

## Применение мексидола при ишемии головного мозга

О.В. ЛЯНГ<sup>1\*</sup>, А.Г. КОЧЕТОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; <sup>2</sup>кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики Российского университета дружбы народов, Москва

### The use of mexidol in chronic cerebral ischemia

O.V. LYANG, A.G. KOCHETOV

Research Institute of Cerebral Pathology and Stroke, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Russian University of International Friendship, Moscow

**Ключевые слова:** мексидол, окислительный стресс, ишемический инсульт, хроническая ишемия головного мозга, лабораторные исследования.

**Key words:** mexidol, oxidative stress, ischemic stroke, chronic cerebral ischemia, laboratory examination.

Ишемические заболевания головного мозга составляют важную медицинскую и социальную проблему в связи с их значительной распространенностью и тяжелыми последствиями. Профилактика развития и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний является актуальной задачей неврологии. Комплекс сложных метаболических и гемодинамических перестроек, происходящих в мозге на определенной стадии недостаточности его кровоснабжения, обуславливает необходимость применения лекарственных препаратов, способных воздействовать на основные патогенетические звенья церебральной ишемии.

#### Патогенез окислительного стресса

Ишемия головного мозга, возникающая вследствие снижения мозгового кровотока, ограничивает поступление в нервную ткань кислорода и глюкозы, что приводит к разобщению процессов окисления и фосфорилирования, нарушениям функциональной активности внутриклеточных ферментативных систем и декомпенсации систем тканевого дыхания [6]. В условиях гипоксии компенсаторные, ФАД-зависимые пути окисления субстратов являются источниками утечки электронов, в результате чего дыхательная цепь становится местом образования крайне токсичных активных форм кислорода (АФК) [8].

АФК оказывают прямое окислительное действие на нуклеиновые кислоты и белки. Это особенно опасно в мозге, где нарушение целостности мембраны нейрона при активации перекисных процессов ведет к повышенному высвобождению эксайтотоксических медиаторов. Кроме того, отрицательное воздействие окислительного стресса на центральную нервную систему определяется интенсивностью окислительного метаболизма мозга, составляющего 2% от массы человека и утилизирующего до 50% всего по-

требляемого кислорода при значительно более низкой активности антиоксидантных систем, по сравнению с другими тканями [2, 3].

Супероксид-анион ( $O_2^-$ ) является основным продуктом метаболизма кислорода. Его концентрация в ткани регулируется супероксиддисмутазой (СОД), обладающей высокой способностью взаимодействовать с этим радикалом. Образующаяся в результате реакций перекись водорода распадается под действием гидропероксидаз: каталазы и глутатионпероксидазы (ГП). Супероксид-анион не обладает высокими реакционными способностями [6]. Основная его опасность для тканей заключается в том, что этот радикал становится источником других активных окислителей, в том числе пероксильного ( $HO_2^-$ ) и гидроксильного ( $OH^-$ ) радикалов, пероксида водорода ( $H_2O_2$ ) и гипохлорита ( $OCl^-$ ). Последние два соединения являются оксидантами нерадикальной природы, но их относительно высокая стабильность в сочетании с высоким окислительным потенциалом делают их высокотоксичными для нейронов мозга в условиях ишемии. Токсическое действие гидроксил-радикала обусловлено прежде всего необратимыми модификациями нуклеиновых кислот и белков, а также инициацией цепных реакций перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот, приводящего к нарушению целостности клеточных мембран [14].

Активные формы кислорода инициируют цепное перекисное окисление липидов (ПОЛ), составляющих значительную часть вещества головного мозга (около 50% сухого вещества). Еще один механизм ПОЛ связан с неполным окислением жирных кислот, поступающих в митохондрии с помощью карнитина и являющихся в нормоксических условиях, наряду с глюкозой, важными энергетическими субстратами. Наиболее интенсивно процессы ПОЛ протекают на стадии восстановления кро-

воснабжения мозга (реперфузии), особенно при позднем ее начале. Однако существует возможность образования свободных радикалов и на более ранних стадиях ишемического повреждения мозга — в период ишемии. Образующиеся в процессе ПОЛ гидроперекиси неустойчивы, их распад приводит к появлению разнообразных вторичных и конечных продуктов ПОЛ, представленных высокотоксичными соединениями (диеновые конъюгаты — ДК, шиффовы основания — ШО и др.), которые оказывают повреждающее действие на клеточные мембраны и оргanelлы [8, 11].

