

Н.В. Пизова

Ярославская государственная медицинская академия

## Производные янтарной кислоты в терапии цереброваскулярных заболеваний

*SUCCINIC ACID DERIVATIVES IN THERAPY FOR CEREBROVASCULAR DISEASE*

*N.V. Pizova*

*Yaroslavl State Medical Academy*

*The paper describes the effects of succinic acid derivatives, such as the new drug Neurox, used in different forms of cerebrovascular disease. The use of oxidants is stated to be one of the lines of therapy for acute ischemic stroke in our country. It is noted that a number of recent clinical and biological investigations demonstrate the efficacy of succinic acid derivatives in the complex therapy for cerebral ischemia.*

**Key words:** *cerebrovascular diseases, succinic acid derivatives, Neurox.*

**Natalia Vyacheslavovna Pizova:** *pizova@yandex.ru*

В настоящее время цереброваскулярные заболевания являются 3-й по частоте причиной смертности и 1-й по частоте причиной инвалидности у людей среднего и пожилого возраста. Лечение и профилактика этих заболеваний — актуальная проблема не только для медицины, но и для общества в целом.

В остром периоде инсульта большое значение имеет недифференцированная терапия, направленная на поддержание жизненно важных функций, профилактику возможных осложнений (пневмония, пролежни, мочева инфекция и др.) и раннюю активизацию больного. При лечении ишемического инсульта эффективны тромболитическое и раннее назначение аспирина, в случае злокачественного отека жизнь больного может спасти декомпрессивная краниотомия. При геморрагическом инсульте всегда обсуждается хирургическое лечение, которое в случае аневризматического субарахноидального кровоизлияния представляет собой один из наиболее эффективных методов лечения.

Для профилактики повторного инсульта эффективна антигипертензивная терапия с достижением нормального уровня АД. У больных, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, эффективны антиагрегантные средства (при некардиоэмболическом инсульте) или антикоагулянты (кардиоэмболический инсульт), статины и хирургические методы лечения (каротидная эндартерэктомия или стентирование) при значительном стенозе внутренней сонной артерии.

На экспериментальных моделях церебральной ишемии показана эффективность многих лекарственных средств, воздействующих на различные звенья патогенеза, однако ни для одного из них она убедительно не доказана в многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях. Данные метаанализа нескольких крупных плацебоконтролируемых исследований свидетельствуют об эффективности цитиколина, назначенного в первые сутки с момента развития ишемического инсульта.

В нашей стране широко используются другие нейропротективные средства, эффективность которых установлена в неконтролируемых и небольших плацебоконтролируемых исследованиях. Назначение этих лекарственных средств обосновывается важной ролью следующих патогенетических механизмов церебральной ишемии: гипоксия, развитие лак-

тат-ацидоза, возникновение деструктивных нарушений мозговой ткани вследствие формирования трансмембранных расстройств в условиях агрессивной роли микроглии, развитие эксайтотоксичности (глутамат- и аспартатергической) в условиях возникшего оксидантного стресса, увеличение внутриклеточного содержания  $Ca^{2+}$ , приводящего к нарушению электротранспортной функции нейронов. Установлены 2 механизма гибели нейронов при церебральной ишемии — гипоксический и ускорение нейронального апоптоза вследствие интенсивной экспрессии генов апоптоза [1—4].

Именно гипоксия является универсальным патологическим процессом, лежащим в основе появления и прогрессирования церебральной ишемии. Поэтому для защиты головного мозга в условиях патологии необходимо применение лекарственных средств, способных корригировать нарушения энергетического обмена и тормозить активацию процессов перекисного окисления в клетке, уменьшать образование токсических метаболитов и снижать их повреждающее действие. Лекарственные средства, обладающие указанными свойствами, относятся к разным фармакологическим группам и могут быть условно разделены на препараты с первичной и вторичной антиоксидантной активностью. Препараты с первичной антиоксидантной активностью способны непосредственно инактивировать свободные радикалы кислорода, устраняя их действие. Препараты со вторичными антиоксидантными свойствами повышают устойчивость организма к гипоксии путем активации ферментов антиоксидантной системы защиты, коррекции недостаточной или избыточной активности определенных органов и систем, перестройки обменных процессов, определяющих энергообеспечение тканей.

Особый интерес представляют разработка и внедрение в клиническую практику препаратов производных янтарной кислоты. Их позитивное влияние при разных формах цереброваскулярной патологии отмечено во многих исследованиях [5—11].

Одним из направлений терапии острого периода ишемического инсульта в нашей стране является применение антиоксидантов; в ряде клинико-биологических исследований последних лет показана эффективность препаратов производных янтарной кислоты в комплексной терапии церебральной ишемии [12—15].

