

The Journal of Neuroscience

Журнал
НЕВРОЛОГІЇ

ім. Б.М. Маньковського



Том 5

№ 2' 2017

ISSN 2524-0412

Передплатний індекс - 68159

www.neurology.kiev.ua



Оценка возможностей фармакологической коррекции оксидантного стресса как фактора риска развития сосудистых коморбидных заболеваний

Л.А. Дзяк, Е.С. Цуркаленко

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Резюме. Утворення вільних радикалів є одним з універсальних механізмів життєдіяльності клітин, однак надмірне їх накопичення під впливом різних чинників (стрес, ішемія, травма, екзогенні та ендогенні інтоксикації, вплив техногенних забруднень навколишнього середовища та іонізуючого випромінювання) ініціює каскад метаболічних порушень, які відіграють провідну роль у розвитку судинних коморбидних захворювань. Комбінація основних фармакологічних ефектів зумовлює ефективність препарату Мексиприм у зменшенні вільнорадикального окислення і, як наслідок, у забезпеченні нейропротекції. Мета дослідження — оцінка ефективності застосування препарату Мексиприм у пацієнтів із судинними коморбидними захворюваннями. Матеріали та методи: проведено клініко-інструментальне обстеження 60 пацієнтів із коморбидними судинними захворюваннями. Результати та висновки: препарат Мексиприм приводить до зменшення вираженості кохлеовестибулярного, вестибулоцеребелярного, астеничного синдромів та емоційно-вольових розладів, нормалізує нейродинамічні параметри роботи мозку, збільшує мозковий кровотік у гіперперфузійних ділянках мозку, має високий профіль безпеки. На тлі застосування Мексиприму в пацієнтів відзначається нормалізація ендогенного антиоксидантного фону.

Ключові слова: оксидантний стрес, судинні коморбидні захворювання, Мексиприм.

В последние годы во всем мире наблюдается увеличение распространенности цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), существенно снижающих качество жизни и нередко приводящих к инвалидизации пациентов, нанося огромный экономический ущерб обществу. Общий термин «цереброваскулярные заболевания» объединяет группу заболеваний головного мозга, обусловленных патологией церебральных сосудов с нарушением мозгового кровообращения [5].

ЦВЗ являются одной из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации населения нашей страны. По данным официальной статистики МЗ Украины, в 2016 году зарегистрировано более 3 млн человек с различными цереброваскулярными заболеваниями, что составляет около 7% все-

го населения страны (распространенность около 8,5 тыс. на 100 тыс. населения) [2, 4]. Характерным является неуклонный рост количества пациентов с этой патологией. За последние 10 лет распространенность ЦВЗ увеличилась с 3776,3 на 100 тыс. населения в 2005 году до 6917,6 на 100 тыс. населения в 2016 году, то есть возросла в 1,6 раза [1].

У пациентов с хроническими формами ЦВЗ отмечается прогрессивное ухудшение когнитивных функций вплоть до развития деменции [13]. Однако наиболее грозной патологией, приводящей к быстрой и стойкой утрате трудоспособности, является мозговой инсульт. В экономически развитых странах смертность от инсульта занимает 2-3-е место в структуре общей смертности [3]. В соответствии с оценками ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется около 6 млн случаев мозго-

© Л.А. Дзяк, Е.С. Цуркаленко

вого инсульта, каждый четвертый из них — с летальным исходом [15]. В 2004 году ВОЗ объявила инсульт глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира. Согласно прогнозам, к 2020 г. заболеваемость инсультом возрастет на 25% (до 7,6 млн человек в год) [8, 10]. Главные причины, которые привели к такой ситуации, — глобальное старение населения планеты и увеличение распространенности в популяции факторов риска: артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, диабета, курения, злоупотребления алкоголем [8]. Согласно ВОЗ, установлено свыше 300 факторов риска, связанных с ЦВЗ. Характерной чертой на сегодняшний день стало существование «омоложение» АГ и атеросклероза. Манифестация заболеваний атеросклеротического генеза стала часто встречаться даже в 30-40-летнем возрасте. Не меньшее патогенетическое значение имеет характерное для значительных категорий населения состояние хронического психоэмоционального стресса, что в сочетании с нарушениями питания, гиподинамией и неблагоприятными экологическими факторами приводит к раннему развитию изменений, типичных для старения мозга (ослаблению биосинтеза белков в нейронах головного мозга, нарушению проницаемости клеточных мембран, дестабилизации нейромедиаторных систем и т. д.).

Появление сбоев в функционировании любого участка сосудистой системы, особенно морфологических изменений, приводящих к снижению кровотока, ведет к острым и хроническим нарушениям работы органов и систем. Целесообразность рассмотрения сосудистой системы как единого органа подтверждается наблюдаемой в клинической практике высокой частотой многоорганных сосудистых поражений. Так, сочетанное поражение брахиоцефальных и коронарных артерий возникает у 54-81% больных, брахиоцефальных и артерий нижних конечностей — у 38-54%, что объясняет частоту коморбидных состояний. Высокий процент коморбидности всегда требует от врача мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению.

