

Церебральная ишемия и ее коррекция антиоксидантами

В.Н. Евсеев, С.А. Румянцева, Е.В. Силина, О.П. Сохова, С.П. Свищева

РГМУ

Патоморфологическими основами церебральной ишемии являются многообразные патогенетические факторы, приводящие к формированию ишемических очагов в структурах мозга. Тяжесть поражений мозга определяется как размерами и локализацией зон ишемии, так и вторичными постишемическими расстройствами, прежде всего прогрессирующим отеком мозга.

Патогенез поражения церебральных структур при сосудистых ишемических поражениях всегда однотипен, несмотря на фоновое многообразие причин, их вызывающих. Синдром ишемии у больных с хронической ишемией мозга, острым инсультом, другими формами цереброваскулярной болезни всегда определяет тяжесть функционально-морфологического поражения мозга. Главным патобиохимическим компонентом синдрома клеточной, тканевой и органной ишемии становится энергодефицит.

Сохранение энергетического гомеостаза мозга, в том числе при ишемических церебральных расстройствах, происходит при участии ряда саморегулирующих систем, поддерживающих баланс между энергозатратными и энергопродуцирующими процессами. В условиях нарушения энергообразующих процессов, лежащих в основе ишемического церебрального инсульта, именно дисбаланс энергетического метаболизма может негативно сказаться на клетке и даже привести к ее гибели. Синтез энергии АТФ в гликолитических циклах является главной задачей энергетического конвейера клетки, который работает как в цитоплазме, где идет анаэробное разложение глюкозы, так и в митохондриях, где функционирует цикл Кребса. На каждом из этапов этого цикла за счет реакций разложения, трансформации или декарбоксилации субстратов окисления идет синтез нескольких молекул АТФ. Суммирование молекул или квантов энергии реализуется синтезом 38 молекул АТФ.

Одним из важнейших этапов цикла является окисление янтарной кислоты, являющейся метаболитом пятой и субстратом шестой реакции цикла Кребса. Активация окисления янтарной кислоты и ее соли – сукцината – приводит к активизации синтеза АТФ. Особенно значим ресинтез янтарной кислоты для ишемизированной ткани, так как он способен предотвратить развитие тяжелых последствий энергодефицита как для клетки и ткани, так и для всего организма. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает в крови концентрацию других продуктов данного цикла – лактата, пирувата и цитрата, – быстро накапливающихся на ранних стадиях гипоксии. Феномен быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой, сопровождающийся АТФ-зависимым восстановлением пула пиримидиновых динуклеотидов, осуществляет «монополилизацию дыхательной цепи», биологическое значение которой заключается в быстром ресинтезе АТФ. Особенно велика роль янтарной кислоты в адекватном функционировании нервной ткани. В нервной ткани функционирует

γ-аминобутиратный шунт (цикл Робертса), в ходе которого из γ-аминомасляной кислоты через промежуточную стадию янтарного альдегида образуется янтарная кислота, являющаяся активным стимулятором синтеза АТФ. В условиях окислительного стресса образование янтарной кислоты возможно также в реакции окислительного деаминации α-кетоглутаровой кислоты в печени. Антиоксидантное действие янтарной кислоты обусловлено также ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, нормализацией содержания гистамина и серотонина и повышением микроциркуляции в органах и тканях. Противоишемический эффект янтарной кислоты связан не только с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и с восстановлением активности ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи – цитохромоксидазы.

Одним из наиболее эффективных и широко используемых фармакологических энергокорректоров в клинической практике лечения энергодефицита является **Мексидол®** (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), содержащий янтарную кислоту. По химической структуре мексидол является солью янтарной кислоты (сукцинатом) и относится к группе синтетических антиоксидантов. Как и все производные 3-оксипиридина, он, с одной стороны, относится к классу шестичленных азотистых гетероциклов, а с другой, к простейшим гетероциклическим аналогам ароматических фенолов, об антиоксидантных свойствах которых есть много публикаций в медицинской литературе. В связи с этим препарат проявляет антиоксидантные и антирадикальные свойства, обладая широким спектром воздействия на различные механизмы регуляции метаболической активности клеток. Препарат не имеет аналогов в России и за рубежом. **Мексидол® является антиоксидантом, ингибитором свободных радикалов и мембранопротектором.** Он уменьшает активацию перекисного окисления липидов, повышает активность физиологической антиоксидантной системы в целом. Мексидол® является также антигипоксантом прямого энергизирующего действия, так как, активируя энергосинтезирующие функции митохондрий, он улучшает энергетический объем в клетке, обладает гиполипидемическим действием, уменьшая уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Мексидол® обладает выраженным мембраностабилизирующим действием, 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. Мексидол® оказывает церебропротекторное, противогипоксическое, транквилизирующее, антистрессорное, ноотропное и вегетотропное действие.

