

МЕСТО ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.Б. Ерофеева

Городская клиническая больница № 61, Москва

Мексидол за счет многофакторного механизма действия широко используется в комплексном лечении больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии, при вертебрально-базиллярной недостаточности и других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей. Помимо антиоксидантных свойств он обладает антигипоксемическим, антиатерогенным, ноотропным, ГАМК-протективным действиями. Доказана целесообразность использования Мексидола в комплексной терапии инсульта и других заболеваний нервной системы, при которых имеют место повышение скорости перекисного окисления липидов, гипоксия, нарушения мозгового метаболизма.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, инсульт, антиоксидантное действие, Мексидол

Сердечно-сосудистые, в частности цереброваскулярные, заболевания приобрели в последние десятилетия характер эпидемии. В течение многих лет они являются ведущей причиной смертности населения во многих экономически развитых странах, включая Россию, и на их долю приходится до 60 % от общей смертности [1]. Из всех факторов индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее мощное влияние на длительность жизни оказывает артериальная гипертензия (АГ), с которой тесно связаны различные типы инсультов мозга (геморрагический, ишемический). В России заболеваемость инсультом и смертность от него остаются одними из самых высоких в мире; ежегодно регистрируется более 400 тыс., летальность при которых в течение первого месяца заболевания достигает 35 % [2]. При определении степени риска развития сосудистых осложнений помимо АГ учитываются и такие факторы риска, как атеросклероз сосудов головного мозга, курение, употребление алкоголя, мерцательная аритмия, хроническая сердечная недостаточность, ожирение, дислипидемия, стресс, которые при одновременном действии усиливают влияние друг друга [3]. Предотвращение развития и прогрессирования церебральных сосудистых нарушений, а также улучшение качества жизни страдающих ими больных относятся к числу ключевых задач кардиологии и неврологии. В связи

с этим представляется важным поиск новых направлений воздействия на различные звенья патогенеза ишемических повреждений мозга, а также расширение представлений о механизмах действия уже известных лекарственных препаратов [4].

В связи с этим большой научно-практический интерес представляет препарат Мексидол (международное название 3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат), оказывающий позитивное влияние на основные звенья патогенеза заболеваний, связанных с процессами свободно-радикального окисления и кислородозависимыми патологическими состояниями.

Препарат был разработан ведущими российскими научными учреждениями (ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН, НИИ фармакологии РАМН и ВНЦ БАВ). Первая промышленная партия препарата была выпущена в 1999 г. компанией «Фармасофт».

Фармакокинетика

При введении Мексидола внутрь в дозе 100 мг/кг было установлено, что препарат определяется в плазме крови с двойным пиком максимальной концентрации. Появление первого пика через 0,5 часа связано с изначальным всасыванием вещества из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Что касается второго пика, который определяется через 1,5–2,0 часа, то можно предположить возможность экскреции

Мексидола с желчью и последующую его реабсорбцию из ЖКТ. Этот факт позволяет допустить наличие enteroгепатической рециркуляции, характерной для Мексидола после его введения внутрь. После внутривенного введения Мексидола в дозе 50 мг/кг вещество элиминируется из плазмы биоэкспоненциально и может определяться в высоких концентрациях на протяжении 6–12 часов.

Установлено, что Мексидол связывается с белками плазмы крови в среднем на 42 %. Результаты исследований позволяют сделать вывод о возможности образования в организме тканевого и кровяного депо Мексидола [5].

При изучении особенностей биотрансформации препарата было выделено и идентифицировано 5 его метаболитов, представленных деалкилированными и конъюгированными продуктами превращения:

- 1) 2,6-диметил-3-оксипиридин;
- 2) 6-метил-3-оксипиридин;
- 3) фосфатный конъюгат 2-этил-6-метил-3-оксипиридин;
- 4) глюкуроноконъюгат 2-этил-6-метил-3-оксипиридин;
- 5) фосфатно-глюкуроновый конъюгат 2-этил-6-метил-3-оксипиридин.

Первый метаболит обладает такой же анксиолитической активностью, как неизменный препарат, а по антигипоксическому и седативному действию даже превосходит его. Третий метаболит играет важную роль в реализации

мембранотропного действия и фармакологической активности Мексидола, т. к. является аккумулятором фосфата, участвующего в энергетическом обмене клетки, и пролонгирует действие исходного препарата за счет образования печеночного депо [5].