В последние годы у больных с острыми и хроническими ишемическими нарушениями все большее внимание уделяется ме-

ханизмам гибели клеток по типу апоптоза/некроза, развивающегося в условиях возникшей гипоксии и энергодефицита. Нарушение кровоснабжения головного мозга инициирует каскад метаболических нарушений, среди которых ключевое место занимают процессы свободнорадикального окисления активными формами кислорода. Именно этим процессам отводится значительная роль в клеточном повреждении вещества мозга при его ишемии. При тяжелом течении ишемического поражения тканей в свободнорадикальные процессы вовлекаются белки, нуклеиновые кислоты, липиды и фосфолипиды, что ведет к активации разрушения клеточных мембран и повреждению тканей [7].

Образование свободных радикалов (СР) является одним из универсальных механизмов жизнедеятельности клеток и процессов, происходящих в межклеточном пространстве. СР составляют особый класс химических веществ, различных по своему атомарному составу, но характеризующихся наличием в молекуле непарного электрона. СР являются непременными спутниками кислорода и обладают высокой химической активностью. Процессы свободнорадикального окисления нужно рассматривать как необходимое метаболическое звено в окислительном фосфорилировании, биосинтезе простагландинов и нуклеиновых кислот, иммунных реакциях.

С другой стороны, свободнорадикальное окисление является универсальным патофизиологическим феноменом при многих патологических состояниях. Кислород для любой клетки, особенно для нейрона, является ведущим энергоакцептором в дыхательной митохондриальной цепи [16, 19]. Связываясь с атомом железа цитохромоксидазы, молекула кислорода подвергается четырехэлектронному восстановлению и превращается в воду. Но в условиях нарушения энергообразующих процессов при неполном восстановлении кислорода происходит образование высокорективных, а потому токсичных СР или продуктов, их генерирующих.

Относительная доступность и легкость образования СР в условиях неполного восстановления кислорода связана с уникальными свойствами его молекул. В химических соединениях атомы кислорода двухвалент-

ны. Простейшей иллюстрацией этого является всем известная формула молекулы воды. Однако в молекуле кислорода оба атома соединены только одинарной связью, а остающийся на каждом атоме кислорода один электрон свободен. Основной устойчивой формой кислорода является так называемый триплетный кислород, в молекуле которого оба непарных электрона параллельны, но их спины (валентности) направлены в одну сторону. При разнонаправленном расположении спинов электронов в молекуле образуется синглетный кислород, который по своим химическим свойствам является нестабильным и токсичным для биологических субстанций.

Образованию СР способствуют многие процессы, сопровождающие жизнедеятельность организма: стресс, ишемия, экзогенные и эндогенные интоксикации, влияние техногенных загрязнений окружающей среды и ионизирующего излучения.

В нормальных физиологических условиях содержание высокореакционных кислородных радикалов уравнивается наличием в организме эндогенной антиоксидантной системы, необходимой для контроля за продукцией активных форм кислорода и предотвращения свободнорадикальных реакций. В ее состав входят как ферменты, так и многочисленные низкомолекулярные антиоксиданты или соединения, препятствующие образованию свободных радикалов.

Нарушение баланса между продукцией СР и активностью систем антиоксидантной защиты в условиях нарушенного кровоснабжения головного мозга приводит к развитию окислительного стресса (ОС). Процесс возникновения ОС можно условно разделить на кислородную инициацию, образование свободных радикалов органического и неорганического происхождения, продукцию перекисей липидов [20]. Избыточная генерация активных форм кислорода и истощение эндогенного антиоксидантного потенциала в условиях окислительного стресса приводит к резкой интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и накоплению высокотоксичных продуктов свободнорадикального окисления, способных оказывать системное повреждающее воздействие не только на мембраны нейронов, но и на всю клетку в целом. В случае

невозможности нейтрализовать избыток СР происходит активация каскада реакций, вызывающих или хаотичную (по типу некроза при острой ишемии), или запрограммированную (апоптоз при легком и отсроченном повреждении, особенно в области ишемической пенумбры) смерть клетки [5, 6].

Патологическое действие СР связано прежде всего с их влиянием на структурное состояние и функции клеточных мембран, так как в их состав входит большое количество фосфолипидов. При появлении в мембране СР вероятность его взаимодействия с жирной кислотой нарастает по мере увеличения числа кратных связей. Поскольку ненасыщенные жирные кислоты обеспечивают мембранам большую подвижность, то их изменения в результате процессов перекисного окисления липидов приводят как к увеличению вязкости мембран, так и к частичной утрате барьерных функций. В настоящее время не вызывает сомнения факт изменения под действием СР функциональных свойств ряда ферментов, углеводов и белков, в том числе белков ДНК и РНК. Свободнорадикальная теория была высказана еще в 1955 г. Д. Харманом, и автор был выдвинут в качестве претендента на получение Нобелевской премии по медицине [6, 13].

