

# Стратегия нейрометаболической фармакотерапии: цели, задачи, инструменты

**С.Г. Бурчинский**

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

В статье рассмотрены современные взгляды на проблему нейрометаболической фармакотерапии в плане коррекции нейронального метаболизма в клинической практике. С этой точки зрения проанализированы требования к выбору оптимального фармакологического инструмента отмеченной стратегии. Особое внимание уделено механизмам действия и особенностям клинического применения препарата Мексиприм (этил-метил-гидроксипиридина сукцинат) – средства с уникальными клиничко-фармакологическими свойствами, позволяющими реализовать стратегию патогенетически обоснованной нейрометаболической фармакотерапии при нарушениях мозгового кровообращения и других формах патологии. Проанализированы клиническая эффективность Мексиприма и его характеристики безопасности. **Ключевые слова:** нейрометаболическая фармакотерапия, нарушения мозгового кровообращения, Мексиприм.

Одним из наиболее заметных явлений в современной фармакотерапии следует назвать неуклонно расширяющиеся рамки применения нейротропных средств за пределы неврологии, их активное назначение врачами самых различных специальностей – терапевтами, семейными врачами, кардиологами, гастроэнтерологами, эндокринологами. Дело здесь вовсе не во все возрастающей номенклатуре нейротропных препаратов, а в осознании того факта, что значительное число нозологий, формирующих современную структуру заболеваемости (психосоматика, психогенные болевые синдромы, климактерический синдром, соматоформные расстройства и пр.) имеют в основе своего патогенеза нарушения деятельности ЦНС на различных уровнях структурно-функциональной организации мозга. Именно поэтому зачастую самая тщательно подобранная специфическая соматическая терапия при упомянутых заболеваниях может быть малодейственной или вовсе неэффективной.

В настоящее время анализ путей и возможностей коррекции нарушений функций ЦНС в результате старения, стресса, неблагоприятной экологии и т.д., как основы развития многих неврологических и соматических заболеваний, становится одной из ведущих медицинских задач. Особую важность данная проблема представляет для врачей общей практики (в том числе семейных врачей), так как именно терапевты диагностируют до 80% всей вновь выявляемой патологии в целом [6].

В основе развития перечисленных выше заболеваний лежат изменения мозга на самых различных уровнях его организации – от молекулярного до системного [2, 12]. Наиболее важными с клиничко-фармакологической точки зрения являются:

- нарушения нейрометаболических процессов на уровне нейрона (мембранные и внутриклеточные);
- нарушения нейромедиаторных процессов (биосинтеза, высвобождения и рецепторного связывания большинства нейромедиаторов в ЦНС);

- нарушения корково-подкорковых и межполушарных взаимосвязей, определяющих сдвиги в межполушарном обмене информацией и соответственно изменения когнитивных функций;
- нарушения кровоснабжения мозга, связанные как с морфологическими изменениями сосудистой стенки в результате развития атеросклеротического процесса, так и с функциональными сдвигами на почве дисбаланса в активности регуляторных систем, ответственных за поддержание оптимального тонуса сосудов.

В то же время следует подчеркнуть, что изучение далеко не всех из упомянутых выше механизмов нашло свое адекватное отражение в клинической практике. При этом необходимо отметить, что возраст- и стрессзависимые изменения нейромедиаторных систем давно уже стали объектом направленного фармакологического воздействия. Сегодня достаточно хорошо разработаны принципы и схемы фармакотерапии, например депрессивных состояний в старости с помощью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, болезни Альцгеймера – с помощью ингибиторов холинэстеразы и т.д.