В организме человека биотрансформация протекает в печени путем интенсивной конъюгации препарата с глюкуроновой кислотой. Показатели экскреции Мексидола и его конъюгированного метаболита имеют выраженную вариабельность у отдельных пациентов. В среднем за 12 часов с мочой экскретируется 0,3 % неизмененного препарата и 50 % введенной дозы в виде глюкуроноконъюгата. Наиболее интенсивно препарат и его глюкуроноконъюгат экскретируются в течение первых 4 часов после приема. Период полувыведения Мексидола и среднее время удержания препарата в организме составляют соответственно 4,7–5,0 и 4,9–5,2 часа.

Фармакодинамика

Благодаря многофакторному механизму действия фармакологические эффекты Мексидола реализуются на трех уровнях – нейрональном, сосудистом и метаболическом.

При этом Мексидол:

- активно реагирует с перекисными радикалами белков и липидов;
- оказывает модулирующее действие на некоторые мембрансвязанные ферменты (фосфоэстеразу, аденилатциклазу), ионные каналы;
- обладает гиполипидемическим действием, снижает уровень перекисной модификации липопротеидов, уменьшает вязкость липидного слоя клеточных мембран;
- блокирует синтез некоторых простагландинов, тромбоксана и лейкотриенов;
- оптимизирует энергосинтезирующие функции митохондрий в условиях гипоксии, улучшает синаптическую передачу;
- оптимизирует реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов.

Таким образом, Мексидол улучшает энергетический обмен клетки, активирует энергосинтезирующие функции

митохондрий, влияет на содержание биогенных аминов и улучшает синаптическую передачу. За счет наличия в его составе молекулы сукцината препарат оказывает влияние на работу дыхательной цепи, повышая ее эффективность; ингибирует свободнорадикальное окисление липидов мембран, связывая их перекисные радикалы; повышает активность антиоксидантных ферментов, ответственных за образование и расходование активных форм кислорода, в частности супероксиддисмутазы.

Антистрессорное действие Мексидола выражается в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных показателей, восстановлении циклов сон–бодрствование, а также нарушенных процессов обучения и памяти, снижении дистрофических, морфологических изменений, возникающих после стресса в различных структурах мозга.

Мексидол обладает геропротекторным действием; оказывает отчетливое корригирующее влияние на нарушенные при старении процессы обучения и памяти, улучшая процесс фиксации, сохранения и воспроизведения информации; способствует восстановлению эмоционального и вегетативного статуса; уменьшает проявления неврологического дефицита; снижает в мозге и крови уровни маркеров старения – липофусцина, малонового альдегида, холестерина. Механизм геропротективного действия Мексидола связан с его антиоксидантными свойствами, способностью ингибировать процессы перекисного окисления липидов, прямым мембранотропным эффектом, способностью восстанавливать ультраструктурные изменения гранулярной эндоплазматической сети и митохондрий, модулировать работу рецепторов [5]. Ноотропные свойства Мексидола выражаются в способности улучшать процессы обучения и памяти, противодействовать угасанию привитых навыков и рефлексов [6, 7].

Препарат модулирует рецепторные комплексы мембран мозга, в частности бензодиазепиновые, ГАМКергические, ацетилхолиновые рецепторы. Мексидол влияет на судорожную активность, оказывая влияние

как на первично-генерализованные судороги, вызванные прежде всего введением ГАМКергических веществ, так и на эпилептиформную активность мозга с хроническим эпилептогенным очагом [5].

Мексидол обладает антиатерогенным действием: снижает гиперлипидемию, препятствует активации перекисного окисления липидов, повышает активность антиоксидантной системы, тормозит локальные сосудистые механизмы атерогенеза, уменьшает риск развития патологических изменений в сосудистой стенке. Мексидол снижает содержание атерогенных липопротеидов и триглицеридов, повышает уровень липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови.

Кроме того, Мексидол подавляет агрегацию тромбоцитов и стабилизирует биологические мембраны, в частности, мембраны эритроцитов и тромбоцитов, ингибирует синтез тромбоксана А, лейкотриенов и усиливает синтез простаглицина.

Мексидол способен оказывать выраженное потенцирующее действие на эффекты нейрпсихотропных препаратов. Под его влиянием усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, снотворных, противосудорожных и анальгезирующих средств, что позволяет снизить их дозы и таким образом уменьшить побочные эффекты.