Таким образом, исследования трансмембранных расстройств, преимущественно обусловленных значительным содержанием СР вследствие увеличения скорости ПОЛ, вполне целесообразны и имеют определенное практическое значение. Поиск и исследования препаратов, обеспечивающих антиоксидантные и антигипоксемические эффекты, приобретают высокую актуальность.

Головной мозг особо чувствителен к гиперпродукции СР и так называемому окислительному стрессу. Особенностью его метаболизма является интенсивный окислительный обмен: составляя всего 2% от общей массы тела, мозг утилизирует 20-25% получаемого организмом кислорода [17, 18]. Во многом эта чувствительность определяется также высоким содержанием в мембранах нервных клеток легко окисляемых липидов с полиненасыщенными жирными кислотами, наличием катализаторов свободнорадикальных реакций — ионов металлов с переменной валентностью (меди и железа), а также недостаточным уровнем эндогенных

низкомолекулярных антиоксидантов. Окислительный стресс, ведущий к гиперпродукции СР и деструкции мембран, связанной с активацией фосфолипазного гидролиза, играет в патогенетических механизмах ишемии мозга особо значимую роль. В этих случаях основным фактором, повреждающим митохондриальные, плазматические и микросомальные мембраны, является высокоактивный гидроксильный радикал ОН. Повышенная продукция СР, инициируемая при ишемии мозга арахидоновой кислотой, является одной из причин длительного спазма сосудов и срыва церебральной ауторегуляции, а также прогрессирования постишемического отека и набухания за счет дезинтеграции нейронов и повреждения мембранных насосов. В процессе ишемии вследствие энергодефицита снижается активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы. Одновременно уменьшается количество практически всех водо- и жирорастворимых антиоксидантов.

В последние годы окислительный стресс рассматривается также как один из наиболее значимых факторов патогенеза нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и другие типы деменций, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, эпилепсия и рассеянный склероз.

Наряду со свободнорадикальным окислением в процессе функционирования биологических объектов из групп радикалов вырабатываются вещества, обладающие антиоксидантным действием, которые называют стабильными радикалами. Такие радикалы не способны отрывать атомы водорода от большинства молекул, входящих в состав клетки, но могут совершать эту операцию с особыми молекулами, имеющими слабо связанные атомы водорода [9, 15]. Рассматриваемый класс химических соединений получил название антиоксидантов (АО), поскольку механизм их действия основан на торможении свободнорадикальных процессов в тканях. В отличие от нестабильных СР, оказывающих повреждающее действие на клетки, стабильные СР тормозят развитие деструктивных процессов.

Существующая в организме физиологическая антиоксидантная система представляет

собой совокупную иерархию защитных механизмов клеток, тканей, органов и систем, направленных на сохранение и поддержание в пределах нормы реакций организма, в том числе в условиях ишемии и стресса. Сохранение окислительно-антиоксидантного равновесия, являющегося важнейшим механизмом гомеостаза живых систем, реализуется как в жидкостных средах организма (кровь, лимфа, межклеточная и внутриклеточная жидкость), так и в структурных элементах клетки, прежде всего в мембранных структурах (плазматических, эндоплазматических и митохондриальных, клеточных мембранах) [3, 12]. К антиокислительным внутриклеточным ферментам относятся супероксиддисмутазы, осуществляющая инактивацию супероксидного радикала, и каталаза, разлагающая пероксид водорода.

Известные к настоящему времени биологические и химически синтезированные АО подразделяются на жирорастворимые и водорастворимые. Жирорастворимые АО локализуются там, где расположены субстраты-мишени атаки СР и пероксидов — наиболее уязвимые для процессов перекисного окисления биологические структуры. К числу таких структур относятся прежде всего биологические мембраны и липопротеины крови, а основными мишенями в них являются ненасыщенные жирные кислоты.

Следует отметить, что для того чтобы набрать физиологически необходимый минимум АО из продуктов растительного происхождения, удельный их вес при ежедневном питании должен существенно превосходить все остальные компоненты пищи. В рационе современного питания преобладают рафинированные и технологически обработанные продукты, лишенные ценных природных качеств. Принимая во внимание постоянно увеличивающуюся потребность в АО вследствие воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, становится понятной причина хронического дефицита АО у значительной части населения [19].

Таким образом, патогенетически обоснованным является введение в схему лечения ЦВЗ лекарственных препаратов, которые способны предотвращать избыточный синтез активных метаболитов кислорода, повышать содержание или активность эндогенных антиоксидантов, снижать чрез-

мерную интенсивность реакций перекисного окисления.

В настоящее время синтетические препараты со свойствами АО широко применяются в клинической, в том числе в неврологической практике.

