

# Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях

*И.Н. Смирнова, Т.Н. Фёдорова, М.М. Танащян, З.А. Суслина*

Сосудистые заболевания головного мозга из-за высокой распространенности и тяжелых последствий для состояния здоровья населения остаются в настоящее время важнейшей медицинской и социальной проблемой. Предотвращение их прогрессирования и улучшение качества жизни больных является одной из ключевых задач неврологии. В связи с этим представляется важным поиск новых направлений воздействия на различные звенья патогенеза ишемических повреждений мозга, а также расширение представлений о механизмах действия уже известных лекарственных препаратов.

В ряде экспериментальных работ [1, 15, 16, 20] было показано существенное значение окислительного стресса в патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК). Ишемия мозга инициирует каскад биохимических реакций, лежащих в основе тканевого повреждения. Основные механизмы нейронального повреждения включают истощение энергетических ресурсов в условиях ацидоза ткани мозга, нарушение ионного гомеостаза, избыточное накопление возбуждающих аминокислот и гиперпродукцию активных форм кислорода. Последние индуцируют развитие окислительного стресса, который характе-

ризуется повышенным образованием свободных радикалов и снижением активности антиоксидантной системы [2, 18]. Ткань мозга особенно чувствительна к окислительному стрессу, так как чрезвычайно богата ненасыщенными липидами, входящими в состав мембранных фосфолипидов и являющимися основными субстратами свободнорадикального (перекисного) окисления.

Как показали наши данные, традиционная лекарственная терапия, направленная на улучшение кровоснабжения мозга, не всегда препятствует нарастанию окислительных повреждений в организме пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга, что определило необходимость поиска препаратов, избирательно корригирующих эти процессы [12, 14]. В течение последних 15 лет в НИИ неврологии РАМН разрабатываются принципы антиоксидантной терапии у пациентов как с острыми, так и с хроническими формами сосудистой мозговой недостаточности – дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и последствиями НМК. В результате этих исследований была определена антиоксидантная активность ряда лекарственных препаратов при лечении цереброваскулярных заболеваний [6, 11–13].

Наиболее широкое применение в клинической практике нашли отечественные препараты эмоксипин и Мексидол – производные 3-оксипиридина, относящиеся к водорастворимым антиоксидантам биогенного типа и являющиеся структурными аналогами соединений группы витамина В<sub>6</sub> [4]. Важным положительным свойством антиоксидантов этой группы является способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Впервые клиническая эффективность и антиоксидантная активность эмоксипина при лечении больных с различными фор-

мами НМК были доказаны в 90-х годах прошлого столетия [6, 12].

Препарат **Мексидол** (3-окси-6-метил-2-этилпиридин сукцинат) был создан на основе эмоксипина с включением в его молекулу янтарной кислоты, что обеспечило расширение терапевтических возможностей препарата. Действие Мексидола заключается в антиоксидантном и мембранопротекторном эффектах, которые обеспечиваются ингибированием свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран и модулированием синтеза простагландинов, повышением активности антиоксидантных ферментов организма, повышением содержания полярных фракций липидов и снижением соотношения холестерина/фосфолипиды, модулированием активности ферментов и рецепторных комплексов мембран клеток мозга и крови (эритроцитов и тромбоцитов), а также активацией энергосинтезирующих функций митохондрий [3, 4].

В настоящее время накоплен достаточно большой опыт применения Мексидола в неврологической практике, однако некоторые вопросы, связанные с применением этого препарата у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, остаются недостаточно изученными. Целью нашей работы явилось проведение комплексного клинико-биохимического исследования эффективности Мексидола у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, с детальным анализом взаимосвязи между клинической эффективностью препарата и количественными характеристиками окислительного стресса. Соответственно, в задачи нашего исследования входили:

1) оценка динамики основных клинических синдромов у больных с дисциркуляторной энцефалопатией и по-

ГУ НИИ неврологии РАМН, Москва.

**Ирина Николаевна Смирнова** – канд. мед. наук, врач 2-го сосудистого отделения.

**Татьяна Николаевна Фёдорова** – докт. биол. наук, вед. сотр. лаборатории биохимии.

**Маринэ Мовсесовна Танащян** – докт. мед. наук, ученый секретарь института.

**Зинаида Александровна Суслина** – член-корр. РАМН, директор института.

**Таблица 1.** Субъективная оценка эффективности терапии Мексидолом больными в группе Мексидола (N = 23) и в группе сравнения (N = 20)

Эффект	Мексидол, n (%)	Группа сравнения, n (%)
Положительный в том числе	22 (95,7%)*	13 (65%)
хороший и отличный	12 (52,2%)	4 (20%)
удовлетворительный	10 (43,5%)	9 (45%)
Отрицательный в том числе	1 (4,3%)*	7 (35%)
без эффекта	1 (4,3%)	5 (25%)
ухудшение	0	2 (10%)

\* p < 0,05.

