

Современные стратегии защиты при гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга

С.Н. ЯНИШЕВСКИЙ*, Н.В. ЦЫГАН, С.Ю. ГОЛОХВАСТОВ, Р.В. АНДРЕЕВ, И.В. ЛИТВИНЕНКО, О.С. КАРПОВА, В.А. ЯКОВЛЕВА

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

На сегодняшний день существуют два взаимодополняющих направления в ведении больных с ишемическим инсультом: максимально раннее восстановление кровотока (реперфузия) и защита мозговой ткани от ишемического поражения (нейропротекция). Основная цель нейропротекции — вмешаться в события ишемического каскада, заблокировать звенья патологического процесса, предотвратить гибель нервных клеток в зоне ишемической полутени и расширить «терапевтическое окно» для реперфузионной терапии. Применение препаратов, обладающих нейротрофическими, антиоксидантными и нейрорегенеративными эффектами, патогенетически обосновано на всех этапах восстановительного лечения после инсульта. Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) представляет собой производное янтарной кислоты. Препарат оказывает антигипоксическое, мембранопротективное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действие. При изучении нейропротективного препарата мексидол у больных с инсультами абсолютным большинством исследователей отмечен положительный эффект в виде выраженного регресса неврологического дефицита, более широких возможностей для последующей ранней реабилитации. В 2017 г. опубликованы результаты мультицентрового проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). Результаты исследования продемонстрировали лучшую положительную динамику восстановления нарушенных неврологических функций при раннем назначении мексидола и продолжении терапии до 2 мес. В ходе исследования была доказана безопасность длительного применения мексидола.

Ключевые слова: инсульт, острый период, нейропротекция, сукцинат, эффективность терапии, безопасность терапии.

Modern strategies of protection of hypoxic-ischemic brain damage

S.N. YANISHEVSKY, N.V. TSYGAN, S.YU. GOLOKHVASTOV, R.V. ANDREEV, I.V. LITVINENKO, O.S. KARPOVA, V.A. YAKOVLEVA

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Nowadays, there are two complementary approaches to treatment of patients with ischemic stroke: reperfusion and neuroprotection. The main purpose of neuroprotection is to intervene ischemic cascade at every stage of the pathological process and thus avoid the death of nerve cells and expand the therapeutic window for reperfusion therapy. The use of drugs with neurotrophic, antioxidant and neuroregenerative effects is pathogenetically explained at all stages of post stroke rehabilitation. Ethylmethylhydroxypyridine succinate (mexidol) is a derivative of succinic acid with antihypoxic, membrane protective, nootropic, anticonvulsant and sedative action. The majority of researchers confirmed the positive effect of mexidol expressed as the marked regression of neurological deficit and wider opportunities for further early rehabilitation. The results of the randomized double blind multicenter placebo-controlled, parallel-group trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA) were published in 2017. The results of the study showed the best positive dynamics of neurological function recovery in case of timely treatment with mexidol with the following two month therapy. The safety of the long-term use of mexidol was confirmed.

Keywords: stroke, acute period, neuroprotection, succinate, efficacy of treatment, safety of therapy.

Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. цереброваскулярная патология займет первое место среди причин инвалидизации трудоспособного населения и смертности в мире и число случаев достигнет 23 млн в год [1]. Таким образом, одной из приоритетных научно-практических задач в современной неврологии является

усовершенствование медицинской помощи при инсультах. Это обусловлено распространенностью заболевания, высоким уровнем смертности (в остром периоде инсульта из 100 больных умирают 35—40) и инвалидизации. Ежегодно в России регистрируется более 450 000 случаев инсульта, из которых около 75% составляют первичные и около 25% — повтор-

ные. Инвалидность после перенесенного инсульта достигает 3,2 случая на 10 000 населения, занимая первое место среди причин первичной инвалидности. Около 55% больных к концу 3-го года от начала заболевания не удовлетворены качеством жизни, только 20% больных возвращаются к труду [2]. В высокотехнологичных и дорогостоящих методах реабилитации нуждаются все пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), а уход за ними часто требует усилий одного или двух трудоспособных человек. Поэтому важнейшее значение приобретают грамотные действия врача на самых ранних этапах заболевания, когда есть возможность минимизировать последствия, облегчить последующую реабилитацию и избежать развития осложнений острого периода инсульта [3].

Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте наиболее эффективна в первые часы заболевания, однако имеет ряд существенных ограничений как по продолжительности «терапевтического окна», так и по наличию противопоказаний (выраженность неврологического дефицита, нестабильная гемодинамика, наличие обширных очагов поражения головного мозга и т.д.). В США около 22% пациентов с ишемическим инсультом попадают в отделение неотложной помощи в течение 3 ч, однако только 8% не имеют противопоказаний для лечения альтеплазой [4]. Реальная частота использования внутривенного тромболитика как самого эффективного и доказанного метода лечения инсульта в среднем не превышает 5—7%, а в России составляет лишь 2,15% [5]. К сожалению, реканализация просвета сосуда, даже если она получена, далеко не всегда сопутствует успеху лечения, в одних случаях вследствие позднего проведения реперфузионных мероприятий, в других — в связи с реокклюзией, геморрагической трансформацией и нарушением кровотока дистальнее тромба. Более того, сама по себе тромболитическая терапия рекомбинантным тканевым активатором плазминогена также имеет неблагоприятное влияние на головной мозг. Проведение тромболитика увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в результате повреждения нейроваскулярных единиц (функциональное образование, включающее сосуды микровазкулярного русла, нейроны, аксоны, перicyты, астроциты, микроглию, олигодендроциты, другие поддерживающие клетки) в результате высвобождения цитокинов, активации металлопротеиназ, а также увеличения глутаматной эксайтотоксичности, что увеличивает тяжесть ишемического повреждения вещества головного мозга [6].