Реакции оксидантного стресса тесно сопряжены с глутамат-кальциевым каскадом, лежащим в основе феномена эксайтотоксичности нейронов («смерти от перевозбуждения»). Интермедиаты кислорода и продукты ПОЛ ингибируют глутаминсинтазу, способствуя накоплению глутамата в синаптической щели и избыточной активации глутаматных NMDA-рецепторов, что в свою очередь приводит к открытию Ca-каналов и накоплению  $Ca^{2+}$  в клетке. Повышение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  ведет к разобщению процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях, усилению катаболических процессов, деполяризации клеточной мембраны, а также обуславливает активацию синтазы оксида азота. Взаимодействие радикала оксида азота с супероксид-анионом приводит к образованию высокотоксичного соединения — пероксинитрита ( $ONOO^-$ ). Скорость реакции его образования в 3 раза превышает скорость протекания реакции СОД с супероксидом. При увеличении продукции NO в мозге его концентрация значительно превышает внутриклеточную концентрацию СОД, что ведет к повышению содержания супероксида и соответственно к увеличению образования пероксинитрита. Являясь сильным реагентом, пероксинитрит окисляет сульфгидрильные группы цитоплазматических белков, протеолипиды, ДНК [4].

Таким образом, каскад биохимических реакций, развивающийся в результате окислительного стресса у больных с ишемией головного мозга, приводит к метаболическим нарушениям и усилению повреждения. Те же процессы приводят к метаболическим нарушениям и повреждению других органов и систем при длительной системной гипоксии, являющейся результатом нарушения их центральной нервной регуляции при нарушении деятельности головного мозга. Окислительный стресс обуславливает необходимость предупреждения и коррекции метаболических нарушений фармакологическими средствами. Введение лекарственных средств, способных предотвращать избыточный синтез активных метаболитов кислорода, снижать чрезмерную интенсивность ПОЛ, а также способствовать повышению содержания или активности эндогенных антиоксидантов является патогенетически обоснованным для поддержания гомеостаза.

Одним из таких средств является отечественный антиоксидантный препарат мексидол, который обладает широким спектром фармакологических эффектов, в частности он ингибирует процессы ПОЛ, повышает активность антиоксидантных ферментов, за счет чего модулируется активность рецепторов и мембраносвязанных ферментов. Мексидол влияет на развитие феномена эксайтотоксичности [15].

Реакции окислительного стресса были воссозданы в модельных системах, созданных из гомогената мозга нелинейных белых крыс. Ингибирование ПОЛ мексидолом

определяли по уровню малонового диальдегида (МДА), также определяли влияние мексидола на активность СОД, ГП и iNO- и nNO-синтазы. Показано, что мексидол статистически значимо дозозависимо ингибирует глутаматиндуцируемую нейротоксичность за счет подавления ПОЛ, увеличивает активность СОД и глутатионпероксидазы (ГП) и снижает активность iNO-синтазы в диапазоне концентраций 0,01–0,1 мМ. В последующем эффективность применения мексидола у больных с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения была продемонстрирована во многих исследованиях.

#### Применение мексидола при хронической ишемии головного мозга

Изучению эффективности мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях посвящено значительное число работ. Так, проведено обследование 43 пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) и/или последствиями ишемического инсульта (ИИ), из которых 23 получали по 300 мг мексидола в виде инфузий в течение 10 дней, а 20 составили группу сравнения [12]. Оценивали выраженность субъективных проявлений заболевания, неврологического дефицита, степень активности свободнорадикальных процессов (концентрация первичных продуктов ПОЛ, устойчивость липопротеиновых структур к окислению, максимальная способность липидов к окислению) методом железоиндуцированной хемилюминесценции. Выраженность субъективных проявлений (головное головокружение, шум в ушах, нарушения сна, утомляемость, снижение памяти и настроения, эмоциональная лабильность) оценивали по 5-балльной шкале, где за 0 принимали отсутствие симптома, а за 5 — его максимальную выраженность. В группе больных, получавших мексидол, разница суммарного балла до и после лечения была достоверно выше, чем в группе сравнения и составила  $5,7 \pm 2,9$  и  $2,9 \pm 2,1$  балла соответственно ( $p=0,0045$ ). Эмоциональная лабильность снизилась у 92% пациентов, получавших мексидол, и у 23% больных группы сравнения ( $p<0,005$ ), депрессивные реакции и тревожность — у 90 и 24% соответственно ( $p<0,01$ ), утомляемость — у 96 и 50% ( $p<0,05$ ), ощущение шума в голове — у 87 и 24% ( $p<0,01$ ), также имелась тенденция к уменьшению выраженности головокружения. Оценка интенсивности свободнорадикальных процессов показала, что после терапии мексидолом у больных статистически значимо (на 12,7%) снизилась концентрация гидроперекисей липидов и статистически значимо повысилась резистентность липопротеиновых структур к окислению (на 44%), тогда как в группе сравнения не было выявлено отличий от исходного уровня по этим показателям. Также авторами была выявлена статистически значимая средней силы прямая корреляция между выраженностью регресса неврологических симптомов и исходным уровнем гидроперекисей липидов у больных, получавших мексидол.