Обоснование подходов к коррекции нарушений ЦНС с помощью средств нейрометаболической фармакотерапии, направленной прежде всего на коррекцию внутриклеточных обменных нарушений, сопряженных со старением и стрессом (ослабление биосинтеза белка, энергообеспечения клетки, ее пластических функций, структурно-функциональные изменения нейрональных мембран и т.д.), получило свое развитие только в самое последнее время и все еще остается недостаточно разработанным. В связи с этим необходимо помнить, что упомянутые изменения нейрометаболических и нейромедиаторных процессов, а также кровоснабжения мозга, переработки и обмена информацией очень тесно связаны между собой [14, 15]. Поэтому в идеале нейрофармакологическое средство, применяемое для коррекции возраст- и стрессзависимых нарушений ЦНС и лечения психосоматической патологии мозга, должно обладать комплексным, мультимодальным воздействием на все звенья их развития (или, по крайней мере, на большинство из них).

Таким образом, под нейрометаболической фармакотерапией в целом следует понимать направленное комплексное фармакологическое воздействие на различные звенья обменных процессов в мозге, изменяющихся в процессе старения мозга, начинающегося уже в 30–35-летнем возрасте (а также при воздействии любого стрессового фактора физического, химического, биологического или социального характера) и лежащих в основе развития возраст- или стрессзависимой патологии.

Основными целями нейрометаболической фармакотерапии являются:

- 1) своевременная коррекция нарушений метаболических процессов в мозге;

2) профилактика развития возрастзависимых неврологических и психосоматических заболеваний;

3) повышение адаптационно-компенсаторного потенциала ЦНС.

В соответствии с упомянутыми целями в качестве основных подходов к нейрометаболическому медикаментозному воздействию следует назвать:

- 1) комплексность воздействия;
- 2) минимизация полипрагмазии;
- 3) широта дозового диапазона применяемых средств;
- 4) использование средств с минимально измененными при старении фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками;
- 5) безопасность фармакотерапии;
- 6) возможность достижения фармакопрофилактического (геро- и стресспротекторного) эффекта.

Следует сразу же подчеркнуть, что перечисленным выше достаточно жестким принципам на практике отвечает весьма ограниченный круг препаратов нейротропного типа действия. В то же время многие широко применяемые с данной целью в неврологии и в терапии средства не могут считаться оптимальными инструментами нейрометаболической фармакотерапии вследствие ряда ограничений, связанных с их клинико-фармакологическими характеристиками.

#### **Актовегин**

Актовегин представляет собой депротеинизированный гемодериват из крови телят, содержащий низкомолекулярные пептиды и дериваты нуклеиновых кислот. Наряду с неорганическими электролитами в его состав входит до 30% органических веществ (липиды, аминокислоты, нуклеозиды, промежуточные продукты обмена жиров и углеводов, олигосахариды и др.), а также основные макро- и микроэлементы (натрий, кальций, фосфор, магний, кремний, медь). Следует подчеркнуть, что Актовегин не обладает каким-либо особым сродством к тканям головного мозга и поэтому к нему неприменим термин «препарат нейротропного типа действия».

Основа биохимических механизмов действия Актовегина – антигипоксический эффект за счет улучшения транспорта глюкозы и внутриклеточной утилизации кислорода. Он также действует на пируватдегидрогеназу, но не на гексокиназу, то есть его действие ограничено только влиянием на синтез ацетил-коэнзима А, а не других компонентов цикла Кребса. Кроме того, Актовегин обладает достаточно узким спектром антиоксидантного действия (влияет только на активность супероксиддисмутазы), то есть Актовегин обладает только непрямым антиоксидантным эффектом. Также Актовегин не влияет на биосинтез NO и поэтому вазотропное действие в спектре его эффектов слабо выражено.

#### **Кортексин**

Кортексин представляет собой лиофилизат, полученный из мозга телят и содержащий комплекс нейропептидов, витаминов и минеральных веществ. В отличие от Актовегина Кортексин обладает специфичной тропностью к тканям головного мозга. Наиболее выражено влияние Кортексина на стабилизацию нейромедиаторного баланса и в меньшей мере – на энергетику нейронов и нейропластичность. Однако при этом следует отметить, что центральные эффекты Кортексина связаны исключительно с общерегуляторными свойствами нейропептидов и не имеют привязки к конкретным звеньям нейрометаболических процессов в ЦНС (в том числе и в рамках цикла Кребса). Кортексин полностью лишен какого-либо спе-

цифического, «точечного» действия как на отдельные структуры головного мозга, так и на конкретные нейрометаболические процессы. В итоге можно говорить с одной стороны о более широком полифункциональном действии Кортексина, а с другой – о его максимальной «неспецифичности» среди всех наиболее широко применяемых нейрометаболических средств. Это затрудняет во многих случаях прогноз эффективности Кортексина у различных пациентов даже при одном и том же диагнозе, и усложняет разработку схем лечения с применением стратегии комбинированной терапии.

