

Возможности препаратов-биоэнергетиков в лечении сосудистых заболеваний головного мозга

С.Г. Бурчинский

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

В статье рассмотрены современные подходы к фармакотерапии ишемии и гипоксии головного мозга с точки зрения коррекции энергетического метаболизма в клинической практике. Проанализированы требования к выбору оптимального фармакологического инструмента данной стратегии. Рассмотрены возможности и ограничения использования экзогенно вводимой янтарной кислоты. Особое внимание уделено механизмам действия и преимуществам клинического применения препарата Мексиприм (этилметилгидроксипиридина сукцинат) – средства с уникальными клинико-фармакологическими свойствами, позволяющими реализовать стратегию патогенетически обоснованной биоэнергетической и антиоксидантной цитопротекторной фармакотерапии при нарушениях мозгового кровообращения, особенно на ранних стадиях их развития.

Ключевые слова: нарушения мозгового кровообращения, цитопротекция, Мексиприм.

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. Сегодня нейрофармакологические препараты рассматриваются как эффективные инструменты реализации стратегии фармакотерапии, так и фармакопрофилактики. Особенно актуальна упомянутая возможность применения данных средств в условиях начальных нарушений мозгового кровообращения, в патогенезе которых тесно переплетены возрастные, стресс-индуцированные и собственно патологические изменения в центральной нервной системе (ЦНС), и в основе которых лежат процессы ишемии и гипоксии мозговых структур.

Как известно, возрастные изменения и, прежде всего, атеросклеротические поражения сосудов головного мозга, изменения свойств нейрональных мембран и трофики нервной ткани, а также стресс-зависимые реакции (спазм мозговых сосудов, ухудшение нейропластичности и нарушения нейромедиаторного баланса) при своем прогрессировании влекут за собой развитие транзиторных нарушений мозгового кровообращения, а при отсутствии адекватного лечебного воздействия – риск развития церебрального инсульта. Поэтому своевременная и адекватная фармакотерапия и фармакопрофилактика отмеченных изменений является важнейшей задачей не только невролога, но в первую очередь терапевта и семейного врача. И здесь особенно актуальным является объект превентивного вмешательства.

Сегодня достаточно четко установлено, что результатом ослабления притока крови к мозгу является развитие так на-

зываемого ишемического каскада, т.е. комплекса патофизиологических реакций, включающих:

- 1) нарушения ионного транспорта через нейрональные мембраны;
- 2) внутриклеточное накопление ионов Ca^{2+} ;
- 3) повреждение наружных (нейрональных) и внутренних (митохондриальных) мембран;
- 4) резкое ослабление синтеза основных макроэргических соединений – АТФ и АДФ;
- 5) активация высвобождения глутамата и развитие феномена глутамат-зависимой эксайтотоксичности;
- 6) активация биосинтеза медиаторов воспаления: арахидоновой кислоты, простагландинов, лейкотриенов, тромбосанов;
- 7) развитие лактат-ацидоза вследствие анаэробного метаболизма глюкозы, активирующегося в условиях ишемии;
- 8) активация свободнорадикального окисления с последующей деструкцией нейрональных и митохондриальных мембран;
- 9) развитие программируемой гибели клеток – апоптоза [4, 9, 16].

Учитывая столь сложный и многогранный характер ишемического каскада, задача максимально комплексного, направленного фармакологического воздействия на весь каскад в целом на первый взгляд представляется трудно-выполнимой задачей. Вместе с тем во всем многообразии рассмотренных патологических реакций можно выделить одну принципиально важную составляющую, играющую в большей или меньшей степени ведущую роль в патогенезе ишемического повреждения мозга – гипоксию и связанный с ней энергодефицит нейронов [11, 17]. 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, и получившего название цитопротекция. Реализация данной стратегии предполагает:

- 1) нормализацию энергообеспечения клеток (прежде всего, реакций гликолиза);
- 2) восстановление свойств клеточных мембран (в том числе и митохондриальных);
- 3) реализацию антиоксидантной защиты [3, 14].

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 [15], 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) [2, 15]. 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 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 цитопротекторное действие.

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

Янтарная кислота (ЯК) – 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 (НАД), ускоряет оборот в клетке восстановительных синтезов, поддерживает физиологические параметры транспорта кальция [1, 8, 11]. 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.