Интересные результаты получены московскими исследователями. С 2000 по 2008 г. 200 пациентов с ишемическим церебральным инсультом были разделены на две группы: основную, в которой 120 больных получали наряду со стандартной терапией этилметилгидроксипиридина сукцинат, и группу сравнения, состоящую из 80 больных, получавших стандартную базисную терапию. Этилметилгидроксипиридина сукцинат вводили в первые 10 сут после развития инсульта в дозе 6 мл (300 мг) на 400 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в сутки внутривенно капельно. Затем с 10-го по 21-й день препарат вводили в дозе 100 мг (2 мл) на 20 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в сутки внутривенно струйно (в разведении, медленно, не менее 5—7 мин). В ходе лечения больных основной группы с полушарным ишемическим инсультом была выявлена довольно значительная динамика различных параметров неврологического статуса, не отмечавшаяся у больных контрольной группы. Так, у больных, имевших при фоновом исследовании достаточно глубокие уровни расстройств сознания (до сопора и глубокого сопора), при лечении сукцинатом янтарной кислоты отмечался достаточно быстрый их регресс. К 3-м суткам наблюдения сознание у них можно было расценивать как сонливость, на 10-й день нарушения сознания отсутствовали. Прогрессивно уменьшалась выраженность нарушений сознания с  $6,2 \pm 0,1$  балла при фоновом исследовании до  $2,3 \pm 0,1$  балла на 10-й день и до  $1,2 \pm 0,02$  балла на 21-й день лечения. Отмечался также регресс степени парезов, глазодвигательных, тонусных и чувствительных расстройств, а также нарушений высших корковых функций. Так, при фоновом исследовании уровень афатических расстройств составил  $15,1 \pm 0,7$  балла, на 10-й день терапии —  $13,7 \pm 0,7$  балла, а после окончания лечения — уже  $11,1 \pm 0,6$  балла. В основной группе отчетливый характер носили и изменения электрогенеза мозга, оцениваемого в динамике по данным ЭЭГ-мониторирования. Наряду с активизацией сознания отмечено изменение частотного спектра корковой активности. Если до начала лечения уровень сознания у больных оценивался как сопор и ритмика частотных показателей суммы медленных волн (дельта- + тета-диапазона) превалировала над быстроволновой активностью, то в процессе

лечения корковая активность имела положительную динамику, заключающуюся в нарастании амплитуды и представленности частот альфа- и бета-диапазона [16].

В настоящее время на российский фармацевтический рынок вышел новый препарат Нейрокс (ЗАО «ФармФирма «Сотекс») — антиоксидант, производное янтарной кислоты (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Он является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембрано-протектором, оказывающим антигипоксическое, стрессопротективное, ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие. Нейрокс относится к классу 3-оксипиридинов. Механизм его действия обусловлен антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами. Нейрокс подавляет перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид—белок, улучшает структуру и функцию мембраны клеток. Модулирует активность мембраносвязанных ферментов, рецепторных комплексов, что способствует их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синоптической передачи. Нейрокс усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением уровня аденозинтрифосфорной кислоты и креатинфосфата, активирует энергосинтезирующую функцию митохондрий. Нейрокс повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов при патологических состояниях (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения, интоксикация этанолом и антипсихотическими препаратами). Нейрокс улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Он нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, восстанавливает и/или улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, повышает антиангинальную активность нитратов, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И. Проблемы инсульта в России. Журн неврол и психиатр 2003;9(Инсульт):3—5.
2. Гусев В.И., Скорцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001;328.
3. Виленский В.С., Аносов Н.Н. Инсульт. Л.: Медицина, 1980;272.
4. Гусев Е.И., Скорцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журн неврол и психиатр 2003;9(Прил. «Инсульт»):114.
5. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Серебрякова Т.В. и др. Применение мексидола при тревожных расстройствах. Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». М., 1997; 242.
6. Давыдова И.А., Телешова Е.С., Сюняков С.А. и др. Результаты клинического исследования ноотропного компонента действия мексидола. Симпозиум «Медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека»: Материалы. Тюмень, 1997;166—7.
7. Михайлова Н.М., Жариков П.А., Гаврилова С.И. и др. Применение мексидола в амбулаторной геронтологической практике. Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». М., 1997;276.
8. Пивень Б.Н., Васильева В.Я., Строганова И.М. Клиническое внедрение препарата мексидол в практику лечения больных экзогенно-органическими поражениями головного мозга. Барнаул, 2000.
9. Суслина З.А., Смирнова И.Н., Танащан М.М. и др. Мексидол при хронических формах цереброваскулярных заболеваний. Лечение нервных болезней. М., 2002;3:8:28—33.
10. Сюняков С.А., Телешова Е.С., Давыдова И.А. Применение мексидола при лечении больных с тревожными расстройствами. Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». М., 1997;297.
11. Пятницкий А.Н., Телешова Е.С., Яковлева О.Б. Использование мексидола в лечении осложнений психофармакотерапии у больных позднего возраста. Бюллетень Всесоюзного Центра по безопасности активных веществ.
12. Медико-биологические аспекты применения антиоксидантов эмоксина и мексидола. М., 1992;58—60.
13. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. Журн неврол и психиатр 2000;10:34—8.
14. Миронов Н.В., Суднева В.В., Горяйнова И.И. Применение препарата Мексидол в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом в восстановительном периоде. Кремль мед 2001;2:27—9.
15. Виничук С.М., Мохнач В.О., Прокопів М.М. и др. Деклараци́йний патент. А61В6/00. Бюллетень 2005; 10.
16. Федин А.И., Ряменцева С.А., Миронова О.П., Евсеев В.Н. Применение антиоксиданта Мексидол у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Методические рекомендации. 2000;28 с.
17. Евсеев В.Н., Кузнецов О.Р., Румянцев С.А. и др. Антиоксидантная терапия ишемического инсульта. Клинико-электрофизиологические корреляции. РМЖ 2009;17(5):332—4.

# НЕЙРОКС

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

250 мг/5 мл № 5  
100 мг/2 мл № 10

## КИСЛОРОДНЫЙ КОКТЕЙЛЬ ДЛЯ МОЗГА И СЕРДЦА

- ✓ Антиоксидант
- ✓ Антигипоксант



Регистрационное удостоверение №: ЛСР-007439/09  
Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания,  
перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

 **cotexc**