

Метаболическая терапия в неврологии: новые подходы

Регулярные выпуски «РМЖ» №8 от 10.04.2012 стр. 406

Рубрика: [Неврология](#)

Авторы: [Танащян М.М.](#) [Бархатов Д.Ю.](#)

Неуклонный рост числа больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга ставит как одну из важнейших задач ангионеврологии предотвращение прогрессирования этих заболеваний и улучшение качества жизни пациентов. Наряду с высокой смертностью социально значимыми являются и последствия сосудистых заболеваний головного мозга – развитие повторных нарушений мозгового кровообращения (НМК), сосудистой деменции, а также нередко состояние стойкой инвалидности с потерей трудоспособности.

В патогенезе как острых, так и хронических форм цереброваскулярной патологии важную роль играет дефицит кислорода, который приводит к ограничению аэробного образования энергии вследствие нарушения энергосинтезирующей функции дыхательной цепи митохондрий. В результате происходят накопление активных форм кислорода, истощение запасов эндогенных антиоксидантов и активация перекисного окисления липидов клеточных мембран (ПОЛ), что может приводить к гибели клеток мозга [6,20]. Ранее было показано, что активация ПОЛ наблюдается не только при острых НМК, но и при хронических цереброваскулярных заболеваниях (ХЦВЗ): дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) и последствиях НМК, так как мозг больных при этих состояниях находится в условиях хронической гипоксии вследствие развития гипертонической или атеросклеротической ангиопатии. В связи с этим становится очевидной целесообразность использования в комплексной терапии хронических сосудистых заболеваний мозга препаратов, способных защищать мозг от гипоксии и тем самым тормозить ПОЛ [1,5]. Оптимальная тактика лечения ишемического инсульта заключается в проведении тромболитической терапии в первые 3–4,5 ч после возникновения первых признаков инсульта. Однако в связи со сложностями доставки больного в указанное время, наличием множества противопоказаний к такому виду лечения, не всегда адекватным оснащением неврологических учреждений она проводится не более чем у 1–3% от общего числа больных с ишемическим инсультом [7]. Из других методов, применяемых в остром периоде ишемического инсульта, следует отметить: гипертоническую гемодилюцию с целью увеличения церебральной перфузии, антикоагулянтную и антиагрегантную терапию, поддержание АД на оптимальных цифрах, борьбу с осложнениями острого периода инсульта. Последнее время с целью нейропротекции стала широко применяться антиоксидантная терапия [4,12,15]. Терапия больных с ХЦВЗ включает неспецифическое профилактическое лечение с учетом факторов риска, имеющее целью предотвратить или значительно замедлить прогрессирование заболевания и включающее:

- нормализацию АД, углеводного и липидного обмена при их нарушении;
- борьбу с курением, ожирением и гиподинамией;
- ограничение употребления алкоголя, соли, животных жиров;
- при стенозирующем атеросклерозе магистральных артерий головы – оперативную коррекцию.

В связи с той большой ролью, которую играет оксидантный стресс в гибели мозгового вещества, больным с цереброваскулярными заболеваниями показаны курсы антиоксидантной терапии [17,19]. Эффективность антиоксидантной терапии при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях подчеркивается большим количеством исследователей [18,23].

Ведущими российскими научными учреждениями (ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН, НИИ фармакологии РАМН и ВНИЦ БАН) был разработан 3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат. Являясь многофункциональным препаратом, он действует, как антиоксидант, а с другой стороны, благодаря наличию в его формуле янтарной кислоты проявляет антигипоксические свойства, улучшая энергетический обмен в клетке. Являясь структурным аналогом витамина В6, имеет в своей фармакологической формуле метаболит цикла трикарбоновых кислот – сукцинат, обеспечивающий гораздо более мощные антиоксидантные и антигипоксические свойства, нежели другие антиоксидантные препараты, оказывающие позитивное влияние на основные звенья патогенеза заболеваний, связанных с процессами свободно-радикального окисления и кислородозависимыми патологическими состояниями. Кроме того, его химическая формула и механизм действия объясняют его чрезвычайно малые побочные эффекты, хорошую переносимость и минимум