Вместе с тем 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 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 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 лактат-ацидоза, 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 [17]. В итоге оптимальным вариантом фармакологического воздействия в данных условиях становится применение солей ЯК и, в частности, этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭПС).

ЭПС 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. Особо важно подчеркнуть, что в отличие от экзогенно вводимой ЯК ЭПС 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, 13]. Таким образом, ЭПС не просто служит источником восполнения дефицита эндогенной ЯК, а 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 также и антиоксидантного действия – одного из ведущих механизмов действия ЭПС [7, 8].

ЭПС ингибирует начальные стадии перекисного окисления липидов в нейрональных мембранах, ответственные за образование активных форм кислорода и появление токсических активных ионов железа Fe^{2+} , блокирующих активность фермента супероксиддисмутазы [10]. Именно благодаря комплексному антиоксидантному эффекту ЭПС становится возможной реальная мембранопротекция – восстановление физико-химических свойств нейрональных мембран, функций ионных каналов и т.д. [8, 16, 18]. 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.

В итоге ЭПС представляет собой инструмент фармакотерапии, оптимально объединяющий свойства цитопротектора широкого спектра действия и препарата РЭО, что существенно расширяет его потенциал как средства фармакотерапии и фармакопрофилактики сосудистой патологии головного мозга.

В клинической практике в рамках многочисленных исследований были доказаны благоприятные эффекты ЭПС как при острых (ОНМК), так и хронических нарушениях мозгового кровообращения (ХНМК) [2, 5–7, 12, 13]. При этом в полном соответствии с широтой своих механизмов действия эффекты ЭПС определяют улучшение всех компонентов клинической картины ишемии головного мозга – когнитивной, очаговой и психоэмоциональной симптоматики, а также нормализацию параметров мозговой гемодинамики, ЭЭГ, КТ, МРТ и т.д. В сочетании с высокой степенью безопасности [2, 5, 8] 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 и обеспечивает популярность ЭПС в общетерапевтической практике и практике семейного врача.

Среди препаратов ЭПС на фармацевтическом рынке Украины особого внимания заслуживает препарат Мексиприм, производимый в полном соответствии с критериями GMP и оптимально сбалансированный по показателю цена/качество. Особо следует выделить тот факт, что при изготовлении Мексиприма в рамках одной компании-производителя обеспечивается как производство сырья согласно самым современ-

менным стандартам качества, так и выпуск готового лекарственного средства, что позволяет обеспечить максимальный контроль качества на всех этапах производства препарата и выгодно выделяет Мексиприм среди других препаратов ЭПС.

Мексиприм выпускается в форме таблеток (по 125 мг ЭПС) и в форме 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). Это обеспечивает возможность максимально широкого применения данного препарата в условиях различных дозовых схем и курсов при разных формах патологии ЦНС.

Можливості препаратів-біоенергетиків у лікуванні судинних захворювань головного мозку

С.Г. Бурчинський

У статті розглянуті сучасні підходи до фармакоterapiї ішемії та гіпоксії головного мозку з точки зору корекції енергетичного метаболізму в клінічній практиці. Проаналізовані вимоги до вибору оптимального фармакологічного інструменту зазначеної стратегії. Розглянуті можливості та обмеження використання екзогенно введеної бурштинової кислоти. Особливу увагу надано механізмам дії та перевагам клінічного застосування препарату Мексиприм (етилметилгідроксипіридину сукцинат) – засобу з унікальними клініко-фармакологічними властивостями, які дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої біоенергетичної та антиоксидантної цитопротективної фармакоterapiї при порушеннях мозкового кровообігу, особливо на ранніх стадіях їхнього розвитку.

Ключові слова: порушення мозкового кровообігу, цитопротекція, Мексиприм.

Сегодня стратегия цитопротекции и регуляции энергетического метаболизма является одним из наиболее перспективных направлений, объединяющих методы фармако-терапии и фармакопрофилактики в неврологии, терапии и семейной медицине. Пациенты с ангионеврологической патологией на различных этапах ее формирования и развития вовлекаются в сферу профессиональной деятельности каждого специалиста из упомянутых выше областей медицинской практики. Поэтому обоснованный и адекватный выбор инструмента коррекции ишемии и гипоксии как фундамента развития клинической симптоматики у таких больных становится основой их последующего успешного лечения и реабилитации.