Мексидол® не имеет инфузионных форм и в острой ситуации должен использоваться совместно с носителем

(например, с растворами глюкозы, Рингера, физиологическим), а при терапии подострых и хронических форм патологии вводится внутривенно или внутримышечно.

После окончания курса внутривенных или внутримышечных инъекций показано продолжение терапии таблетированными формами Мексидола® в суточной дозе по 1–2 табл. (доза препарата в таблетированной форме Мексидола® составляет 125 мг) 2–3 раза/сут.

Механизмы действия Мексидола® разнообразны, так как препарат

- активирует сукцинатаксидазное окисление, стимулируя синтез энергии в цикле окислительного фосфорилирования,
- блокирует образование гидроперекисей в клеточных мембранах,
- увеличивает содержание полярных фракций липидов (фосфатидилсерина и фосфатидилинозита) в мембранах, что поддерживает структуры нейрональных мембран при ишемии, снижает соотношение холестерина/фосфолипиды [Бурлакова Е.В. с соавт., 1984].

Терапевтический эффект Мексидола® в максимальной степени проявляется у больных с исходно повышенным содержанием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Эффективен препарат и при истощении систем антиоксидантной защиты, которые он может стимулировать [Смирнова И.Н. и соавт., 2006]. Это свойство препарата является особенно важным для понимания **высокой клинической эффективности Мексидола® у больных с полушарным ишемическим инсультом**: именно у них к концу первых суток от начала заболевания часто выявляется гипероксия, возникающая вследствие гипервентиляционного синдрома. При этом у пациентов существенно снижаются концентрации компонентов антиоксидантных систем [Скворцова В.И., соавт., 2006]. Совокупность мембранотропного (антиоксидантного) и противогипоксического действия Мексидола® позволяет назначать его в комплексной терапии острых состояний, возникающих при самых разных клинических ситуациях, таких, как нарушения мозгового кровообращения ишемического и геморрагического характера, гнойно-воспалительные процессы брюшной полости (в том числе, острый деструктивный панкреатит, перитонит и т.д.), острая фаза алкогольного абстинентного синдрома, токсикогенная фаза при экзогенных интоксикациях центральнодействующими средствами, вызывающими амнезию, ЧМТ (ушиб и сотрясение головного мозга). При всех перечисленных состояниях происходит развитие оксидантного стресса, что является основанием к назначению Мексидола® в качестве блокатора активных форм кислорода.

За период с 2000 по 2010 г. под нашим наблюдением находилось 293 пациента с ишемическим церебральным инсультом, которым в ходе исследования проводился комплексный клиничко-лабораторно-энцефалографический мониторинг клинических проявлений заболевания, некоторых маркеров оксидативного стресса и параметров электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Оксидативный стресс анализировали по показателям интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов (базальной) (ПИХЛб) и показателям интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов (стимулированной зимоаном) (ПИХЛс); коэффициенту активности – $KA = \text{ПИХЛс} / \text{ПИХЛб}$; спонтанной хемилюминесценции

(СпХЛ); антиперекисной активности вторичной плазмы (АПА) и малонового диальдегиду (МДА). В ходе исследования выявлен высокий уровень корреляции (69,7%, $p=0,019$) таких изменений параметров оксидативного стресса, как снижение уровня ПИХЛб $<5,79$ и ПИХЛс $<42,6$, повышение уровня КА $>215,94$, Инд/Сп $>9,38$ и МДА $>7,58$ с исходом инсульта, что позволяет использовать данные показатели в качестве достоверных и ранних маркеров исхода патологического процесса уже в первые сутки и объективизирует роль свободнорадикальных процессов (СРП) в прогрессировании заболеваний, обусловленных синдромами ишемии и гипоксии. Наличие корреляций неблагоприятного прогноза с отсутствием антиоксидантной терапии позволило доказать необходимость ее включения в комплекс лечения больных с сосудистой церебральной патологией, т.к. это достоверно повышало эффективность лечения.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы: основная (164 больных, получавших наряду со стандартной терапией препарат Мексидол®) и группа сравнения, состоящая из 129 больных, получавших только стандартную сосудистую терапию без использования антиоксидантов.