противопоказаний [4,8]. На фармацевтическом рынке препарат представлен российской компанией «Сотекс» под названием «Нейрокс». Также он обладает антиатерогенным, ноотропным, ГАМК–протективным действиями. Доказана целесообразность использования препарата в комплексной терапии инсульта и других заболеваний нервной системы, при которых имеют место повышение скорости перекисного окисления липидов, гипоксия, нарушения мозгового метаболизма. Благодаря многофакторному механизму действия фармакологические эффекты препарата реализуются на трех уровнях – нейрональном, сосудистом и метаболическом. При этом он:

- активно реагирует с перекисными радикалами белков и липидов;
- оказывает модулирующее действие на некоторые мембрансвязанные ферменты (фосфодиэстеразу, аденилатциклазу), ионные каналы;
- обладает гиполипидемическим действием, снижает уровень перекисной модификации липопротеидов, уменьшает вязкость липидного слоя клеточных мембран;
- блокирует синтез некоторых простагландинов, тромбоксана и лейкотриенов;
- оптимизирует энергосинтезирующие функции митохондрий в условиях гипоксии, улучшает синаптическую передачу;
- оптимизирует реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов.

Таким образом, Нейрокс улучшает энергетический обмен клетки, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий, влияет на содержание биогенных аминов и улучшает синаптическую передачу. За счет наличия в его составе молекулы сукцината препарат оказывает влияние на работу дыхательной цепи, повышая ее эффективность; ингибирует свободнорадикальное окисление липидов мембран, связывая их перекисные радикалы; повышает активность антиоксидантных ферментов, ответственных за образование и расходование активных форм кислорода (в частности, супероксиддисмутазы).

Антистрессорное действие препарата выражается в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных показателей, восстановлении циклов сон–бодрствование, а также нарушенных процессов обучения и памяти, в снижении дистрофических, морфологических изменений, возникающих после стресса в различных структурах мозга. Нейрокс обладает геропротекторным действием; оказывает отчетливое корригирующее влияние на нарушенные при старении процессы обучения и памяти, улучшая процесс фиксации, сохранения и воспроизведения информации; способствует восстановлению эмоционального и вегетативного статуса; уменьшает проявления неврологического дефицита; снижает в мозге и крови уровни маркеров старения – липофусцина, малонового альдегида, холестерина. Механизм геропротективного действия препарата связан с его антиоксидантными свойствами, способностью ингибировать процессы перекисного окисления липидов, с прямым мембранотропным эффектом, способностью восстанавливать ультраструктурные изменения гранулярной эндоплазматической сети и митохондрий, модулировать работу рецепторов. Ноотропные его свойства выражаются в способности улучшать процессы обучения и памяти, противодействовать угасанию привитых навыков и рефлексов. Препарат модулирует рецепторные комплексы мембран мозга, в частности, бензодиазепиновые, ГАМКергические, ацетилхолиновые рецепторы. Он обладает антиатерогенным действием: снижает гиперлипидемию, препятствует активации перекисного окисления липидов, повышает активность антиоксидантной системы, тормозит локальные сосудистые механизмы атерогенеза, уменьшает риск развития патологических изменений в сосудистой стенке. Нейрокс снижает содержание атерогенных липопротеидов и триглицеридов, повышает уровень липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови. Кроме того, он подавляет агрегацию тромбоцитов и стабилизирует биологические мембраны (в частности, мембраны эритроцитов и тромбоцитов), ингибирует синтез тромбоксана А, лейкотриенов и усиливает синтез простациклина. Нейрокс способен оказывать выраженное потенцирующее действие на эффекты нейропсихотропных препаратов. Под его влиянием усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, снотворных, противосудорожных и анальгезирующих средств, что позволяет снизить их дозы и таким образом уменьшить побочные эффекты. Нейрокс оказался высокоэффективным при острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии, атеросклеротических нарушениях функций мозга и при других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей. Показано как профилактическое, так и лечебное действие препарата при данных заболеваниях [13]. Так, его курсовое применение в дозе 300–400 мг/сут. парентерально у больных ХЦВЗ на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза оказывало выраженное положительное влияние. При ХЦВЗ в фазе декомпенсации Нейрокс следует назначать внутривенно струйно или капельно в дозе 100 мг 2–3 раза в сут. на протяжении 14 дней. Затем – внутримышечно по 100 мг/сут. в последующие 2 нед. Для проведения профилактических курсов лечения при ХЦВЗ препарат вводят внутримышечно в дозе 100 мг 2 раза в сут. на протяжении 10–14 дней. Переносимость препарата хорошая, что позволяет рекомендовать Нейрокс в базовую терапию больных ХЦВЗ.