В последние годы изучается действие янтарной кислоты, ее солей и эфиров, представляющих собой универсальные внутриклеточные метаболиты. Янтарная кислота, содержащаяся в органах и тканях, является продуктом 5-й реакции и субстратом 6-й реакции цикла трикарбоновых кислот. Окисление янтарной кислоты в 6-й реакции цикла Кребса осуществляется с помощью сукцинатдегидрогеназы. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает в крови концентрацию других интермедиатов данного цикла — лактата, пирувата и цитрата, продуцируемых на ранних стадиях гипоксии. Феномен быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой, сопровождающийся АТФ-зависимым восстановлением пула пиримидиновых динуклеотидов, получил название «монополизация дыхательной цепи», биологическое значение которого заключается в быстром ресинтезе АТФ. В нервной ткани функционирует так называемый аминокислотный шунт (цикл Робертса), в ходе которого янтарная кислота образуется из аминокислотной кислоты (ГАМК) через промежуточную стадию янтарного альдегида. В условиях стресса и гипоксии образование янтарной кислоты возможно также в реакции окислительного дезаминирования кетаглутаровой кислоты в печени. Антигипоксическое действие янтарной кислоты обусловлено ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, а также увеличением содержания в мозге ГАМК при функционировании шунта Робертса. Янтарная кислота в организме в целом нормализует содержание гистамина и серотонина и повышает микроциркуляцию в органах и тканях, прежде всего в тканях мозга, не оказывая влияния на артериальное давление и показатели работы сердца [10, 14]. Противоишемический эффект янтарной кислоты связан не только с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и с восстановлением активности ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной

цепи — цитохромоксидазы. В настоящее время продолжается изучение использования производных янтарной кислоты с целью уменьшения выраженности ишемических повреждений головного мозга.

В начале 80-х годов был синтезирован этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), способный проникать через гематоэнцефалический барьер. Среди препаратов ЭМГПС на фармацевтическом рынке Украины на сегодняшний день заслуживает внимания препарат Мексиприм («Стада Арцнаймиттель АГ», Германия), обладающий широким спектром фармакологических эффектов и мультифакторным механизмом действия.

Синергизм основных эффектов определяет тройной механизм действия препарата Мексиприм при гипоксических состояниях: 1) активация основных ферментов антиоксидантных систем: супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, каталазы — обуславливает повышение активности физиологической антиоксидантной системы в целом; 2) непосредственное связывание молекулой препарата Мексиприм свободных радикалов обеспечивает мембраностабилизирующий эффект и улучшение функционирования мембраносвязанных ферментов (кальций-независимая фосфодиэстераза, аденилатциклаза, ацетилхолинэстераза), ионных каналов и рецепторных комплексов, в том числе ГАМК-бензодиазепинового, ацетилхолинового, усиливая их способность связываться с лигандами, повышается активность нейромедиаторов и активация синаптических процессов; 3) активация окислительных процессов в цикле Кребса (увеличение активности сукцинатдегидрогеназы и поступление сукцината), обуславливающих увеличение продукции аденозинтрифосфата и снижение уровня лактата.

Входящий в состав препарата Мексиприм сукцинат в условиях гипоксии, поступая во внутриклеточное пространство, способен окисляться дыхательной цепью. Активация сукцинатоксидазного пути окисления в условиях гипоксии приводит к повышению резистентности клеток мозга и дефициту кислорода. Комбинация основных фармакологических эффектов обуславливает эффективность препарата Мексиприм в умень-

шении эксайтотоксичности и, как результат, обеспечении нейропротекции.

К дополнительным фармакологическим эффектам можно отнести следующие: повышение содержания в головном мозге дофамина, улучшение транспорта нейромедиаторов и синаптической передачи, клинически данные эффекты определяют анксиолитическое действие препарата Мексиприм, повышение работоспособности и когнитивных функций, увеличение резистентности организма к действию различных экстремальных факторов (стресс, физические нагрузки, снижение сна, различные интоксикации, в том числе при алкоголизме и наркоманиях).

Таким образом, Мексиприм обладает мембранопротекторным и антиоксидантным эффектами, что обеспечивается ингибированием свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран и модулированием синтеза простагландинов, повышением активности антиоксидантных ферментов организма, повышением содержания полярных фракций липидов и снижением соотношения холестерина/фосфолипиды, модулированием активности ферментов и рецепторных комплексов мембран клеток мозга и крови (эритроцитов и тромбоцитов), а также активацией энергосинтезирующих функций митохондрий. Мексиприм оказывает модулирующее влияние на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы — транспортеры нейромедиаторов, рецепторные комплексы, в том числе бензодиазепиновые, ГАМК и ацетилхолиновые, улучшает синаптическую передачу и, следовательно, взаимосвязь структур мозга. Данные терапевтические эффекты обеспечивают определенную сохранность клеточных и митохондриальных мембран, ингибируют синтез тромбоксана А и одновременно способствуют повышению синтеза простаглицлина, реализующего антиконстрикторные эффекты, что в целом обеспечивает его антиатерогенное воздействие. Гиполипидемические эффекты Мексиприма реализуются посредством уменьшения уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Благодаря описанному мультимодальному действию Мексиприм обеспечивает нормализацию функции головного мозга на нейрональном, сосудистом и метаболическом уровнях.