В основной группе возраст больных колебался от 30 до 78 лет. Возраст больных группы сравнения также был от 32 до 78 лет. Средний возраст больных составлял 68 лет. Основными этиологическими факторами развития инсульта были: артериальная гипертензия, атеросклероз, их сочетание, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, ревматизм. У всех больных, поступающих в неврологические отделения ГКБ № 15 имени О.М. Филатова, очаговые, общемозговые неврологические симптомы и уровень расстройств сознания оценивался по балльной шкале А.И. Федина (1984), представляющей сумму баллов отдельных клинических неврологических симптомов. Больным основной группы препарат назначали в дозе 250 мг (5 мл) внутривенно капельно, 1 раз/сут. в течение 10 дней. Поддерживающая терапия таблетированными формами Мексидола® составляла 125 мг (1 таблетка) 3 раза/сут. в период с 11-х по 21-е сут. инсульта.

Ранее проведенные исследования эффективности Мексидола® при ишемическом инсульте в виде острой фармакологической пробы [Евсеев В.Н., 2006] продемонстрировали, что болюсное внутривенное введение препарата вызывает улучшение функциональной активности головного мозга по данным ЭЭГ и КСА ЭЭГ. Такой эффект обычно оказывают препараты с быстро реализуемым действием. Это очень важное положение подтверждает эффективность использования препарата на догоспитальном этапе лечения острого инсульта. В настоящее время Мексидол® в дозе 200–400 мг включен в стандарты оказания медицинской помощи больным с острым инсультом на догоспитальном этапе, что позволяет стабилизировать состояние больных уже в острейшем периоде.

У всех больных проводился длительный мониторинг состояния функциональной активности головного мозга ЭЭГ в виде компрессионного спектрального анализа ЭЭГ (Берг–Фурье) [Федин А.И., 1981]. При визуальной оценке ЭЭГ была использована классификация Е.И. Жирмунской. При этом учитывались: амплитуда, форма волн, частота и длительность, синхронизация и десинхронизация электрической активности, доминирующие ритмы,

МЕКСИДОЛ®

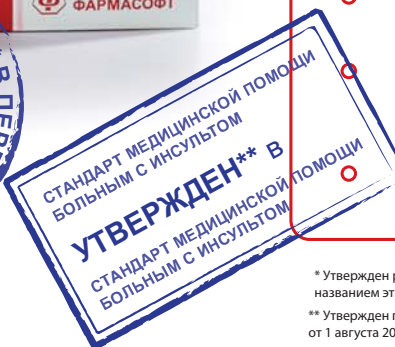
Возрождает энергию жизни!



Оригинальный российский антиоксидант и антигипоксикант прямого действия

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
- Легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза
- Тревожные расстройства при невротических и невротоподобных состояниях
- Полиневропатии различного генеза



периоды электрического молчания. На ЭЭГ измерялся частотный индекс δ -, τ -, α - и β -активности, а также индекс периодов биоэлектрического молчания. Анализируемый участок оценивался без различных помех. Частотный индекс каждого ритма измерялся в лобной и теменной области и их суммой в каждом полушарии. Проводился анализ результатов пораженного и «здорового» полушарий головного мозга. Одновременно с ЭЭГ-мониторингом производится компрессионный спектральный анализ энцефалограммы. В ходе лечения больных с полушарным ишемическим инсультом на фоне терапии Мексидолом® была выявлена значительная динамика различных параметров неврологического статуса, достоверно отличавшаяся от группы сравнения (табл. 1).

По данным таблицы 1, прослеживается значительная динамика практически всех параметров неврологического статуса, которая не отмечена в группе сравнения. Максимально значимый регресс симптоматики был отмечен при максимально раннем начале терапии. Данные о динамике неврологического статуса при разных сроках начала терапии у больных с полушарным инсультом в двух группах представлены в таблице 2.