Possibilities of bioenergetic drugs in treatment of cerebrovascular pathology

S.G. Burchinsky

In the present paper a modern approaches to pharmacotherapy of brain ischemia and hypoxia with the point of view of correction of energy metabolism in clinical practice have been looked. Based on this, the requirements to choice of optimal pharmacological tool of this strategy have been analyzed. Possibilities and limitation of use of succinic acid with this purpose have been looked. A main attention paid to mechanisms of action and advantages of clinical use of drug Mexiprim (ethyl-methyl-hydroxypyridine succinat) with unique pharmacological and clinical properties, that make possible to realize the strategy of pathogenetical grounded bioenergetic's and antioxidant's cytoprotective pharmacotherapy in treatment of cerebrovascular disturbances, especially on its early stages.

Key words: cerebrovascular disturbances, cytoprotection, Mexiprim.

Сведения об авторе

Бурчинский Сергей Георгиевич – ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», 01004, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (044) 254-15-62

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. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. – СПб, 2005. – 36 с.
 4. Бурчинский С.Г. Ишемия головного мозга: возможности комплексной фармакологической коррекции // Укр. вісн. психоневрол. – 2006. – Т. 14, вип. 1. – С. 15–18.
 5. Бурчинский С.Г. Возможности и пути фармакологической коррекции энергетического метаболизма мозга в клинической практике // Семейна мед. – 2015. – № 2. – С. 91–94.
 6. Виничук С.М., Черненко Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. – К.: ООО Комполис, 2003. – 120 с.
 7. Воронина Т.А. Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. – К., 2004. – 16 с.
 8. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журн. неврол. психиат. – 2012. – Т. 112, № 12. – С. 86–90.
 9. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2007. – 328 с.

10. 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.
 11. Кондрашова М.Н. Регуляция энергетического обмена и устойчивость организма. – Пушино, 1997. – 182 с.
 12. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. Мексидол в реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт // Фарматека. – 2009. – № 15. – С. 105–108.
 13. Лянг О.В., Кочетов А.Г. Применение мексидола при ишемии головного мозга // Журн. неврол. психиат. – 2013. – Т. 113, № 12. – С. 126–129.
 14. 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.
 15. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена // Эксп. клин. фармакол. – 2009. – Т. 72, № 4. – С. 61–64.
 16. Chan P.H. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia // Neurochem. Res. – 2004. – V. 29. – P. 1943–1949.
 17. Dalles P.J. Biochemistry of brain and its changes during different pathological conditions // Ann. Rev. Biochem. Appl. Neurobiol. – 2012. – V. 6. – P. 124–164.
 18. Labiche L.A., Grotta J.C., Clinical trials for cytoprotection in stroke // Neuro Rx. – 2004. – V. 1. – P. 46–70.

Статья поступила в редакцию 18.04.2016

МЕКСИПРИМ®

(ЕТИЛМЕТИЛГІДРОКСИПІРИДИНУ СУКЦИНАТ)

Надійна терапія ішемії серця та мозку

ЗАХИСТ
ЖИВЛЕННЯ
ВІДНОВЛЕННЯ



МЕКСИПРИМ. Таблетки, акриті оболонкою. Р. П. № UA/10375/01/01. Засоби, що впливають на нервову систему. Код АТС: N07XX. Виробник: ЗАТ «Обнінська хіміко-фармацевтична компанія», Російська Федерація. МЕКСИПРИМ. Розчин для ін'єкцій. Р. П. № UA/10375/02/01. Засоби, що впливають на нервову систему. Код АТС: N07XX. Побічні реакції: рідко – нудота, сухість слизової оболонки рота, порушення координації, алергічні реакції, сонливість та ін. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Виробник: Федеральне державне унітарне підприємство «Московський ендокринний завод», Російська Федерація. Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для фахівців охорони здоров'я та фармацевтів. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Препарат має протипоказання. Дотримуйтесь рекомендацій доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей.

12♥
РОКІВ

STADA
ALL THE BEST