Мексиприм оказывает церебропротекторный, ноотропный, противогипоксический, вегетотропный эффекты, ингибирует агрегацию тромбоцитов, за счет чего улучшает мозговое кровообращение. Именно этим мультифакторным механизмом действия обусловлены разнообразные клинические эффекты Мексидола и широкий спектр показаний к применению препарата.

Фармакологические свойства Мексиприма позволяют использовать его в качестве монотерапии, а также в комплексном лечении различных клинических форм ЦВЗ. Препарат хорошо сочетается с другими лекарственными средствами, положительно влияет на обменные процессы в нейрональных и глиальных клетках, кровоснабжение головного мозга. В связи с этим целью нашего исследования явилась оценка влияния препарата Мексиприм на неврологический статус, психоэмоциональное состояние, когнитивные функции, качество жизни, уровень антиоксидантных ферментов и биоэлектрическую активность мозга у пациентов с ЦВЗ, а также изучение профиля его безопасности.

Материалы и методы

Обследовано 60 пациентов с сосудистыми коморбидными состояниями. В исследование были включены пациенты от 45 до 75 лет (средний возраст — $62,35 \pm 5,15$ года), из них 37 женщин и 23 мужчины), страдающие хронической недостаточностью мозгового кровообращения или имеющие последствия острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу с легкой или умеренно выраженной неврологической симптоматикой на фоне метаболического синдрома с нарушениями углеводного обмена. У 15 (25%) больных в анамнезе был перенесенный ишемический инсульт. Из основных сосудистых заболеваний: у 42 (70%) пациентов была артериальная гипертензия, у 52 (87%) пациентов — атеросклеротический стенозирующий процесс магистральных артерий головы или интракраниальных артерий, у 24 (40%) — сахарный диабет, у 32 (53%) пациентов — метаболический синдром, у 26 (43%) — ишемическая болезнь сердца.

В исследование не включались пациенты с грубыми двигательными и речевыми на-

рушениями, которые могли затруднить проведение нейропсихологического и электрофизиологического исследований, пациенты с баллом по шкале MMSE менее 27, а также пациенты с нестабильной соматической патологией.

Курс лечения был двухэтапным: I этап — внутривенные инфузии Мексиприма в течение 14 дней; II этап — месячный курс перорального приема Мексиприма. Пациенты получали Мексиприм в суточной дозировке 500 мг/сут (утром по 10,0 мл 5% раствора на 250,0 мл физиологического раствора) внутривенно капельно в течение 14 дней. Затем пациенты получали поддерживающую терапию в виде перорального приема препарата в дозировке 125 мг 3 раза в день. При необходимости больные получали базовую гипотензивную и кардиальную терапию, антидиалектические, антиагрегантные и антикоагулянтные препараты. На протяжении всего курса лечения пациентам не назначались вазоактивные, ноотропные, психотропные препараты.

Все пациенты случайным образом были рандомизированы в две группы: основную (n=30) и контрольную (n=30). Пациенты основной группы в дополнение к базисной терапии получали Мексиприм по схеме. Пациенты контрольной группы получали только базисную терапию. Базисная терапия назначалась согласно клиническим протоколам диагностики и лечения больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения.

В период включения в исследование обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, уровню артериального давления, частоте сердечных сокращений, данным лабораторных обследований (параметры клинического и биохимического анализ крови, клинического анализа мочи), уровню образования, что свидетельствует об их репрезентативности.

Общая эффективность лечения оценивалась по выраженности основных субъективных проявлений заболевания (головной боли, головокружения, шума в голове, нарушений сна, утомляемости, снижения памяти и настроения, эмоциональной лабильности), а также показателей неврологического статуса (пирамидных, экстрапирамидных, вестибуломозжечковых, чувствительных

и псевдобульбарных расстройств) с помощью балльной рейтинговой шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома (0 — симптом отсутствует, 1 — легкие проявления, 2 — умеренные проявления, 3 — значительные проявления, 4 — грубые проявления). Общая эффективность лечения оценивалась исследователем и пациентом по шкале общего клинического впечатления врача (CGI-S, CGI-C) и пациента (PGI-S, PGI-C) (-3 — значительное ухудшение, -2 — умеренное ухудшение, -1 — минимальное ухудшение, 0 — без изменений, +1 — минимальное улучшение, +2 — умеренное улучшение, +3 — значительное улучшение). Также оценивались изменения психоэмоционального состояния пациентов по шкалам депрессии и астенизации (шкала депрессии Бека, тест Спилбергера, шкала астенического состояния (ШАС); для оценки показателей качества жизни в динамике использовалась шкала SF-36).