Эффективность препарата Нейрокс была неоднократно доказана в различных клинических исследованиях. Так, в 2010 г. на базе ЦКБ Управления делами президента РФ было проведено исследование действия препарата Нейрокс у 44 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения [3]. На фоне терапии отмечалась положительная динамика в восстановлении сознания, регресса очаговых неврологических симптомов. В наблюдении не было зарегистрировано нежелательных явлений и аллергических реакций, напрямую связанных с используемым препаратом или режимом дозирования.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о клинической эффективности, хорошей переносимости терапии Нейроксом у больных с легким и среднетяжелым ишемическим инсультом.

В открытое сравнительное контролируемое исследование на базе НИИ терапии СО РАМН [15] были включены 60 пациентов обоего пола с подтвержденным диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия 1–2 ст.». Терапия препаратом Нейрокс проводилась в течение 15 дней. Выявлено положительное влияние Нейрокса на окислительный потенциал липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а именно – уменьшение предрасположенности к окислительным процессам

ЛПНП in vivo под влиянием препарата. Выявлен дополнительный эффект препарата основной группы (Нейрокс) на антиоксидантный потенциал ЛПНП, а именно – повышение содержания в ЛПНП липофильных антиоксидантов а–токоферола и б–каротина, что более положительно характеризует Нейрокс в отношении антиоксидантных свойств. Отмечен более выраженный противоастенический эффект по 4 субшкалам: общей астении, сниженной активности, сниженной мотивации и психической астении. Выявлено положительное влияние препарата на уровень тревожности. Детальный анализ по субшкалам тревоги выявил положительную динамику в подгруппе «выраженная тревога» ($p < 0,05$) на фоне лечения препаратом Нейрокс, а также на вегетативную симптоматику. Выявлено положительное влияние препарата на когнитивную симптоматику нейродинамического типа. Следует особо подчеркнуть, что по ряду исследованных параметров Нейрокс превосходит препараты сходной химической структуры. Авторы другого исследования отметили хорошую переносимость этилметилгидроксипиридина сукцината, его полную совместимость с другими назначавшимися лекарственными средствами в лечении цереброваскулярных заболеваний [13]. Оказалось, что максимальный эффект наблюдался при одновременном проведении немедикаментозного лечения и нейрореабилитационных мероприятий. Полученные результаты позволили авторам констатировать, что максимально раннее начало лечения (желательно – в первые часы от момента развития инсульта) обеспечивает его достоверно более высокую эффективность. Полученные результаты подтверждают целесообразность применения этилметилгидроксипиридина сукцината (Нейрокс) у больных с различными клиническими проявлениями сосудистого поражения головного мозга. Необходимо максимально раннее начало введения препарата, назначение повторных курсов его введения одновременно с назначением антиагрегантов, при строгом контроле артериального давления и устранении других имеющихся факторов сердечно–сосудистого риска. В Научном центре неврологии РАМН также было проведено изучение влияния этилметилгидроксипиридина сукцината на основные субъективные и объективные проявления ХЦВЗ, а также влияние препарата на психоэмоциональное состояние пациентов по шкалам депрессии и астенизации у больных с ХЦВЗ. Под воздействием препарата отмечено улучшение состояния пациентов и уменьшение выраженности наиболее часто встречающихся клинических проявлений данной патологии – астенического синдрома, вегетативных и вестибулярно–мозжечковых нарушений. Показано достоверное улучшение когнитивных функций по результатам когнитивных вызванных потенциалов Р300. Препарат 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. Ряд работ посвящен применению препарата Нейрокс и при других формах церебральной дисфункции: хронических эпилептогенных очагах, синдроме хронической усталости и т.д. [2,4,7,9,11]. Подчеркивается достоверное многофакторное положительное действие препарата (при отсутствии противопоказаний). Таким образом, на основании многочисленных исследовательских работ показано, что препарат Нейрокс обладает широким спектром фармакологического действия, позволяющим с успехом применять его при всех формах ишемических цереброваскулярных заболеваний.