Подобная ситуация заставляет постоянно искать новые и эффективные фармакологические препараты и стратегии для лечения ОНМК. В соответствии с современными представлениями о механизмах нейронального повреждения при гипоксии

и ишемии большое практическое значение приобретает изучение возможности применения нейропротективных препаратов на разных этапах лечения ОНМК, а также в комплексной терапии реабилитационных программ. В отличие от реперфузии, цитопротективная терапия не имеет столь жестких ограничений и может проводиться на любом этапе оказания медицинской помощи больным с инсультом [7].

Таким образом, на сегодняшний день существуют два взаимодополняющих метода в ведении больных с ишемическим инсультом: максимально раннее восстановление кровотока (реперфузия) и защита мозговой ткани от ишемического поражения (нейропротекция) [8]. Именно сочетание тромболитической терапии и нейропротекции представляется наиболее перспективным направлением в лечении ишемического инсульта.

Клинические испытания, оценивающие действие нейропротективных препаратов при лечении инсульта, были впервые начаты в 1980-х годах и до сих пор продолжаются. Однако, даже после более чем 30 лет исследований в области нейропротекции, еще не произошло действительного прорыва в использовании какого-либо препарата этой группы в клинической практике. Несмотря на многочисленные неудачи в клинических испытаниях, идея о важности нейропротекции на разных этапах лечения ОНМК не теряет своей актуальности. За последние 20 лет проведено множество экспериментальных исследований, которые позволили получить неоспоримые доказательства того, что с помощью ранней нейропротекции можно добиться восстановления до 80% объема ишемизированной ткани мозга [9]. Были выявлены механизмы повреждения нервной ткани при ишемии и установлены мишени для терапевтического вмешательства: практически каждый элемент патофизиологического каскада является точкой приложения того или иного нейропротективного агента [10].

Нейропротекция — направление в терапии ишемического поражения головного мозга, при котором защитный эффект развивается за счет блокирования механизмов повреждения нейронов, глии, сосудов головного мозга и/или стимулирования защитных механизмов. Метаболические, функциональные и морфологические особенности нервной ткани, многофакторность патогенеза, зональность и этапность ишемического повреждения создают чрезвычайно сложные условия для успешного использования препаратов нейропротективного действия [11]. Развитие острой церебральной ишемии запускает патобиохимические каскадные реакции, которые вызывают изменения нейронального пула, астроцитоз, микроглиальную активацию и сочетанную с ними дисфункцию трофического обеспечения головного мозга. Исходом каскадных реакций

является формирование инфаркта, имеющее в основе два механизма: некротическую смерть клетки и апоптоз (генетически запрограммированную смерть клетки). Область ишемии представляет собой ядерную зону, содержащую необратимые повреждения нейронов, окруженную зоной ишемической «полутени», где нейроны имеют функциональные нарушения, которые пока не оформлены как структурные. При благоприятных условиях (восстановление кровотока, своевременная энергетическая и нормализация метаболизма) нейроны в этой зоне могут восстановить свои функции [2]. Основная цель стратегии нейропротекции состоит в том, чтобы вмешаться в события ишемического каскада, заблокировать звенья патологического процесса, предотвратить гибель нервных клеток в зоне ишемической полутени и расширив «терапевтическое окно» для реперфузионной терапии [12]. Также раннее применение нейропротекторов позволяет увеличить долю транзиторных ишемических атак (ТИА) и «малых» ишемических инсультов [8].

Классический метод нейропротекции — максимально возможное подавление метаболизма в головном мозге. Скорость обмена веществ может быть значительно уменьшена при гипотермии, использовании анестетиков и седативных средств, но переохлаждение, а также связанные с использованием наркотических средств системные осложнения ограничивают эти методы при острых инсультах [13].

В последние годы особое внимание в изучении нейропротекции уделяется эпигенетическим механизмам, т.е. процессам изменения экспрессии генов или фенотипа нервных клеток, вызванных механизмами, не затрагивающими последовательности ДНК. Эпигенетические изменения сохраняются в ряде митотических делений соматических клеток, а также могут передаваться следующим поколениям. Механизмы, приводящие к эпигенетическим изменениям, включают уже известные: метилирование ДНК и деацетилирование гистонов, а также сравнительно новый класс эпигенетических регуляторов — малые некодирующие РНК (микроРНК), которые оказывают влияние на геном сложным и пока не до конца понятным способом, в частности путем посттранскрипционного подавления экспрессии генов. Обнаружено, что микроРНК выступают в качестве регуляторов развития ЦНС, но также модулируют в условиях ишемического или травматического поражения мозга процессы нейроно-, глио-, ангиогенеза, спрутинга и аксонального роста, пластичности синапсов, что определяет выживание нейронов в патологических условиях и включение нейропластичности. Эпигенетические механизмы привлекли значительное внимание исследователей в качестве потенциальных терапевтических мишеней при инсульте. В частности, обнаружено воздей-

ствии на эти процессы разных факторов роста, что открывает возможности их лекарственного модулирования препаратами, имеющими такую активность [14].

