектам та особливостям застосування препарату Мексиприм (етил-метил-гідроксипіридину сукцинат) та його можливостям, що дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої нейрометаболічної та нейропротекторної фармакотерапії при порушеннях мозкового кровообігу на фоні артеріальної гіпертензії та інших формах захворювань головного мозку в кардіоневрології, а також у якості інструменту фармакопрофілактики. Детально розглянуті клінічна ефективність Мексиприму та його характеристики безпеки.

In the present paper a modern sights to problem of neuroprotection in cardioneurological practice have been looked. Based on this point of view, the requirements to choice of optimal pharmacological tool of this strategy have been analyzed. A basic problems, connecting with the use of most popular drugs of this type of action have been looked. A main attention paid to mechanisms of action and peculiarities of clinical use of drug Mexiprim (ethyl-methyl-hydroxypyridine succinat) and its possibilities in plane to realization of pathogenetically grounding neurometabolic and neuroprotective strategy in pharmacotherapy in treatment of cerebrovascular disturbances concomitant with arterial hypertension, and other forms of cardioneurological pathology. Also possibilities of Mexiprim as an instrument of pharmacoprophylactic strategy have been discussed. A clinical efficacy of Mexiprim and its safety characteristics have been looked in detail.

Ключові слова: нейропротекція, нейрометаболічна фармакотерапія, порушення мозкового кровообігу, Мексиприм.

Key words: neuroprotection, neurometabolic pharmacotherapy, cerebrovascular disturbances, Mexiprim.

Сведения об авторе

Бурчинский Сергей Георгиевич – ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», 01004, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (044) 431-05-62

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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. 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.
3. Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия // Therapia. – 2008. – № 2. – С. 53–56.
4. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журн. неврол. психиат. – 2012. – Т. 112, № 12. – С. 86–90.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2007. – 328 с.
6. 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.
7. Кондрашова М.Н. Регуляция энергетического обмена и устойчивость организма. – Пушино, 1997. – 182 с.
8. Мексидол в лечении астенических расстройств. – Метод. рекоменд. – М., 2006. – 16 с.
9. 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.
10. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н. Судистая деменция // НейроNews. – 2011. – № 2/1. – С. 32–34.
11. Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Патологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга // Журн. неврол. психиат. – 2009. – Т. 109, № 3. – С. 64–68.
12. 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.
13. Трещинская М.А. Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология // Нов. Мед. Фарм. – 2009. – № 299. – С. 30–35.
14. Bowler J.V. Vascular-cognitive impairment // Stroke. – 2004. – V. 35. – P. 386–388.
15. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): Statement on blood pressure lowering and stroke prevention // J. Hypertens. – 2003. – V. 21. – P. 651–663.
16. Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. Textbook of Psychopharmacology. – Washington: Amer. Psychiat. Ass., 2007. – 854 p.

Статья поступила в редакцию 31.08.2015