Для оценки влияния препарата на когнитивные функции проводили психометрические тесты («Заучивание 10 слов» (по А.Р. Лурия), «Поиск чисел по таблицам Шульте»), регистрировали когнитивные вызванные потенциалы P300 в динамике.

Метаболические эффекты лечения оценивали по изменению уровня антиоксидантных ферментов — каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Активность каталазы в сыворотке крови определяли спектрофотометрически по методу М.А. Королюк. Определение активности СОД проводили по методике Чевари с нитросиним тетразолием. Для оценки мозговой перфузии проводилась компьютерно-томографическая перфузиография в динамике.

Переносимость препарата оценивалась на основании динамики субъективных жалоб пациента; объективных данных, полученных исследователем в ходе проведения исследования; лабораторных показателей.

Оценка всех показателей проводилась до начала лечения, на 14-й и 44-й дни лечения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Вероятность разницы между группами пациентов и в динамике по ряду показателей определяли на основании t критерия Стьюдента. Результаты анализа считались статистически значимыми при зна-

чении $p < 0,05$ и высокодостоверными — при $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

У исследуемых пациентов превалировала негрубая вестибулярно-мозжечковая симптоматика — в 85% случаев, пирамидная симптоматика (в виде оживления и асимметрии сухожильных рефлексов, появления односторонних пирамидных знаков, легких парезов конечностей) отмечалась у 45% пациентов, нарушение чувствительности — у 20% пациентов; вегетативные симптомы (тремор рук, гипергидроз ладоней и стоп, вазомоторные реакции, эмоциональная лабильность) — в 55% случаев.

После проведения курса лечения в исследуемой группе у 24 (80%) пациентов было отмечено уменьшение выраженности субъективных жалоб и улучшение объективных показателей. В контрольной группе аналогичный показатель составил 40% ($p < 0,05$). Терапевтический эффект был выше у пациентов, у которых преобладали атеросклеротические повреждения и метаболический синдром по сравнению с той же степенью тяжести заболевания, обусловленного артериальной гипертензией, особенно при кризовом течении. Оценка динамики субъективных симптомов заболевания (по шкале PGI-S — PGI-C) показала наличие положительных изменений у 90% пациентов основной группы и у 50% пациентов контрольной.

Наиболее выраженный эффект Мексиприма был выявлен при вестибуломозжечковом и астеническом синдромах, вегетативных нарушениях, а также при расстройствах в эмоционально-волевой сфере (рис. 1).

До начала лечения мнестические расстройства отмечали у всех пациентов. Объем непосредственного воспроизведения вербального материала у больных, принимавших препарат Мексиприм, составил $4,3 \pm 1,2$ слова. Продуктивность запоминания вербального материала была снижена по сравнению с нормой. Фиксировался типичный «платообразный» тип кривой заучивания, характерный для больных с сосудистой патологией головного мозга. Также были достоверно снижены объемы отсроченного воспроизведения, что свидетельствует о расстройствах долговременной памяти.

В ходе терапии Мексипримом отмечены отчетливые положительные изменения показателей вербальной памяти по методике «Запоминание 10 слов» (рис. 2).

По данным методики «Поиск чисел по таблицам Шульте» до начала лечения у обследованных больных оперативная память была в пределах $42,1 \pm 3,2$ с. После окончания курсового лечения Мексипримом результаты тестирования по таблицам Шульте показали достоверное ($p < 0,01$) уменьшение времени отыскивания чисел (с $42,1 \pm 3,2$ до $31,7 \pm 3,8$ с).

Достоверно улучшались объемы непосредственного запоминания (до лечения — $4,4 \pm 1,1$; после лечения — $5,4 \pm 0,9$), объемы

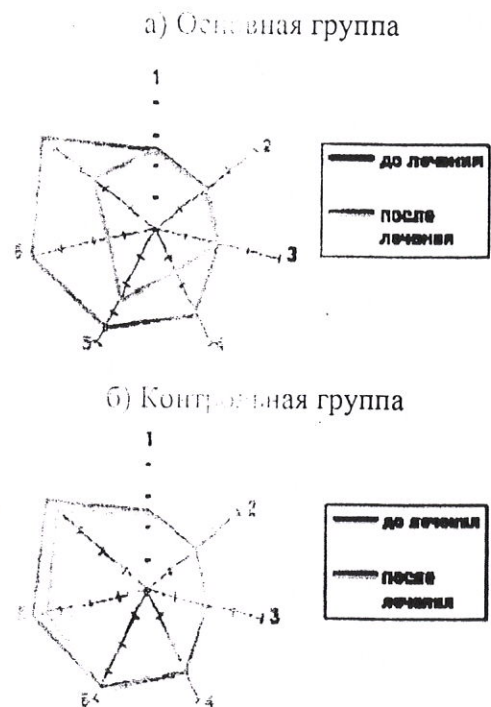


Рисунок 1. Динамика неврологической симптоматики у пациентов основной (а) и контрольной (б) групп