Клинические и экспериментальные исследования

Мексидол оказался высокоэффективным при острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии, атеросклеротических нарушениях функций мозга и при других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей [8]. Показано как профилактическое, так и лечебное действие Мексидола при данных заболеваниях [9]. Так, его курсовое применение в дозе 300–400 мг/сут парентерально у больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне АГ и атеросклероза оказывало выраженное положительное влияние, меньшая доза – 200 мг/сут, оказалась недостаточной, что свиде-

тельствует о дозозависимом действии Мексидола [10].

В клиническом исследовании, включившем пациентов с нарушением мозгового кровообращения, проведенном И.Н. Смирновой и соавт. (2006), установлена зависимость клинической эффективности препарата от исходного состояния процессов перекисного окисления липидов. Оказалось, что у больных (23 пациента), получавших лечение Мексидолом, имеется статистически значимая зависимость между степенью регресса неврологических симптомов в баллах и исходным уровнем гидроперекисей липидов ($r = 0,41$; $p = 0,019$), в то время как в группе сравнения (20 пациентов) аналогичной зависимости выявлено не было. Отмечена также выраженная тенденция к обратной корреляции между степенью клинического улучшения в результате лечения Мексидолом и эндогенной антиоксидантной активностью ($r = -0,35$; $p = 0,058$). Иными словами, чем выше у больных была исходная активность перекисного окисления липидов, тем отчетливее было клиническое улучшение после проведенного курса лечения Мексидолом, что указывает на патогенетическую роль окислительного стресса и необходимость коррекции этих нарушений при хронических цереброваскулярных заболеваниях [4].

В клиническом исследовании, проведенном М.А. Луцким и соавт. (2008), в основной группе пациентов с ишемическим инсультом (50 человек), которым в составе комплексной терапии назначался Мексидол, продемонстрировано уменьшение количества первичных продуктов свободнорадикального окисления — диеновых конъюгатов и кетодиенов, на 5-е и особенно 11-е сутки лечения [11]. Также в этой группе в указанные сроки наблюдалась тенденция к уменьшению уровня вторичного продукта свободнорадикального окисления — малонового диальдегида и конечного продукта — основания Шиффа, что свидетельствует об уменьшении интенсификации свободнорадикального окисления липидов и белков по сравнению с контрольной группой (30 пациентов), в которой указанной положительной динамики не отмечено. Также у пациентов с ишеми-

ческим инсультом, которым назначался Мексидол, отмечено значительное улучшение показателей физиологической активности эндогенной системы антиоксидантной защиты, ее ферментативного звена, а именно: витамина Е, восстановленного глутатиона, небелковых тиолов. Это подтверждает нивелирование функционального дисбаланса в ферментативном и ферментативном звеньях эндогенной системы антиоксидантной защиты. В контрольной группе пациентов, в комплексном лечении которых не применялся препарат Мексидол, этой позитивной тенденции не отмечено.

Опубликованы данные о применении препарата Мексидол при лечении пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения на фоне окклюзирующего стеноза магистральных артерий головы. В клиническом исследовании изучали динамику изменений неврологических симптомов и синдромов на фоне комплексной терапии с применением Мексидола. В 1-ю группу вошли 72 больных 48–78 лет (средний возраст — $63,40 \pm 8,14$ года, 41 женщина и 31 мужчина), получавших этот препарат дополнительно к основной терапии (в течение первой недели внутривенно по 200 мг/сут, затем по 500 мг/сут внутрь в течение 7 недель). Вторую группу составили 70 пациентов 48–80 лет (средний возраст — $62,0 \pm 10,44$ года, 43 женщины и 27 мужчин), получавших обычное лечение. В группе, получавшей Мексидол, выявлена ранняя нормализация координаторных функций с устранением астенического синдрома. Также у пациентов 1-й группы (преимущественные нарушения в вертебрально-базиллярном бассейне) отмечено выраженное и статистически достоверное увеличение индекса цереброваскулярной реактивности (с 58 % при поступлении до 74 % при повторной доплерографии; $p < 0,05$) [12].