В 2010 г. в Научном центре неврологии РАМН была изучена эффективность мексидола у 40 больных с ХИМ на фоне метаболического синдрома (у 32 человек был диагностирован сахарный диабет, у 8 — нарушение толерантности к глюкозе) [13]. На первом этапе пациенты получали внутривенные инфузии мексидола (500 мг в сутки) в течение 14 дней, на втором этапе — принимали мексидол перорально (125 мг 3 раза в день) в течение 3 мес. Эффективность терапии оценивалась по выраженности субъек-

тивных проявлений заболевания, показателям неврологического статуса и результатам лабораторных исследований (индекс инсулинорезистентности — ИР, концентрация в крови глюкозы, инсулина, С-реактивного пептида, общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности). После окончания курса лечения отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе с регрессом преимущественно вестибулярно-мозжечковых и астено-эмоциональных нарушений. Анализ динамики лабораторных данных показал, что у 20 больных наблюдалось улучшение гликемических показателей, а в целом по группе статистически значимо снизились значения ИР с  $3,43 \pm 2,1$  до  $2,27 \pm 0,96$  усл.ед. ( $p < 0,002$ ) и концентрация С-реактивного пептида — с  $4,03 \pm 2,52$  до  $2,7 \pm 1,09$  мкг/л ( $p < 0,003$ ). На липидограмме было выявлено статистически значимое снижение уровня липопротеидов низкой плотности — с  $3,05 \pm 3,84$  до  $2,77 \pm 0,67$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) и триглицеридов — с  $2,3 \pm 0,94$  до  $1,9 \pm 0,77$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), а также наблюдалась тенденция к снижению концентрации общего холестерина. Сходные данные были получены Ю.В. Абраменко в 2011 г. [1]. У пациентов с ДЭ на фоне приема мексидола снижалась интенсивность ПОЛ, оцененная по уровням МДА и СОД, и повышалась общая антиокислительная активность крови. Статистически значимо улучшались показатели церебральной гемодинамики, уменьшалась выраженность астенических и тревожных расстройств.

Мексидол также улучшает адаптационные возможности головного мозга на клеточном и митохондриальном уровнях к стрессорным влияниям, одним из которых является хроническая ишемия [2]. Адаптационные возможности оценивались по степени улучшения психоэмоционального состояния пациентов (госпитальная шкала тревоги и депрессии), функционального состояния головного мозга (простая зрительно-моторная реакция, количественная оценка когнитивного дефицита), вегетативного статуса (исследование вариабельности сердечного ритма), неспецифической устойчивости к гипоксии (пробы Штанге и Генчи), функционального и качественного состояния форменных элементов крови (лейкоцитарная формула, электрофоретическая подвижность эритроцитов), состояния эндогенной антиоксидантной защиты (система глутатиона эритроцитов). В группу, лечившуюся мексидолом, вошли 50 пациентов, в группу сравнения — 48, группу контроля составили 50 здоровых. Суточная доза препарата составляла 100 мг внутримышечно в течение 10 дней; кроме того, все больные получали базовую нейротропективную терапию. Включение мексидола в комплексную терапию статистически значимо улучшало психоэмоциональное состояние, функциональное состояние головного мозга, устойчивость к гипоксии к 21-му дню применения — разница степени отклонения от показателей группы контроля уменьшилась соответственно на 42, 83 и 12%. Анализ исходов заболевания показал, что через 1 год в группе больных, получавших мексидол, на 19% ( $p < 0,05$ ) снижалась частота прогрессирующего течения.