Примечание. 1 — пирамидный синдром, 2 — экстрапирамидный синдром, 3 — нарушение чувствительности, 4 — вестибулярно-мозжечковый синдром, 5 — вегетативные симптомы, 6 — астенический синдром, 7 — эмоционально-волевые нарушения

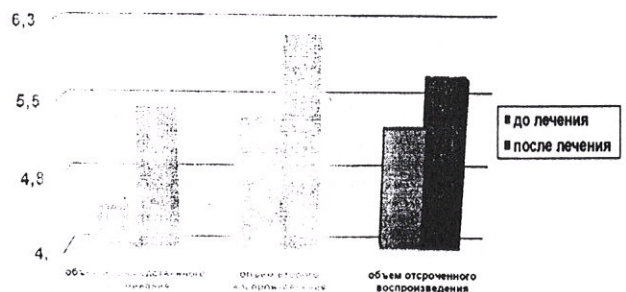


Рисунок 2. Динамика показателей вербальной памяти на фоне терапии препаратом Мексиприм

второго воспроизведения (до — $5,3 \pm 1,4$; после — $6,1 \pm 0,8$), объемы отсроченного воспроизведения (до — $5,2 \pm 1,1$; после — $5,7 \pm 1,4$).

Таким образом, проведенный анализ показателей результатов нейропсихологического исследования до и после приема препарата Мексиприм выявил улучшение нейродинамических показателей, которые характеризуются увеличением темпа психической деятельности, повышением работоспособности и продуктивности деятельности (в 43% случаев); улучшение выполнения счетных операций, которое проявляется уменьшением времени, затраченного на выполнение задания (в 30% случаев); уменьшение количества ошибок при выполнении задания, что позволяет говорить о повышении концентрации и удержания внимания (в 27% случаев); увеличение объема слухоречевой памяти, увеличение объема первичного восприятия, значительное сокращение «лишних» слов, повышение продуктивности мнестической деятельности, устойчивости внимания (в 53% случаев); при исследовании долговременной памяти наблюдалось повышение устойчивости следов в условиях интерференции, что сделало доступным большее воспроизведение слов при отсроченном воспроизведении (в 70% случаев).

Степень выраженности вестибулярно-мозжечковых, эмоционально-волевых, вегетативных и астенических нарушений уменьшалась параллельно с положительной динамикой качества жизни пациентов. Динамика балльной оценки по шкале депрессии Бека и по шкале SF-36 (физический и психологический компоненты здоровья) в группах свидетельствует о достоверно более выраженных положительных изменениях как на 14-й, так и на 44-й день лечения в группе пациентов, получавших Мексиприм, по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$) (табл. 1).

Нейрофизиологическим подтверждением положительного влияния Мексиприма на когнитивные функции явилось укорочение латентного периода основного комплекса когнитивных вызванных потенциалов P300. В ос-

новной группе до лечения Мексипримом пик P300 не выделялся у 8 больных, а после курса у всех исследованных больных отмечалось четкое выделение пиков. Среднее значение латентности P300 на фоне лечения Мексипримом уменьшилось (до лечения — $312,2 \pm 32,3$ мс, после лечения — $344,3 \pm 28,9$ мс), а амплитуда увеличилась (до лечения — $6,3 \pm 1,9$ мкВ, после лечения — $8,87 \pm 2,8$ мкВ). В контрольной группе достоверных изменений латентности и амплитуды P300 выявлено не было ($p > 0,5$).

В картине ЭЭГ у больных до приема Мексиприма отмечались легкие (у 5 больных — 25%) либо умеренные (у 15 пациентов — 75%) диффузные изменения биоэлектрической активности мозга в виде дезорганизации, замедления α -ритма, снижения общего амплитудного уровня ЭЭГ, пароксизмальные знаки — у 3 больных. Проведенный курс лечения Мексипримом не выявил влияния на электрическую активность мозга, и в целом картина ЭЭГ после всего курса лечения (внутривенного и перорального) существенно не изменилась (не выявлено достоверных отличий показателей ЭЭГ между группами ($p > 0,5$)). Выявленное отсутствие стимулирующего эффекта на биоэлектрическую активность мозга позволяет рекомендовать применение Мексиприма для коррекции имеющихся когнитивных расстройств, в том числе и у пациентов, имеющих пароксизмальную активность на ЭЭГ.