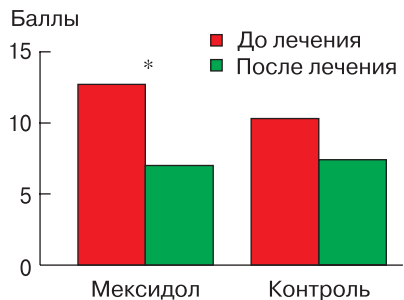
следствиями ишемических НМК на фоне лечения Мексидолом;

2) оценка влияния терапии Мексидолом на состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты, характеризующих степень выраженности окислительного стресса;

3) проведение сопоставления между вышеуказанными параметрами окислительного стресса и клиническими характеристиками заболевания (в том числе их динамикой) на фоне терапии Мексидолом.

### Клиническая характеристика больных и методы исследования

В исследование были включены 43 пациента (19 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 42 до 75 лет (средний возраст составил 61,2 ± 8,8 лет), страдающих дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии или имеющих последствия НМК ишемического характера с легкой либо умеренно выраженной неврологической симптоматикой. Основными сосудистыми заболеваниями, обусловившими развитие неврологических расстройств у обследо-



**Рис. 1.** Динамика выраженности основных субъективных симптомов до и после лечения в баллах. \* p = 0,0045.

ванных больных, были артериальная гипертония и атеросклероз (в том числе в сочетании друг с другом).

Эффективность Мексидола исследовалась открытым способом. 23 пациента получали препарат в суточной дозе 300 мг в сутки (утром по 4,0 мл 5% раствора на 250,0 мл физиологического раство-

ра внутривенно капельно и вечером – 2,0 мл 5% раствора внутримышечно) в течение 10 дней. При необходимости больные получали базовую гипотензивную, кардиальную и антидиабетическую терапию. Группу сравнения составили 20 пациентов, сопоставимых по полу, возрасту и характеру заболевания, получавших в течение 10 дней лишь вышеуказанную базовую терапию. На протяжении всего курса лечения пациентам обеих групп **не назначались** вазоактивные, ноотропные, психотропные, антиагрегантные и антикоагулянтные препараты.

Для оценки эффективности терапии до начала лечения и после его окончания определяли выраженность основных субъективных проявлений заболевания (головной боли, головокружения, шума в голове, нарушений сна, утомляемости, снижения памяти и настроения, эмоциональной лабильности), а также показателей неврологического статуса (вестибуло-мозжечковых, двигательных, экстрапирамидных, чувствительных и псевдобульбарных расстройств) с помощью 5-балльной рейтинговой шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома (0 – симптом отсутствует, 1 – легкие проявления, 2 – умеренные проявления, 3 – значительные проявления, 4 – грубые проявления). Общая эффективность лечения оценивалась исследователем и пациентом по 5-ступенчатой шкале: 0 – ухудшение, 1 – без динамики, 2 – удовлетворительно (небольшое улучшение), 3 – хорошо (заметное улучшение), 4 – отлично (исчезновение симптомов).

Количественную характеристику окислительного стресса в динамике до и после курса лечения осуществля-

ли с помощью метода железоиндуцированной хемилюминесценции суммарной фракции липопротеинов низкой и очень низкой плотности, выделенных из сыворотки крови пациентов [17]. Этот метод отличается высокой специфичностью к свободнорадикальным процессам. В работе регистрировали ряд информативных кинетических параметров: уровень первичных продуктов перекисного окисления липидов, преимущественно гидроперекисей липидов (h), устойчивость липопротеиновых структур к окислению (τ) и максимальную способность липидов к перекисному окислению (H). Полученные результаты подвергались статистической обработке на основе пакета программ Statistica 99 (StatSoft, США).

### Результаты исследования и их обсуждение

При общей оценке эффекта лечения было выявлено четкое превалирование положительных результатов при использовании Мексидола (95,7%) по сравнению с группой сравнения (65%) (табл. 1).

Разница суммарного балла, отражающая динамику субъективных проявлений заболевания до и после лечения, в группе больных, получавших Мексидол, оказалась достоверно большей, чем в группе сравнения (5,7 ± 2,9 и 2,9 ± 2,1 соответственно, p = 0,0045) (рис. 1). При лечении Мексидолом достоверно чаще наблюдалось уменьшение выраженности эмоциональной лабильности, тревоги и депрессивных реакций, утомляемости, шума в голове, нарушений сна (рис. 2). Однако по отношению к таким частым при дисциркуляторной энцефалопатии симптомам, как головная боль и головокружение, улучшение при лечении Мексидолом оказалось статистически недостоверным. В трех наблюдениях на фоне лечения Мексидолом отмечалось уменьшение степени выраженности подкорковой симптоматики: у двоих больных – тремора при статическом напряжении и у одного – атетоидного гиперкинеза.