За последние 10 лет было проведено более 140 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых изучалось действие более 70 нейропротекторов у 25 000 пациентов с цереброваскулярной патологией [15]. Несмотря на накопленные детальные сведения о патофизиологии ишемического повреждения нервной ткани и наличие огромного количества веществ, потенциально способных повлиять на исход этого повреждения, очень немногие из них оказались эффективными в клинических условиях. Причинами этого являются невозможность создания максимально приближенной к реальности модели инсульта в эксперименте, серьезные побочные эффекты [16, 17], а также отсутствие на сегодняшний день согласованного представления об «идеальном» дизайне клинических исследований нейропротективных препаратов [18].

Главные перспективные направления разработки нейропротективных препаратов:

— увеличение срока выживания нейронов в зоне ишемической полутени, чтобы большее их количество было доступно для эффективной реперфузионной терапии спустя более длительное время, чем сегодняшнее «терапевтическое окно»;

— уменьшение повреждающего действия реперфузии, которая провоцирует оксидативный стресс и может серьезно повредить ГЭБ и привести к отеку головного мозга и/или внутримозговому кровотечению [19];

— разработка препаратов, обладающих одновременно нейропротективным и отсроченным восстанавливающим (относительно нарушенных функций) эффектами.

Препараты из группы нейропротекторов обычно начинают применять в первые 24—72 ч после появления клинических симптомов инсульта и, как правило, они показывают благоприятный эффект в исследованиях [20]. Вероятно, это связано с тем, что механизм их действия не связан с восстановлением церебральной перфузии, что отличает их от антитромбоцитарных и фибринолитических препаратов. Таким образом, необходимо развивать стратегии, связанные с комбинированной терапией в первые 24—72 ч от дебюта симптомов ишемического инсульта.

К основным точкам приложения нейропротективных препаратов относятся различные звенья ишемического каскада: эксайтотоксичность, которая развивается вследствие притока в нейрон ионов кальция и активации протеазы μ -кальпаина, выброс свободных радикалов вследствие метаболизма арахидоновой кислоты с последующим перекисным

окислением липидов мембран нейронов и апоптоз вследствие внутриклеточной активации каспаз после связывания с лигандами так называемых «рецепторов клеточной гибели» [21]. Нейропротективным эффектом обладают вещества разных фармакологических групп: блокаторы кальциевых каналов, антагонисты основного возбуждающего нейромедиатора глутамата, различающиеся точками приложения, антагонисты ГАМК, магний (выступает в роли эндогенного антагониста кальция), антиоксидантные препараты, предшественники фосфолипидов, блокаторы сигнального пути, опосредованного оксидом азота, антагонисты лейкоцитов. Кроме того, в качестве вмешательств, способных оказывать нейропротективное воздействие, традиционно рассматривались терапевтическая гипотермия, гемодилюция и применение альбумина в высокой дозировке [22].

Нейропротекторы активно изучаются в доклинических (около 1600 публикаций) и клинических исследованиях (около 600 публикаций), однако перенос успешных результатов лабораторных экспериментов в условия клинических испытаний сталкивается с рядом проблем, среди которых — невозможность применения нейропротекторов в первые часы от развития ишемии, недостаточно высокие концентрации препарата в плазме, методологические сложности, касающиеся неоднородности популяции пациентов, небольшого размера выборки, неадекватного выбора инструментов для оценки результата лечения [23].

К сегодняшнему дню в рамках нейропротекции сформировалась особая клиничко-фармакологическая стратегия — мембранопротекция, так как, по мнению многих исследователей, именно повреждение наружных и внутренних нейрональных мембран является ключевым фактором патологического воздействия ишемического каскада, замыкая на себе все основные патофизиологические реакции, запускаемые ишемией, и непосредственно определяя тяжесть нейронального поражения. Последователи этого направления считают, что именно мембранопротекция является ведущим компонентом стратегии нейропротекции в целом и без применения лекарственных средств с направленным мембранопротективным действием использование, например, регуляторов энергетического обмена либо препаратов нейротрофического типа действия не даст должного эффекта и может только послужить дальнейшей дискредитации стратегии нейропротекции в целом [24].

Также одним из направлений нейропротекции является эндогенная нейропротекция — способ повышения устойчивости ткани головного мозга за счет активации собственных механизмов адаптации. Примером может быть ишемическое пре- и посткондиционирование, гибернация, введение

фармакологических средств (эритропоэтин, опиоиды, аденозин и др.) [25].

Важно отметить, что применение препаратов, обладающих нейротрофическими, антиоксидантными и нейрорегенеративными эффектами, патогенетически обосновано на всех этапах восстановительного лечения после ОНМК. По сравнению с реперфузией, нейропротективная терапия более сложная, что связано с многообразием механизмов ишемического повреждения ткани головного мозга.