Исследовано влияние Мексидола на реологические свойства крови у больных цереброваскулярными заболеваниями. Препарат проявлял модулирующий эффект в отношении антитромбогенных свойств эндотелия сосудистой стенки при нарушениях гемореологических параметров [9]. При изучении Мексидола у пациентов с острыми

нарушениями мозгового кровообращения максимальной клинический эффект выявлен при его применении в первые часы от момента развития нарушения мозгового кровообращения (инсульта). Мексидол способствовал восстановлению нарушенного после ишемии потребления кислорода и глюкозы мозгом, снижал в крови уровень молочной кислоты и соотношение лактат/пируват [13].

Показано, что Мексидол обладает выраженной способностью улучшать процессы обучения и память, оказывает отчетливое антиамнестическое действие, устраняя нарушения памяти, вызванные различными воздействиями [14].

На модели экспериментально вызванной интрацеребральной посттравматической гематомы (геморрагического инсульта) у крыс установлено, что Мексидол эффективен в дозе 100 мг/кг (курс — 7 дней). Препарат статистически достоверно уменьшал число неврологических нарушений (парезов, маневных движений), повышал выживаемость животных, улучшал процессы обучения и память, а также их двигательную активность [15]. Эти экспериментальные данные свидетельствуют о возможности расширения неврологических показаний к применению Мексидола на догоспитальном этапе.

Безопасность

Из наиболее часто упоминаемых побочных эффектов Мексидола производитель отмечает возможное появление тошноты и сухости во рту, сонливость (при использовании высоких доз). При применении препарата следует учитывать, что антиоксиданты, к числу которых он относится, способны при некоторых обстоятельствах, в условиях генетической гетерогенности антиоксидантных систем, проявлять прооксидантное действие [16].

Дозы и способы применения

Мексидол следует применять в соответствующих адекватных дозировках. Терапевтические эффекты препарата проявляются в диапазоне от 10 до 300 мг/кг. У лиц с ишемическим мозговым инсультом в остром периоде Мексидол необходимо вводить внутривенно капельно в дозе 600–1000 мг в

сутки в течение 14–15 дней с последующим внутримышечным введением в дозе 200 мг в течение 10–15 дней. Далее следует продолжить лечение Мексидолом в таблетированной форме по 0,125 мг 2–4 раза в день не менее 4–6 недель. Использование меньших доз Мексидола не позволяет гарантировать у больных ишемическим инсультом высокий терапевтический эффект.

Для лечения дисциркуляторной энцефалопатии (на фоне как атеросклероза сосудов головного мозга, так и АГ) в стадии декомпенсации Мексидол назначают по 400 мг (8 мл) внутривенно капельно на 100 мл изотонического физиологического раствора ежедневно в течение 10–15 дней или по 200 мг (4 мл) внутривенно струйно на 16,0 мл воды для инъекций или в изотоническом растворе натрия хлорида (16,0 мл) дважды в день в течение 10–15 дней. Далее по ступенчатой схеме препарат вводят ежедневно по 200 мг (4 мл) внутримышечно в течение 10 дней, а далее переходят на пероральный прием Мексидола по 0,125 г 3 раза в сутки

в течение 4–6 недель. У больных в состоянии субкомпенсации Мексидол применяется по 200 мг (4 мл) внутримышечно дважды в день в течение 10–15 дней. Далее можно продолжить лечение таблетированной формой по 0,125 г три раза в день курсом 4–6 недель.

Для курсовой профилактики дисциркуляторной энцефалопатии (фаза компенсации) Мексидол рекомендуется вводить по 100 мг (2 мл) внутривенно струйно на 10 мл физиологического раствора или по 200 мг (4 мл) внутримышечно курсом 10 дней. В последующем целесообразен прием таблетированной формы по 0,125 г 3 раза в сутки в течение 2–6 недель. Можно изначально использовать для курсовой профилактики таблетированную форму по 0,125 г трижды в день в течение не менее 4–6 недель.

При вертебрально-базилярной недостаточности вследствие остеохондроза шейного отдела позвоночника Мексидол применяется по аналогичной схеме.

Заключение

Несмотря на то что в настоящее время нейропротекторы и антиоксиданты, оценивавшиеся в многоцентровых международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, не включены в международные рекомендации по ведению пациентов с инсультом, это направление терапии может стать одним из наиболее приоритетных, т. к. раннее использование данных групп препаратов, в частности Мексидола, возможно уже на догоспитальном этапе – еще до выяснения характера нарушения мозгового кровообращения. В практике ведения пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу применение Мексидола может способствовать снижению доли тяжелых инсультов, уменьшению размеров инфаркта мозга, удлинению периода «терапевтического окна»; расширяет возможности тромболитической терапии и профилактики реперфузионного повреждения.