#### **Применение мексидола при острых нарушениях мозгового кровообращения**

Влияние мексидола на выраженность окислительного стресса изучалось и у больных с ИИ. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности примене-

ния мексидола в комплексной терапии больных с ИИ в остром периоде были опубликованы в 2006 г. [10]. При раннем (в первые 6 ч заболевания) назначении препарата наблюдалось статистически значимо более хорошее функциональное восстановление — на 21-е сутки; значения индекса Бартел составили 72,5 балла, тогда как в группе сравнения — 58 баллов. У больных, получавших мексидол, к 14-м суткам было выявлено статистически значимое увеличение активности СОД — на  $38,5$  ед/Нб и ГП — на  $2,9$  мкмоль/мин/Нб, тогда как в группе получавших плацебо прирост составил  $5,6$  ед/Нб и  $0,5$  мкмоль/мин/Нб соответственно. Полученные данные позволили авторам подтвердить антигипоксический и антиоксидантный эффекты мексидола в клинических условиях.

В исследовании [9] оценивалась эффективность мексидола у 50 больных с ИИ, контрольную группу составили 30 больных с ИИ, не получавших антиоксидантной терапии. Мексидол вводили внутривенно, в первые 5 дней суточная доза составляла 600 мг, на 6—8-е сутки — 200 мг, на 9—10-е сутки — 100 мг, общий курс лечения продолжался 10 дней. С целью оценки выраженности окислительного стресса исследовали показатели свободнорадикального окисления липидов и белков (МДА, ДК, битирозин, ШО), концентрации метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_2$  и  $\text{NO}_3$ ), активность эндогенной системы антиоксидантной защиты в крови (витамин Е, восстановленный глутатион — ВГ, ГП, небелковые тиолы). На 11-е сутки на фоне терапии мексидолом были отмечены достоверно меньшие концентрации ДК (в 1,5 раза), МДА (в 1,2 раза) и битирозина (в 1,2 раза), чем в группе сравнения. При терапии мексидолом наблюдались статистически значимо более низкие концентрации метаболитов оксида азота (в 1,6 раза), статистически значимая положительная динамика показателей эндогенной системы антиоксидантной защиты (концентрация витамина Е повышалась в 1,2 раза, ВГ — в 1,1 раза, небелковых тиолов — в 1,3 раза, ГП — в 1,5 раза) и более высокая степень функционального восстановления (с  $3,9 \pm 0,8$  до  $2,16 \pm 0,4$  балла по модифицированной шкале Рэнкина у больных, получавших мексидол, и с  $4,0 \pm 0,9$  до  $2,5 \pm 0,6$  балла у больных группы сравнения).

Сходные данные об антиоксидантном эффекте мексидола у больных с острым ИИ были получены в исследовании Г.И. Ижбульдиной [7]. Всего в него были включены 163 пациента, из них 59 в дополнение к базисной терапии получали внутривенные инфузии мексидола (500 мг) и церебролизат внутримышечно в течение 10 дней. Исходно и на 21-й день проводилось неврологическое обследование, осуществлялась оценка показателей липидного спектра и свободнорадикального окисления. У всех больных с инсультом средней тяжести отмечено статистически значимое снижение уровня триглицеридов и липопротеидов низкой плотности относительно исходных значений, но в группе, получавшей мексидол, оно было более выражено и составило 25,3 и 11,5% соответственно (9,6 и 6,4% в группе, получавшей базисную терапию). Оценка свободнорадикального окисления липидов, проведенная с помощью хемилюминесцентного метода, показала статистически значимо более высокие показатели хемилюминесценции у больных, получавших только базисную терапию. Так, на 21-й день показатели максимальной светимости и светосуммы у больных с базовой терапией составили соответственно  $2,64 \pm 0,15$  и  $12,1 \pm 0,62$  усл.ед. при среднетяжелом инсульте и  $3,97 \pm 0,94$  и  $20,8 \pm 2,26$  усл.ед.

при тяжелом инсульте, тогда как в группе больных, лечившихся мексидолом, при среднетяжелом инсульте значения максимальной светимости и светосуммы составили  $2,14 \pm 0,09$  и  $9,8 \pm 0,47$  усл.ед., при тяжелом —  $2,82 \pm 0,17$  и  $14,4 \pm 1,36$  усл.ед. Автор обращает внимание на то, что при применении мексидола не наблюдалось повторных ИИ в первые 30 дней, также больные отмечали снижение выраженности головных болей, шума в ушах, головокружения.