Нейропротективная терапия условно подразделяется на первичную и вторичную. Практически для каждого этапа ишемического каскада был разработан и прошел клинические испытания хотя бы один препарат с цитопротективным действием. Первичная нейропротекция, направленная на прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток (реакции глутамат-кальциевого каскада, свободно-радикальных механизмов), должна быть начата с первых минут развития ишемии и продолжаться на протяжении первых 3 сут от момента возникновения инсульта, особенно активно в первые 12 ч. Предполагается, что подобная стратегия способна относительно увеличить долю ТИА и ишемических инсультов с обратимым неврологическим дефицитом, уменьшить размеры инфаркта мозга, продлить период так называемого «терапевтического окна», расширяя возможности тромболитической терапии, осуществлять защиту от реперфузионного повреждения. Это обусловлено тем, что степень повреждающего действия ишемии прежде всего определяется глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока. Поскольку нервная ткань отличается самой низкой сопротивляемостью к тяжелым патофизиологическим воздействиям, какими и являются ишемия и гипоксия, то период времени, который отпущен для коррекции их повреждающего воздействия на нейрональные структуры ЦНС, чрезвычайно краток. Для ожидания большего эффекта от проводимой терапии важно прервать патологический каскад в ишемизированной ткани на самом раннем этапе.

Вторичная нейропротекция направлена на прерывание отсроченных механизмов гибели клеток (апоптоза) и уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии: избыточного синтеза оксида азота и оксидативного стресса, активации микроглии и связанного с ней дисбаланса цитокинов, нарушений микроциркуляции и ГЭБ, иммунных сдвигов, локального воспаления и трофической дисфункции церебральных нейронов. Эти процессы способствуют прогрессированию атерогенеза и диффузного повреждения ткани головного мозга на протяжении многих месяцев после перенесенного инсульта. Вторичная нейропротективная терапия может быть начата спустя 3–6 ч после сосудистой

катастрофы и должна продолжаться не менее 7 сут. Однако точкой приложения для нейропротективных препаратов может быть исключительно живая ткань головного мозга, т.е. область ишемической полутени. Маловероятно реальное и эффективное воздействие нейропротекторов на центральную зону инфаркта, так как в этой области нейроны погибают в течение крайне короткого периода времени, на протяжении которого начать терапевтический процесс сложно. В связи с этим особый интерес вызывают препараты, не только способные повысить выживаемость нейронов в условиях ишемии, но и обладающие наряду с этим комплексным нейротрофическим действием — способностью активизировать репаративные процессы в нервной ткани, поддерживающие функционирование собственных механизмов компенсации имеющегося неврологического дефицита [26].

Наибольшую перспективу при лечении гипоксии представляют собственно антигипоксантами, предупреждающие/устраняющие нарушения, вызванные в организме кислородной недостаточностью, т.е. обладающие противогипоксическим действием и способствующие нормализации обменных процессов в тканях.

Отечественной науке принадлежит пальма первенства в создании антигипоксантов. Первые синтетические антигипоксантами были разработаны ленинградскими фармакологами (С.Я. Арбузов, В.М. Виноградов, Л.В. Пастушенко и др.) в 60-е годы XX века. Родоначальником направления по созданию веществ, ослабляющих гипоксию путем поддержания и повышения энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования, является профессор В.М. Виноградов, под руководством которого были синтезированы первые «истинные» антигипоксантами — гутимин и амтизол, с успехом применяющиеся при критических состояниях с ишемическими и гипоксическими расстройствами.

До настоящего времени еще не до конца систематизированы данные, касающиеся классификации антигипоксантов и их определения. Согласно классификации С.В. Оковитого и соавт., выделены следующие группы антигипоксантов: 1) препараты с поливалентным действием (гутимин, амтизол); 2) ингибиторы окисления жирных кислот (ОЖК) — прямые ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы I (пергекселин, этомоксир), парциальные ингибиторы ОЖК (триметазидин, ранолазин, мельдоний), непрямые ингибиторы ОЖК (карнитин); 3) сукцинатсодержащие (реамберин, оксиметилэтилпиридина сукцинат, цитофлавин) и сукцинатобразующие (оксибутират натрия, полиоксифумарин, конфумин) антигипоксантами; 4) естественные компоненты дыхательной цепи (цитохром С, убихинон, идебенон); 5) искусственные редокс-системы

(олифен); 6) макроэргические соединения (креатинфосфат) [27].