МЕКСИДОЛ®

Оригинальный российский антигипоксикант и антиоксидант прямого действия

Возрождая энергию жизни!



СТАНДАРТ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ИНСУЛЬТОМ

УТВЕРЖДЕН** В

СТАНДАРТ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ИНСУЛЬТОМ

ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ И ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ*

ПРИМЕНЕНИЕ МЕКСИДОЛА В НЕВРОЛОГИИ

- Острые нарушения мозгового кровообращения
- Хроническая церебральная ишемия
- Дисциркуляторная, дисметаболическая, посттравматическая, токсическая, смешанная энцефалопатии
- Вертебро-базилярная недостаточность
- Черепно-мозговая травма
- Вегето-сосудистая дистония, астении
- Лёгкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза
- Тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях
- Полиневропатии различного генеза

www.mexidol.ru

www.pharmasoft.ru

* Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 29 марта 2007г. №376-р под группировочным названием этилметилгидрокситридина сульфат.

** Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 1 августа 2007г. №513 под группировочным названием этилметилгидрокситридина сульфат.

Лечение препаратом врач осуществляет в соответствии с инструкцией по применению, утвержденной ФС Росздравнадзор.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко О.П., Яхно Н.Н. и соавт. Артериальная гипертония и церебральный инсульт. М. 2001.
2. Парфенов В.А. "Вторичная профилактика ишемического инсульта как нерешенная проблема" // Ремедиум. 2006. № 7.
3. Stampfer M, Ridker P. Risk Factor Criteria. *Circulation* 2004;109:IV3-IV5.
4. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашани М.М. соавт. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях // Атмосфера. Нервные болезни. 2006. № 1. С. 33-36.
5. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995.
6. Voronina TA. Present-day problems in experimental psychopharmacology of nootropic drugs. *Harwood*, 1992. vol. 2. P. 51-108.
7. Voronina TA. Nootropic drugs in Alzheimer disease treatment. *New Pharmacological Strategies. Alzheimer disease: therapeutic strategies*. Eds. Giacobini E, Becker R. *Birkhauser; Boston*, 1994. P. 265-269.
8. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты // Эксперим. клин. фармакол. 2001. Т. 64. № 3. С. 76-80.
9. Смирнов Л.Д. Антиоксиданты гетероароматического ряда. Структура, активность, медицинское применение / Сбор. тезисов 2-го Съезда Росс. науч. общ. фармакологов. М., 2003. С. 171.
10. Суслина З.А., Смирнова И.Н., Федорова Т.Н. и соавт. Оценка фармакологических эффектов антиоксиданта мексидола у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга / Сбор. тезисов 2-го Съезда Росс. науч. общ. фармакологов. М., 2003. С. 209.
11. Луцкий М.А., Назаренко Е.А., Разинкин К.А. Применение отечественного антиоксиданта – препарата Мексидол в комплексном лечении ишемического инсульта // Рус. мед. журнал. 2008. Т. 16. № 12.
12. Янишевский С.Н. Опыт применения препарата Мексидол в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных брахицефальных сосудов // Бюлл. эксперим. биол. мед. 2006. Приложение 1.
13. Погорельый В.Е., Арлыт А.В., Гаевый М.Д. и соавт. Противоишемические эффекты производных 3-ОП при цереброваскулярной патологии // Эксперим. клин. фармакол. 1999. № 5. С. 15-17.
14. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горейнова И.И. Механизм действия и обоснование применения препарата Мексидол в неврологии / Мат. научно-практич. конф. по неврологии. М., 2000. С. 18.
15. Крайнева В.А. Особенности и механизм нейропротекторного действия препарата Мексидол при геморрагическом инсульте в эксперименте // Бюлл. эксперим. биол. мед. 2006. Приложение 1.
16. Серединин С.Б. Проблема индивидуальной чувствительности в фармакологии / Труды 7 Росс. нац. конгресса «Человек и лекарство». М., 2000. С. 96-124.

Информация об авторе:

Ерофеева Светлана Борисовна — кандидат медицинских наук, клинический фармаколог Городской клинической больницы № 61 Москвы.
E-mail: erofsb@mail.ru