#### **Церебролизин**

Церебролизин представляет собой комплекс аминокислот и пептидных факторов, полученных из мозга свиньи путем стандартизированной ферментной обработки. Данный препарат также обладает направленным нейротропным действием в отношении ЦНС. В то же время Церебролизин является прежде всего средством со специфическим нейротрофическим и нейропластическим, но не нейрометаболическим эффектом. Он не оказывает какого-либо фармакологически и клинически значимого действия на энергетический метаболизм нейронов, функцию митохондрий, ионный трансмембранный транспорт и т.д. Поэтому Церебролизин можно эффективно применять в терапии острого инсульта, деменции и других тяжелых форм неврологической патологии. Нельзя применять на этапе начальных нарушений мозгового кровообращения и при психосоматической патологии, а также в качестве инструмента фармакопрофилактики.

#### **Пиридоксаль-5-фосфат**

Пиридоксаль-5-фосфат представляет собой коферментную форму витамина В<sub>6</sub> с большей биодоступностью по сравнению с пиридоксином. Как и любой витаминсодержащий препарат, пиридоксаль-5-фосфат обладает неспецифическим метаболическим эффектом, не затрагивающим основные патогенетические механизмы цереброваскулярной, нейродегенеративной и/или психосоматической патологии. Пиридоксаль-5-фосфат – лишь один из многих компонентов реализации сложных процессов аминокислотного обмена и биосинтеза нейромедиаторов без направленного влияния на конкретные нейрометаболические процессы в нейронах (активация энергетического метаболизма, белоксинтетические реакции, функции нейрональных мембран и т.д.). Поэтому пиридоксаль-5-фосфат может применяться только как один из компонентов комплексной фармакотерапии и фармакопрофилактики патологии ЦНС в дополнение к направленной нейрометаболической терапии.

При этом возникает вопрос: так какое же средство можно сегодня с полным основанием назвать реальным инструментом нейрометаболической фармакотерапии, соответствующим целям и задачам данной стратегии и обладающим нейро- и геропротекторным потенциалом? Таким инструментом является этил-метил-гидроксипиридина сукцинат (ЭПС) – производное янтарной кислоты (ЯК).

Учитывая роль ЯК в организме как одного из важнейших компонентов цикла Кребса, обеспечивающего процессы энергетического обмена в нейронах и реализацию естественной антиоксидантной защитной системы мозга [1, 7], можно было бы предположить целесообразность применения именно ЯК как таковой в качестве эффективного нейрометаболического средства, а также инструмента заместительной терапии. Последнее опреде-

ляется тем, что дефицит эндогенной ЯК возникает уже на самых ранних стадиях ишемии и гипоксии и является важнейшим звеном в развертывании «ишемического каскада» [4, 15]. Однако серьезной преградой к использованию ЯК в качестве лекарственного препарата служит тот факт, что в условиях гипоксии все реакции энергетического обмена переключаются на анаэробный гликолиз с последующим образованием молочной кислоты и развитием лактацидоза. В этой ситуации экзогенное введение еще одной кислоты способно только усилить кислотность внутриклеточной среды с последующим повреждающим воздействием на митохондрии нейрона. В результате применение ЯК из потенциально перспективного направления фармакотерапии превращается в деструктивную стратегию с точки зрения патологических процессов в нейронах.

В итоге компенсировать упомянутые недостатки, связанные с введением самой ЯК и при этом сохранить уникальные свойства данного соединения позволяет использовать соли ЯК и ЭПС.