Одним из хорошо изученных и доказавших свою пользу для пациента в остром и восстановительном периоде различных по патогенезу нарушений мозгового кровообращения является антиоксидант этилметилгидроксипиридина сукцинат, хорошо известный под торговым названием «мексидол» [28]. Он был синтезирован в НИИ фармакологии РАМН в середине 80-х годов прошлого века под руководством академика РАМН А.В. Вальдмана Л.Д. Смирновым и В.И. Кузьминым. [29] Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) представляет собой производное янтарной кислоты, оказывает антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действие [30]. Препарат является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, эффект которого связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий, с активацией энергосинтезирующей функции митохондрий. Действие мексидола связано с активацией компенсаторных метаболических потоков, поставляющих в дыхательную цепь энергетические субстраты, в данном случае сукцинат, играющий роль срочного адаптационного механизма при гипоксии. Таким образом, механизм действия мексидола определяют прежде всего его антиоксидантные свойства, мембранотропные эффекты, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки. Мексидол, с одной стороны, ингибирует процессы перекисного окисления липидов, снижает повышенный при патологии уровень оксида азота в тканях головного мозга, а с другой — повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы. Показано, что мексидол достоверно подавляет как аскорбатзависимое (неферментативное), так и НАДФН₂-зависимое (ферментативное) железоиндуцируемое перекисное окисление липидов в гомогенатах мозга, при этом в высоких концентрациях препарат не оказывает прооксидантного действия. Мексидол умеренно подавляет активность NOS-индуцибельной изоформы. Так как при патологических состояниях повышается активность в основном индуцибельной изоформы, то этот эффект мексидола может играть существенную роль в повышении резистентности нейронов к гипоксии. Установлено, что мексидол связывает супероксидный анион-радикал и повышает активность СОД, но не влияет на активность изофермента I глутатион-SH-трансферазы и каталазы и значительно повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы [25, 27]. Под действием этого препарата повышается устойчивость организма к стрессу, при этом отмеча-

ется и его анксиолитическое действие, не сопровождающееся сонливостью и миорелаксирующим эффектом. Мексидол также обладает ноотропными свойствами, способствует обучению, предупреждает и уменьшает нарушения памяти, возникающие при старении и воздействии патогенных факторов, оказывает противогипоксическое действие, повышает концентрацию внимания и работоспособность. Кроме того, мексидол оказывает гиполлипидемическое действие, уменьшает содержание в крови общего холестерина и липопротеидов низкой плотности.

Препарат повышает содержание дофамина в головном мозге [28, 31]. Избыточное тромбообразование является одним из главных факторов цереброваскулярной патологии. Хемореактомное моделирование указало на более выраженный гемодинамический потенциал молекулы мексидола по сравнению с контрольными молекулами других антигипоксантов. Кроме того, мексидол может характеризоваться и более выраженным ингибированием коагуляционного фактора Ха (активатор протромбина).

Не менее интересные результаты получены при сравнении эффектов изучаемых молекул на метаболизм глюкозы и липидный профиль. Нарушение толерантности к глюкозе существенно утяжеляет течение цереброваскулярной патологии и ухудшает прогноз. Моделирование указало на антигипергликемическую активность мексидола. Среди изученных молекул мексидол снижал повышенные уровни глюкозы на 34%, холина альфосцерата — на 8%, а пирацетама — всего на 4%. Мексидол может являться частичным агонистом рецептора PPAR γ (активированный рецептор пролифераторов пероксисом) и, таким образом, проявлять противодиабетическое действие (снижение инсулинорезистентности) [32].

В ряде проведенных в России открытых исследований в первые несколько суток от начала инсульта были продемонстрированы безопасность препарата и его эффективность в плане уменьшения выраженности двигательного дефицита и восстановления повседневной активности, а также улучшения когнитивных функций [30].

В исследовании В.И. Скворцовой и соавт. [33] с помощью клинических, нейрофизиологических, биохимических и цитохимических методов установлена достоверная эффективность мексидола в остром периоде ишемического инсульта, наиболее выраженная при его раннем (до 6 ч от начала заболевания) назначении. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось с участием пациентов с острым ишемическим инсультом в каротидной системе атеротромботического или кардиоэмболического патогенетического типа. По его результатам была установлена эффективность мексидола в дозе 300 мг/сут в течение

14 сут. При этом исследование антиоксидантной системы выявило повышение активности ее ферментов (СОД, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) при введении мексидола по сравнению с плацебо. При анализе ферментов дыхательной цепи митохондрий отмечено повышение активности сукцинатдегидрогеназы. В группе больных, принимавших мексидол, отмечена достоверная опережающая динамика в регрессе неврологических нарушений по шкале NIHSS к 14-м суткам заболевания, а также достоверное функциональное восстановление (по шкале Бартел на 21-е сутки) по сравнению с группой, получавшей плацебо [33].

В другом отечественном исследовании (М.М. Одинок и соавт. [34]) пациенты с ишемическим инсультом средней степени тяжести, получавшие в составе комплексной терапии мексидол в дозе 500 мг/сут внутривенно в течение 14 сут, продемонстрировали лучшую динамику восстановления неврологического дефицита по сравнению с плацебо. В ходе исследования выявлена положительная связь между содержанием лактата в зоне ишемической полутени и баллом по шкале NIHSS. Содержание лактата в зоне ишемической полутени оказалось обратно связано с функциональным восстановлением пациентов к 30-му дню после инсульта, оцененным по индексу Бартел. Таким образом, гипотеза о взаимоотношении нарушенного метаболизма глюкозы в условиях гипоксии и степени повреждения нервной ткани подтверждается инструментально. Также получены достоверные данные о снижении содержания лактата в зоне необратимой ишемии у пациентов, получавших мексидол, по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию. Следствием этого при возобновлении аэробного механизма получения энергии клетками являлось уменьшение лактоацидоза, что благоприятно сказывалось на реабилитационных возможностях пациентов.