Литература

1. Антипенко Е.А., Густов А.В. Антиоксидантная терапия при дисциркуляторной энцефалопатии. Журн неврол и психиат. 2010; 110: 7 :53–55.
2. Арцимович Н.Г., Галушина Т.С. Синдром хронической усталости. М.: Научный мир, 2001.
3. Бадалян О.Л., Савенков А.А., Таишева К.Х., Тертышник О.Ю. Возможности применения Нейрокса в комплексном лечении хронической ишемии мозга. РМЖ, 2010, № 8.
4. Батышева Т.Т., Артемова И.Ю., и др. Хроническая ишемия мозга: механизмы развития и современное комплексное лечение // Справочник практического врача. Т. 3. М., 2004 С. 18–23
5. Биленко М.В. Теоретические и экспериментальные обоснования применения антиоксидантной терапии для профилактики острых ишемических повреждений в органах. В кн: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М.– 1982.– С. 195–213.
6. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг. Соросовский образовательный журнал, 2001, № 7, С. 21–27.
7. Гусев Е.И., Сковрцова В.И., Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001
8. Гусев Е.И., Сковрцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта. Consilium medicum (спецвыпуск «Неврология») 2003; 18–25
9. Дамулин И.В., Захаров В.В. Диагностика и лечение нарушений памяти и других высших мозговых функций у пожилых/ Под ред. Н.Н.Яхно. – М.: Универсум Паблишинг, 1997.
10. С.Н.Дума, Ю.И.Рагино Роль антиоксидантов в коррекции психовегетативных, астенических и когнитивных нарушений. Журнал «Трудный пациент» / Архив / № 4–2011 /
11. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995.
12. Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Жданова С.В. Коррекция свободнорадикального окисления у больных с расстройствами мозгового кровообращения. Трудный пациент. 2010; 8: 6–7: 26–30.
13. Камчатнов П.Р. Применение препарата НейроксTM у больных с расстройствами мозгового кровообращения. Справочник поликлинического врача, 2010, N 9.–С.54–57.
14. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. // Клиническая неврология. Медицина, 2002.
15. М.В.ПУТИЛИНА Комплексная терапия последствий ишемии мозга. Журнал "Медицинский совет" №9–10 (2010)
16. Смирнова И.Н., Суслина З.А., Танашян М.М. и др. Антиоксидантное и нейротрофическое действие цитофлавина при хронических цереброваскулярных заболеваниях // Вестник Санкт–Петербургской Гос. мед. академии им. И.И. Мечникова. – 2002. – № 3, С. 110– 114.
17. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашян М.М. соавт. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность

Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях //

18. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2000. – № 10. – С. 34–38.

19. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Ким Е.К. Антиоксидантное действие милдроната и L–карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // Экспер. и клин. фармакол. – 2003. – № 3. – С. 32 – 35.

20. Фёдорова Т.Н. Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемических повреждений). Дис. ... докт. биол. наук. М., 2004.

21. Шмырев В. И., Крыжановский С. М. Опыт применения отечественного препарата церетон у больных в остром периоде ишемического инсульта // Журн. Неврол и психиатр. 2008; 12: 46–49.

22. Clemens J.A. Cerebral ischemia gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants. Free Radic Biol Med. 2000; 28: 10: 1526–1531.

23. Kontos H. Oxygen Radical in Cerebral ischemia: The 2001 Willis ture. Stroke. 2001; 32: 2712–2716.

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский

журнал): http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Metabolicheskaya_terapiya_v_nevrologii_novye_podhody/?print_page=Y#ixzz5FAfKlf00