Ишемия головного мозга может являться не только первичным, но и вторичным повреждающим фактором, что наблюдается, например, при черепно-мозговой травме (ЧМТ). Биохимические каскады при тяжелой ЧМТ имеют универсальную природу и приводят к тем же последствиям, что и при ИИ — повреждению и гибели нейронов вследствие активации цитотоксического, свободнорадикального и кальциевого механизмов. Исследование влияния мексидола на интенсивность окислительного стресса и формирование осложнений у 114 больных с тяжелой ЧМТ выявило множественные положительные эффекты препарата [5]. Интенсивность ПОЛ оценивали по уровню ДК и ШО, активность антиоксидантной системы — по уровню ВГ и глутатионредуктазы в эритроцитах. У больных, лечившихся мексидолом в дозе 1200 мг в сутки в виде внутривенной инфузии, отмечались менее выраженные процессы ПОЛ — прирост ДК и ШО к 9-м суткам составил  $3,98$  нмоль/мг и  $2,33$  ед/мг, тогда как у пациентов, получавших базисную терапию, эти показатели были  $5,54$  нмоль/мл и  $2,4$  ед/мг. При применении базисной терапии активность антиоксидантной системы к 9-м суткам у больных изменялась лишь незначительно — прирост ВГ

составил  $0,07$  ммоль/л, активности глутатионредуктазы —  $0,48$  ммоль/л/ч, в то время как у пациентов, лечившихся мексидолом, изменения были более выраженными:  $0,14$  ммоль/л для ВГ и  $6,72$  ммоль/л/ч для активности глутатионредуктазы, что указывало на большую сохранность активности антиоксидантной системы. В группе больных, получавших мексидол, наблюдались более раннее (на  $1,3 \pm 0,5$  сутки) восстановление сознания и снижение относительного риска развития ДВС-синдрома, острой сердечной недостаточности и пневмонии (ОР составили  $2,41$ ,  $4,6$ ,  $5,7$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Таким образом, была подтверждена целесообразность применения мексидола для профилактики активации ПОЛ и его последствий и при вторичной ишемии головного мозга, которая имеет место при тяжелой ЧМТ.

### Заключение

Необходимость нейропротективной терапии при ишемических повреждениях головного мозга не вызывает сомнений. Патфизиологически обоснованным является применение препаратов, способных влиять на основные повреждающие механизмы ишемического каскада, — окислительный стресс, ПОЛ, глутаматную эксайтотоксичность и повышать устойчивость головного мозга к гипоксии. Мексидол, обладающий всеми перечисленными выше эффектами, подтвержденными во многих исследованиях клиническими и лабораторными методами, является важным элементом комплексной терапии как острых, так и хронических ишемических повреждений головного мозга.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Абраменко Ю.В.* Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. Журн неврол и психиат 2011; 111: 11: 35—41.
2. *Антипенко Е.А.* Адаптогенные эффекты мексидола при хронической ишемии головного мозга. Журн неврол и психиат 2012; 112: 3: 44—49.
3. *Болдырев А.А., Куклей М.Л.* Свободные радикалы в нормальном и ишемическом мозге. Нейрохимия 1996; 4: 271—278.
4. *Викторов И.В.* Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга. Вестник РАМН 2000; 4: 5—10.
5. *Говорова Н.В.* Окислительный стресс и его медикаментозная коррекция мексидолом при черепно-мозговой травме. Неотложная медицинская помощь 2013; 2: 36—40.
6. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 328.
7. *Ижбульдина Г.И.* Изменения системы гемостаза и свободнорадикального окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта на фоне нейропротективной терапии. Журн неврол и психиат 2012; 3: 31—37.
8. *Лукьянова Л.Д.* Современные проблемы гипоксии. Вестник РАМН 2000; 1: 3—12.
9. *Луцкий М.А.* Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. Журн неврол и психиат 2010; 110: 4: 57—59.
10. *Скворцова В.И. и др.* Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Журн неврол и психиат (Приложение Инсульт) 2006; 18: 33—38.
11. *Скворцова В.И. и др.* Оксидантный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте. Журн неврол и психиат 2007; 107: 1: 30—36.
12. *Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танащян М.М., Сулина З.А.* Клиническая и антиоксидантная активность мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Нервные болезни 2006; 1: 33—36.
13. *Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В.* Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. Журн неврол и психиат 2012; 112: 11: 21—26.
14. *Турнаев К.Т.* Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов. Биохимия 2002; 3: 339—352.
15. *Шулькин А.В.* Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. Журн неврол и психиат 2012; 2: 35—39.