Аналогичные результаты получены в исследовании С.А. Живолупова и соавт. [35] у 200 больных с острым ишемическим инсультом. При назначении мексидола в дозе 300 мг/сут в течение 10 сут, по сравнению с базисной терапией, выявлен более быстрый регресс очаговой неврологической симптоматики. Данный феномен был зафиксирован практически с первых суток терапии, особенно в случаях начала лечения в период «терапевтического окна», т.е. в первые 2–6 ч заболевания.

У пациентов с тяжелым инсультом отмечалось более быстрое уменьшение неврологического дефицита, особенно заметное улучшение речи, отмечалась ранняя активизация — на 4–5-е сутки от дебюта заболевания. У этих больных не было повторных ишемических инсультов в первые 30 дней, тогда как среди 60 пациентов, получавших стандартную базисную терапию и церебролизат, у 1 больного с тяжелым инсультом произошел повторный инсульт на

3-й неделе (без летального исхода); среди 44 пациентов, получавших только базисную терапию, у 1 пациента с тяжелым инсультом также на 3-й неделе произошло повторное ОНМК (без летального исхода) [35].

По данным мониторинга электроэнцефалограммы (ЭЭГ) у больных с ишемическим инсультом мексидол оказывает положительное действие на состояние функциональной активности головного мозга, выражающееся в нарастании содержания частот альфа-диапазона в среднем на 27% от исходного уровня при первой и последующих инфузиях препарата с одновременным снижением представленности частот дельта- и тета-диапазонов в среднем на 18%. На 2-е сутки применения мексидола у больных с ишемическим инсультом отмечалась активация сознания и вместе с этим выявлялось увеличение в процентном отношении альфа-ритмов и, как следствие, снижение дельта- и тета-диапазонов. В то же время при стандартной терапии наблюдалась незначительная разница в уровне сознания, существенной динамики в показателях ЭЭГ отмечено не было [28].

В 2017 г. опубликованы результаты мультицентрового проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА) [36]. Пациенты получали мексидол сначала внутривенно по 500 мг/сут в течение 10 сут, а затем продолжали прием препарата перорально в дозе 375 мг/сут в течение 8 нед. Результаты исследования продемонстрировали отчетливую положительную динамику восстановления нарушенных неврологических функций при раннем назначении мексидола и продолжении терапии до 2 мес (66 сут). В ходе терапии мексидолом отмечалось достоверно более выраженное по сравнению с плацебо улучшение качества жизни, измеренное по мо-

дифицированной шкале Рэнкина. На момент окончания терапии в исследовании уровень жизнедеятельности был достоверно выше именно в группе терапии мексидолом. Очень важным представляется анализ безопасности и переносимости раннего применения препарата. В ходе исследования была доказана безопасность длительного применения мексидола в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта. Профиль переносимости был определен как благоприятный. Полученные сведения позволяют быстро принимать положительное решение о раннем использовании терапии мексидолом у пациентов с различными подтипами ишемического инсульта максимально рано — в остром периоде.

Итак, проблема острой гипоксии при цереброваскулярных заболеваниях и поиск эффективных безопасных антигипоксантов, которые могли бы увеличить количество успешных случаев реперфузионной терапии, а также нивелировать ее побочные эффекты, остаются актуальной и приоритетной задачей научной и клинической неврологии. При изучении такого нейропротектора, как мексидол, у больных с ОНМК абсолютным большинством исследователей отмечен его положительный эффект в виде более выраженного регресса неврологического дефицита, а значит, и более широких возможностей для последующей ранней реабилитации. Также отмечено, что максимальный клинический эффект при его применении наблюдается в первые часы от момента развития инсульта. Дополнительными положительными качествами являются благоприятный профиль переносимости и высокий уровень безопасности мексидола при его длительном применении у пациентов [37].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сайко А.В., Лучкевич М.П., Маланкевич Ю.И. Нейропротекция мексидолом и комплексом L-аминокислот и полипептидов в составе базисной терапии больных с инфарктами мозга в вертебробазилярном бассейне. *Медицина неотложных состояний*. 2013;1(48):61-67. [Saiko AV, Luchkevich MP, Malankevich YuI. Neuroprotection with Mexidol and complex of L-amino acids and polypeptides in the Basic Treatment of Patients with Cerebral Infarction in Vertebrobasilar System. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. 2013;1(48):61-67. (In Russ.)].
2. Шмонин А.А., Панов И.Ю., Симаненкова А.В., Просвирнина М.С., Чеканов С.С., Мельникова Е.В., Власов Т.Д. Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин, пре- и посткондиционирование. *Оригинальные статьи. Экспериментальная неврология*. 2010; 4(3):29-35. [Shmonin AA, Panov IYu, Simanenkova AV, Prosvirnina MS, Chekanov SS, Mel'nikova EV, Vlasov TD. Endogenous neuroprotection during focal brain ischemia in rats: erythropoietin, ischemic pre- and post-conditioning. *Original'nye stat'i. Eksperimental'naya nevrologiya*. 2010;4(3): 29-35. (In Russ.)].
3. Кадьков А.С., Шахпаронова Н.В. *Лечение и реабилитация больных в восстановительном и резидуальном периодах инсульта. Методические рекомендации*. М.: Научный центр неврологии РАМН; 2014. [Kadykov AS, Shakhparonova NV. *Lechenie i reabilitatsiya bol'nykh v vosstanovitel'nom i rezidual'nom periodakh insul'ta. Metodicheskie rekomendatsii*. М.: Nauchni Centr Nevrologii RAMN; 2014. (In Russ.)].
4. Auriel E, Bornstein NM. Neuroprotection in acute ischemic stroke — current status. *Bornstein Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(9): 2200-2202.
5. Танашян М.М., Домашенко М.А. Новые возможности нейропротекции в лечении пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Нервные болезни*. 2016;1:6-20. [Tanashyan MM, Domashenko MA. New possibilities of neuroprotection in the treatment of patients with acute disorders of cerebral circulation. *Nervnye bolezni*. 2016;1:6-20. (In Russ.)].
6. Котов С.В. Перспективные направления нейропротекции при ишемическом инсульте в эксперименте и клинике. *Consilium Medicum*. 2016;09:45-48. [Kotov SV. Prospective experimental and clinical trends of neuroprotection in ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2016;09:45-48. (In Russ.)].

7. Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н., Чефранова Ж.Ю., Титова Л.П., Локштанова Т.М., Зеленкина Н.Ю., Алифинова В.М., Пугаченко Н.В., Антухова О.М., Коваленко А.В., Доронин Б.М., Гордиенко Н.Ю., Шеховцова К.В., Салимов К.А., Шамалов Н.А. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2012;1(37):238-244. [Stakhovskaya LV, Meshkova KS, Dadasheva MN, Chefranova ZhYu, Titova LP, Lokshtanova TM, Zelenkina NYu, Alifirova VM, Pugachenko NV, Antukhova OM, Kovalenko AV, Doronin BM, Gordienko NYu, Shekhovtsova KV, Salimov KA, Shamalov NA. Results of multicenter randomized prospective double-blind placebo-controlled study of the safety and efficacy of cortexin in acute and subacute periods of hemispheric ischemic stroke. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2012;1(37):238-244. (In Russ.)].
8. Гусев Е.И. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. *Доктор.Ру*. 2013;5(83):7-12. [Gusev EI. Ischemic Stroke: Current Status. *Doktor.Ru*. 2013;5(83):7-12. (In Russ.)].
9. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э., Семенов В.А. Сравнительный хемореактивный анализ мексидола. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016;4:19-30. [Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IC, Fedotova LE, Semenov VA. Comparative chemoreactive analysis of mexidol. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2016;4:19-30. (In Russ.)].
10. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях. *Medica mente. Lechim s umom*. 2016;1:4-13. [Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Maksimova MYu. Neuroprotection in cerebrovascular diseases. *Medica mente. Lechim s umom*. 2016;1:4-13. (In Russ.)].
11. Мельникова Е.В., Шмонин А.А. Нейропротекция при ишемии головного мозга. *Фарматека*. 2012;9:36-42. [Mel'nikova EV, Shmonin AA. Neuroprotection in acute cerebrovascular accidents. *Farmateka*. 2012;9:36-42. (In Russ.)].
12. Bae ON, Serfozo K, Baek SH, Lee KY, Dorrance A, Rumbelha W, Fitzgerald SD, Farooq MU, Naravelta B, Bhatt A, Majid A. Safety and Efficacy Evaluation of Carnosine, an Endogenous Neuroprotective Agent for Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013;44:205-212.
13. Sobrino T, Rodríguez-González R, Blanco M, Brea D, Pérez-Mato M, Rodríguez-Yáñez M, Leira R, Castillo J. CDP-choline treatment increases circulating endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke. *Neurological Research*. 2011;33(6):572-577.
14. Ginsberg M. Expanding the concept of neuroprotection for acute ischemic stroke: The pivotal roles of reperfusion and the collateral circulation. *Progress in Neurobiology*. 2016;145-146:46-77. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.09.002>
15. Ze-song Yang, Jun Mu. Co-administration of tissue plasminogen activator and hyperbaric oxygen in ischemic stroke: a continued promise for neuroprotection. *Medical Gas Research*. 2017;7(1):68-73. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.202912>
16. Моргун А.В. Способы экспериментального моделирования перинатального гипоксически-ишемического поражения головного мозга *in vivo*. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(5):31-36. [Morgun AV. Modern methods of perinatal hypoxic-ischemic brain injury modeling *in vivo*. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2014;13(5):31-36. (In Russ.)].
17. Cesar Reis, Onat Akyol, Wing Mann Ho, Camila Araujo, Lei Huang, Richard Applegate II, John H Zhang. *Phase I and Phase II Therapies for Acute Ischemic Stroke: An Update on Currently Studied Drugs in Clinical Research*. BioMed Research International; 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/4863079>
18. Сергеев Д.В. Нейропротекция при ишемическом инсульте: оправданы ли надежды? *РМЖ*. 2010;18(26):1521-1525. [Sergeev DV. Neuroprotection in ischemic stroke: are expectations justified? *RMZh*. 2010;18(26):1521-1525. (In Russ.)].
19. Shimin L, Levine SR, Winn HR. Targeting ischemic penumbra: part I — from pathophysiology to therapeutic strategy. *Experimental Stroke & Translational Medicine*. 2010;3(1):47-55.
20. Felling RJ, Song H. Epigenetic mechanisms of neuroplasticity and the implications for stroke recovery. *Experimental Neurology*. 2015;268:37-45.
21. Jung JE, Kim GS, Chen H, Maier CM, Narasimhan P, Song YS, Niizuma K, Katsu M, Okami N, Yoshioka H, Sakata H, Goeders CE, Chan PH. Reperfusion and neurovascular dysfunction in stroke: from basic mechanisms to potential strategies for neuroprotection. *Molecular Neurobiology*. 2010;41(2-3):172-179.
22. Grupke S, Hall J, Dobbs M, Bix GJ, Fraser JF. Understanding history, and not repeating it. Neuroprotection for acute ischemic stroke: From review to preview. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2015;129:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.11.013>.
23. Сергеев Д.В. Домашенко М.А., Пирадов М.А. Фармакологическая нейропротекция при ишемическом инсульте в реальных клинических условиях: новые горизонты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):86-91. [Sergeev DV, Domashenko MA, Piradov MA. Pharmacological neuroprotection in stroke in clinical practice: new perspectives. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(4):86-91. (In Russ.)].
24. Бурчинский С.Г. Стратегия мембранопротекции при ишемическом инсульте: задачи и возможности. *Международный неврологический журнал*. 2016;5(83):137-142. [Burchinskii SG. Strategy of Membrane Protection in Ischemic Stroke: Challenges and Opportunities. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal*. 2016;5(83):137-142. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.5.83.2016.78481>
25. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайто-токсичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(2):35-39. [Shchul'kin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity *in vitro*. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(2):35-39. (In Russ.)].
26. Екушева Е.В. Особенности нейропротективной терапии при ишемическом инсульте. *Неврология/Психиатрия. Реабилитация*. 2017;2(25):79-84. [Ekusheva EV. Features of neuroprotective therapy in ischemic stroke. *Nevrologiya/Psikiatriya. Reabilitatsiya*. 2017;2(25):79-84. (In Russ.)].
27. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксиканты. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;14(1):63-70. [Voronina TA. The role of hypoxia in stroke and convulsive states. Antihypoxants. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2016;14(1):63-70. (In Russ.)].
28. Фирсов А.А. *Принципы диагностики и профилактики инсульта: методические рекомендации*. М.: ООО «ЭкоФармИнвест»; 2013. [Firsov AA. *Printsipy diagnostiki i profilaktiki insul'ta: metodicheskie rekomendatsii*. М.: ООО «ЭкоФармИнвест»; 2013. (In Russ.)].
29. Шулькин А.В. Сравнение фармакокинетических параметров препарата мексидол с препаратом этилметилгидроксипиридина сукцината. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск)*. 2014;114(11-2):40-43. [Shchul'kin AV. A comparative study of mexidol and mexiprim pharmacokinetic parameters. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (Spetsvypusk)*. 2014;114(11-2):40-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201411411240-43>
30. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А., Сергеев Д.В., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(1):41-50. [Piradov MA, Tanashyan MM, Domashenko MA, Sergeev DV, Maksimova MYu. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: Is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part 1. Acute stroke. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2015;9(1):41-50. (In Russ.)].
31. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *РМЖ*. 2016;24(7):434-438. [Voronina TA. Pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *RMZh*. 2016;24(7):434-438. (In Russ.)].
32. Федин А.И., Румянцева С.А., Евсеев В.Н. *Нейропротектор с антиоксидантными и антигипоксикантными свойствами Мексидол mexidolum в терапии ишемического инсульта. Методические рекомендации*. М.: Российский государственный медицинский университет; 2006. [Fedin AI, Rumyantseva SA, Evseev VN. Neuroprotector with antioxidant and antihypoxic properties Mexidol mexidolum in the therapy of ischemic stroke. *Metodicheskie rekomendatsii*. М.: Rossiyski Gosudarstvenni Meditsinski Institut; 2006. (In Russ.)].
33. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарниссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашова Т.Т., Калинин Е.В., Новичкова М.Д., Кербинов О.Б. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемиче-