Так, у больных, даже имевших при фоновом исследовании расстройство сознания до сопора и глубокого сопора, при лечении Мексидолом® отмечался достаточно быстрый их регресс. В процессе лечения у больных в основной группе при средней тяжести течения ишемического инсульта и его тяжелом течении в спектрах ЭЭГ отмечалось уменьшение представленности δ -волн по индексу со смещением корковой активности в быстроволновую сторону, увеличение представленности α -волн в 3 раза по отношению к фону и появление β -активности (табл. 3), что отражало нормализацию корково-подкорковых взаимоотношений и функциональной активности мозга в условиях снижения повреждающего действия оксидативного стресса.

В группе сравнения с острым инсультом средней тяжести и тяжелым отмечалось только незначительное возрастание спектра ЭЭГ в диапазоне δ - и τ - активности (табл. 3), что не может рассматриваться как достоверный признак нормализации электрической активности головного мозга.

Таким образом, комплексное исследование применения антиоксиданта Мексидол® продемонстрировало целесообразность и эффективность проведения антиоксидантной терапии у больных с острым инсультом различной

тяжести как одного из неотъемлемых компонентов патогенетического лечения. По данным динамики клинических проявлений заболевания и параметров электроэнцефалограммы была показана возможность активного влияния такой терапии на купирование «гомеостатического церебрального шторма», обусловленного оксидативным стрессом, что реализовалось нормализацией параметров электроэнцефалограммы, в том числе у больных с расстройствами сознания.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Таблица 2. Динамика неврологических расстройств в двух группах зависимости от сроков начала терапии

Время от момента развития заболевания	Данные неврологической шкалы по дням наблюдения (баллы)		
	1-й день	10-й день	21-й день
Основная группа			
До 6 ч	43,9±6,2	21,0±4,9*	7,1±2,3*
До 24 ч	66,8±5,1	42,1±7,5	21,8±4,4*
Более 24 ч	118,25±13,7	61,5±9,1	40,2±5,2*
Группа сравнения			
До 6 ч	43,8±7,2	31,2±4,3	21,0±3,2*
До 24 ч	66,8±8,1	52,1±7,2	38,4±5,1*
Более 24 ч	117,8±12,2	82,6±8,1	60,2±7,1*

Обозначения: * – (p < 0,05) различие показателей по сравнению с фоновым исследованием

Таблица 3. Динамика электроэнцефалографических показателей у больных основной группы и группы сравнения в процессе лечения при инсульте средней тяжести

Ритмы корковой активности	Фон	В ходе лечения
Основная группа		
Дельта	73±0,5	25±0,1*
Тета	20,4±0,1	40,3±1,2*
Альфа	8,1±0,9	30,2±0,5*
Бета	–	5,5±0,9
Группа сравнения		
Дельта	71,1±0,3	60,7±0,5
Тета	22,1±0,2	29,2±0,4
Альфа	7,7±0,4	10,2±0,5
Бета	–	–

Обозначение: * – существенное (p<0,05) различие показателей в динамике

Таблица 1. Динамика неврологического статуса у больных с полушарным церебральным инсультом в основной группе

№	Клинические симптомы	Сумма баллов (Основная группа)		
		1-й день	10-й день	21-й день
I	Сумма баллов по шкале расстройств сознания	20,4±1,1	7,0±0,9*	1,2±1,0*
II	Общемозговые симптомы	0,1±0,05	0,1±0,05	0,1±0,04
III	Менингеальные симптомы	6,2±0,1	2,3±0,1*	1,2±0,02*
IV	Система лицевого нерва	9,4±0,5	4,2±0,5*	2,1±0,4*
V	Система тройничного нерва	9,2±0,5	4,6±0,5*	3,4±0,3*
VI	Вестибулярная система	2,4±0,4	1,1±0,3	1,0±0,3
VII	Система бульбарных нервов	2,2±0,5	1,1±0,3	0,9±0,4
VIII	Мышечная сила в парализованной руке	12,0±1,0	5,6±0,9*	3,6±0,9*
IX	Мышечная сила в парализованной ноге	8,0±0,8	7,0±0,8	5,0±0,7*
X	Патологические пирамидные рефлексы	6,0±0,7	5,0±0,7	5,0±0,7
XI	Координация движений	6,1±0,05	0,5±0,01*	0,5±0,02*
XII	Анализатор чувствительности	8,4±0,3	7,8±0,3	6,1±0,3
XIII	Вегетативная иннервация	5,2±0,8	4,3±0,7	3,9±0,7*
XIV	Речь и высшие корковые функции	15,1±0,7	13,7±0,7	11,1±0,6*

Обозначения: * – (p<0,05) различие по сравнению с фоновым показателем