Таким образом, наряду с улучшением общей клинической симптоматики Мексиприм, ускоряя нейродинамические параметры работы мозга и улучшая концентрацию внимания, оказывает положительное влияние на мнестическую функцию, увеличивая объем кратковременной и долговременной

Таблица 1 Динамика степени выраженности, эмоциональных расстройств и качества жизни у пациентов основной и контрольной групп в ходе исследования (ДИ=95%)

Показатель	Исходное состояние		14-й день лечения		44-й день лечения	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Шкала депрессии Бека	$32,5 \pm 4,1$	$31,9 \pm 3,3$	$15,4 \pm 1,4$	$20,5 \pm 2,1$	$5,6 \pm 1,1$	$11,5 \pm 0,9$
SF-36 физический компонент здоровья	$34,4 \pm 2,1$	$34,8 \pm 1,7$	$59,4 \pm 3,1$	$42,4 \pm 3,3$	$75,77 \pm 4,9$	$57,1 \pm 2,1$
SF-36 психологический компонент здоровья	$41,2 \pm 2,0$	$40,1 \pm 1,7$	$52,8 \pm 2,1$	$47,4 \pm 2,6$	$69,5 \pm 3,3$	$59,4 \pm 1,8$

Таблиця 2 Динаміка содержания антиоксидантных ферментов у пациентов с коморбидными сосудистыми заболеваниями

Показатель	Исходное состояние		14-й день лечения		44-й день лечения	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Каталаза, мкмоль/мин·мг белка	3,54±0,07	3,52±0,09	4,15±0,11	3,78±0,09	4,85±0,05	3,99±0,07
СОД, мкмоль/мин·мг белка	2,43±0,09	2,44±0,04	3,06±0,01	2,58±0,15	3,49±0,07	2,74±0,06

памяти, что в целом способствует повышению работоспособности.

Кроме того, с помощью компьютерно-томографической перфузиографии установлено положительное влияние Мексиприма на перфузию головного мозга в виде увеличения мозгового кровотока в гипоперфузионных областях мозга, а также повышения относительной корковой перфузии в зоне, прилегающей к ишемическому очагу, у пациентов с последствиями ишемических инсультов.

На фоне применения Мексиприма у пациентов основной группы отмечалась нормализация эндогенного антиоксидантного фона (табл. 2). У пациентов контрольной группы изменения уровня каталазы и СОД были статистически недостоверными.

Выявлена корреляционная зависимость между степенью исходного нарушения ПОЛ и клинической эффективностью препарата ($r=0,61$).

При рассмотрении таких основных параметров гомеостаза, как артериальное давление, частота пульса, ЭКГ, можно отметить, что частота нежелательных реакций была сопоставима в обеих группах. Применение Мексиприма в 95% случаев не вызвало побочных реакций кардиального характера (аритмии, тахикардии), была отмечена стабилизация исходно повышенных цифр артериального давления (в том числе и с учетом проводимой гипотензивной терапии) по сравнению с контрольной группой ($t=0,05$). Только в одном случае на фоне лечения Мексипримом было зарегистрировано появление экстрасистолии, разрешившейся в течение суток без дополнительного лечения.

Выводы

Применение Мексиприма приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто

встречающихся клинических проявлений данной патологии — кохлеовестибулярного, вестибуломозжечкового, астенического синдромов, мнестических нарушений и эмоционально-волевых расстройств; улучшению церебральной перфузии по данным КТ-перфузиографии и нормализации эндогенного антиоксидантного фона. Применение

Мексиприма не влияет на основные параметры сердечной деятельности (артериальное давление и частота пульса) и не мешает достижению оптимального гипотензивного эффекта на фоне адекватно подобранной гипотензивной терапии. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата Мексиприм при острых и хронических формах нарушений мозгового кровообращения и позволяют включить этот препарат в арсенал медикаментозных средств, используемых в терапии указанной цереброваскулярной патологии.

Список использованной литературы

1. Болдырев А.А. Современные проблемы нейрохимии. — М.: ИКАР, 2010. — 547 с.
2. Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия // *Therapia*. — 2008. — № 2. — С. 53-56.
3. Виничук С.М., Мохнач В.А., Крылова В.Ю. и др. Клинико-гемодинамические эффекты и антиоксидантная активность препарата милдронат в остром периоде ишемического инсульта // *Мед. перспект.* — 2006. — Т. XI, № 2. — С. 85-91.
4. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте // *Рос. кардиол. журн.* — 2009. — № 4. — С. 54-61.
5. Міщенко Т.С., Здесенко І.В., Коленко О.І. та ін. Епідеміологія мозкового інсульту в Україні // *Укр. вісн. психоневрол.* — 2005. — Т. 13, вип. 1. — С. 23-28.
6. Орлов С.В., Домашенко М.А., Танащян М.М. Особенности лечения больных с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома // *Атмосфера. Нервные болезни*. — 2008. — № 4. — С. 2-5.
7. Смирнова И.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: нарушения перекисного окисления липидов и возможности их фармакологической коррекции. Автореф. дис. ... к. м. н. — М., 2003.
8. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2012. — № 11. — С. 21-26.
9. Barja G. Free radicals and aging // *Trends Neurosci.* — 2004. — Vol. 27. — P. 595-600.