- ского инсульта в остром периоде. *Инсульт*. 2006;18:47-54. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Narnissov YaR, Bodykhov MK, Kichuk IV, Gudkova YuV, Soldatenkova TD, Kondrashova TT, Kalinina EV, Novichkova MD, Kerbikov OB. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Insul't*. 2006;18:47-54. (In Russ.)].
34. Одинак М.М., Янишевский С.Н., Цыган Н.В., Голохвастов С.Ю., Вознюк И.А., Труфанов А.Г. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12-2):55-60. [Odinak MM, Yanishevskii SN, Tsygan NV, Golokhvastov SYu, Voznyuk IA, Trufanov AG. The use of succinates for the correction of metabolic disorders in the penumbra in patients with stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(12-2):55-60. (In Russ.)].
35. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Иванова К.В. Эволюция оптимизации лечения инсультов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(8-2):49-58. [Zhivolupov SA., Samartsev IN, Ivanova KV. Evolution in optimization of stroke treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(8-2):49-58. (In Russ.)].
36. Стаховская Л.В. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65. [Stakhovskaya LV. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
37. Шулькин А.В. Мексидол: современные аспекты фармакокинетики и фармакодинамики. *Журнал Фарматека*. 2016;4(16): 65-71. [Schulkin AV. Mexidol: modern aspects of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Zhurnal Farmateka*. 2016;4(16):65-71. (In Russ.)].