ЭПС в полной мере может считаться эталоном нейрометаболической фармакотерапии, поскольку позволяет в полной мере реализовать рассмотренные цели и задачи данной стратегии. А именно:

1) при введении на ранних стадиях развития цереброваскулярной патологии (ЦВП) нормализуется энергетический потенциал нейронов за счет переключения гликолиза на естественный аэробный путь без формирования лактацидоза;

2) происходит восстановление энергогенерирующей функции митохондрий и преемственность транспорта электронов в пределах дыхательной цепи;

3) активируются основные компоненты природной антиоксидантной системы – сукцинатдегидрогеназа и каталаза, что позволяет существенно уменьшить или даже предотвратить повреждающее действие свободных радикалов, образующихся при ишемии и гипоксии;

4) нормализуются физико-химические свойства нейрональных мембран и обеспечивается полноценность функционирования трансмембранных ионных каналов в условиях гипоксии [3–5].

Упомянутые фармакологические эффекты способствуют повышению адаптационных возможностей ЦНС при продолжающемся дефиците кислорода (в том числе в рамках хронических нарушений мозгового кровообращения – ХНМК) и позволяют минимизировать негативные последствия длительной ишемии головного мозга при курсовом введении ЭПС. При этом ЭПС полностью отвечает базовым подходам к стратегии нейрометаболической фармакотерапии, поскольку оказывает комплексное мультимодальное воздействие на **все** звенья метаболизма в нейронах.

ЭПС также является в силу своей физиологической природы максимально безопасным средством по сравнению с большинством других нейропротекторов и может безопасно применяться в условиях комбинированной терапии (минимальный потенциал межлекарственного взаимодействия) и у лиц пожилого и старческого возраста (отсутствие возрастной токсичности и кумуляции в организме).

В клинической практике ЭПС зарекомендовал себя как эффективный инструмент лечения различных форм ХНМК, то есть там, где особенно востребована стратегия нейрометаболической фармакотерапии. Характерным при этом является многогранность воздействия ЭПС на клиническую симптоматику. Наибольшей динамике при терапии ЭПС подвергаются такие симптомы, как сниже-

ние работоспособности, двигательной активности, головокружение, головная боль, нарушения памяти, тревожность, социальная дезадаптация, то есть коррекция общеневрологических и психоэмоциональных проявлений [8, 13]. Также после курса лечения ЭПС отмечали 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, то есть о наличии у него ноотропного эффекта [9–11].

ЭПС сегодня можно рассматривать как препарат выбора при реализации стратегии нейрометаболической фармакотерапии в ангионеврологии. Обладая рядом преимуществ по сравнению с упомянутыми выше препаратами, а именно – выраженной специфической нейротропной активностью, «точным» направленным действием на ведущие звенья патогенеза «ишемического каскада», способностью обеспечивать реальную фармакопрофилактику деструктивных процессов в нейронах в условиях длительной ишемии – данное соединение представляется оптимальным инструментом нейрометаболической коррекции функций ЦНС в условиях патологии.

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. 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.

Особо следует подчеркнуть, что при изготовлении Мексиприма в рамках одной компании-производителя обеспечивается как производство сырья согласно самым современным 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.

## ВЫВОДЫ

Следует подчеркнуть, что понятие «нейрометаболическая фармакотерапия» еще не стало общепринятым и, тем более, общеупотребительным в современной клинической практике, хотя и является отличным по смыслу от таких терминов как «ноотропная терапия» или «нейропротекторная терапия». Вместе с тем, именно нейрометаболическая фармакотерапия должна стать основой направленной фармакологической регуляции на ранних стадиях нарушения мозгового кровообращения, при хронических нарушениях мозгового кровообращения и различных возрастзависимых заболеваний ЦНС. Для этого уже существуют эффективные лекарственные средства. Сегодня на повестке дня должны стоять вопросы методологии их применения и оптимального сочетания при различных формах патологии с учетом возрастного фактора. Решением этих задач определяется будущее одного из самых перспективных разделов клинической фармакологии и фармакотерапии.



# МЕКСИПРИМ®

(ЕТИЛМЕТИЛГІДРОКСИПІРИДИНУ СУКЦИНАТ)

## Надійна терапія ішемії серця та мозку

ЗАХИСТ  
ЖИВЛЕННЯ  
ВІДНОВЛЕННЯ



МЕКСИПРИМ. Таблетки, вкриті 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 рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей.

12♥  
РОКІВ

STADA  
ALL THE BEST

**Стратегія нейрометаболічної фармакотерапії:  
цілі, завдання, інструменти**  
**С.Г. Бурчинський**

**Strategy of neurometabolic pharmacotherapy:  
targets, problems, instruments**  
**S.G. Burchinsky**

У статті розглянуті сучасні погляди на проблему нейрометаболічної фармакотерапії у плані корекції нейронального метаболізму у клінічній практиці. З цієї точки зору проаналізовані вимоги до вибору оптимального фармакологічного інструменту зазначеної стратегії. Особливу увагу приділено механізмам дії та особливостям клінічного застосування препарату Мексиприм (етил-метил-гідроксипіридину сукцинат) – засобу з унікальними клініко-фармакологічними властивостями, які дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої нейрометаболічної фармакотерапії при порушенні мозкового кровообігу та інших формах патології. Проаналізовані клінічна ефективність Мексиприму та його характеристики безпеки.

In the present paper a modern sights to problem of neurometabolic pharmacotherapy looking on correction of neuronal metabolism in clinical 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 main attention paid to mechanisms of action and peculiarities of clinical use of drug Mexiprim (ethyl-methyl-hydroxypyridine succinat) with unique pharmacological and clinical properties, that make possible to realize the strategy of pathogenetically grounded neurometabolic pharmacotherapy in treatment of cerebrovascular disturbances, and other forms of pathology. A clinical efficacy of Mexiprim and its safety characteristics have been analyzed.

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

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

**Сведения об авторе**

**Бурчинський Сергей Георгиевич** – ГУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарева НАМН України», 01004, г. Київ, ул. Вышгородская, 67; тел.: (044) 254-15-62

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

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. Бурчинський С.Г. Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології до фармакотерапії // Рац. фармакотер. – 2010. – № 2. – С. 30–33.
3. Бурчинський С.Г. Возможности и пути фармакологической коррекции энергетического метаболизма мозга в клинической практике // Семейна Мед. – 2015. – № 2. – С. 91–94.
4. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журн. неврол. психиат. – 2012. – Т. 112, № 12. – С. 86–90.
5. Клебанов Г.И., Любичкий 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.
6. Коваленко В.М., Криштопа Б.П., Корнацький В.М. Проблема здоров'я та оптимізації медичної допомоги населенню України. – К., 2002. – 202 с.
7. Кондрашова М.Н. Регуляция энергетического обмена и устойчивость организма. – Пущино, 1997. – 182 с.
8. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. Мексидол в реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт // Фармака. – 2009. – № 15. – С. 105–108.
9. Лянг О.В., Кочетов А.Г. Применение мексидола при ишемии головного мозга // Журн. неврол. психиат. – 2013. – Т. 113, № 12. – С. 126–129.
10. Медведева Л.А. Применение Мексидола в терапии дисциркуляторных энцефалопатий // Неврол. психиат. – 2002. – № 4. – С. 38–41.
11. Пузырева Т.А. К вопросу о применении Мексидола при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях // Неврол. психиат. – 2004. – № 2. – С. 27–30.
12. Старение мозга / Под ред. В.В. Фролькиса. – Л.: Наука, 1991. – 277 с.
13. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга // Журн. неврол. психиат. – 2015. – Т. 115, № 2. – С. 71–74.
14. Chan P.H. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia // Neurochem. Res. – 2004. – V.29. – P. 1943–1949.
15. Dalles P.J. Biochemistry of brain and its changes during different pathological conditions // Ann. Rev. Biochem. Appl. Neurobiol. – 2012. – V. 6. – P. 124–164.

Статья поступила в редакцию 09.12.2016