Объяснить избирательное действие препарата на те или иные симптомы можно исходя из его фармакологических свойств. Транквилизирующее действие Мексидола связывают с взаимодействием 3-оксипиридинол с ГАМК-бензодиазепиновым хлор-ионо-

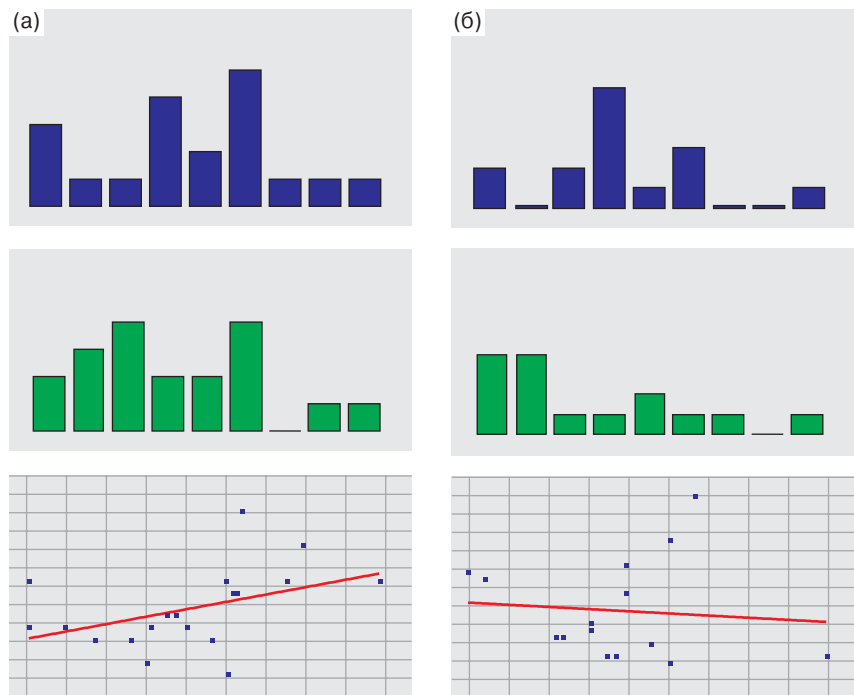
форным рецепторным комплексом нейрональных мембран [3, 4]; клинически этот эффект был подтвержден у больных с невротами [8] и у пациентов с органическими эмоционально-лабильными расстройствами [10]. Описано положительное влияние Мексидола на подкорковую симптоматику у больных с хроническим нейрорепитическим синдромом [9], а в экспериментальных работах на животных было показано, что благодаря антиоксидантным свойствам Мексидол защищает nigrostriарные дофаминергические нейроны от повреждения и гибели, в результате чего увеличивается синтез дофамина в стриатуме [5, 7].

Результаты хемилюминесцентного анализа показали, что исходно у обследованных больных наблюдалось значительное, почти в 2 раза по сравнению с контролем, снижение устойчивости липопротеиновых структур к окислению ( $54,6 \pm 23,1$  с, норма –  $93,6 \pm 18,0$  с), что свидетельствует о недостаточной эффективности эндогенной антиоксидантной защиты. В то же время средние величины показателей, отражающих уровень гидроперекисей липидов и максимальную способность липопротеинов к окислению, не выходили за рамки нормальных значений. Отсутствие выраженного повышения содержания в крови перекисных продуктов, по видимому, можно объяснить тем, что в исследование были включены больные с легкой формой дисциркуляторной энцефалопатии (I–II стадии) или негрубыми остаточными явлениями НМК в поздние сроки (не менее 1 мес после перенесенного сосудистого эпизода). Это согласуется с полученными нами ранее данными о взаимосвязи между тяжестью сосудистого поражения головного мозга и степенью окислительных повреждений липопротеинов [15].

После курса лечения у больных, получавших Мексидол, произошло достоверное повышение резистентности липопротеиновых структур к перекисному окислению (до нормальных значений, или на 44% от исходного уровня), что свидетельствует о восстановлении активности эндогенной антиоксидантной системы. В группе сравнения данный показатель остался сниженным. Важным результатом нашего исследования явилось статистически значимое (на 12,7%) снижение уровня гидроперекисей липидов у



**Рис. 2.** Частота положительной динамики (%) со стороны отдельных симптомов заболевания на фоне лечения Мексидолом. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,005$ .



**Рис. 3.** Корреляция между исходным уровнем гидроперекисей липидов (синие гистограммы) и динамикой неврологических симптомов в баллах (зеленые гистограммы) под действием Мексидола. а – группа терапии Мексидолом, корреляция достоверна ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,02$ ). б – контрольная группа, корреляция отсутствует ( $r = -0,08$ ,  $p > 0,05$ ).

пациентов, получавших лечение Мексидолом (табл. 2), в то время как в группе больных, получавших лишь базисную терапию, каких-либо изменений в параметрах перекисного окисления липидов не произошло. На ос-

новании полученных данных можно заключить, что Мексидол обладает выраженной антиоксидантной активностью, существенно увеличивает резистентность липопротеиновых структур к окислению, проявляя таким об-

**Таблица 2.** Интенсивность процессов перекисного окисления липидов и их динамика под влиянием антиоксидантной терапии

Группа лечения	Параметры Fe <sup>2+</sup> -индуцированной хемилюминесценции					
	гидроперекиси липидов, мВ		эндогенная антиоксидантная защита, с		окисляемость липидов, мВ	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мексидол (n = 19)	100,4 ± 22,4	87,6 ± 19,6**	58,4 ± 19,7*	103,5 ± 40,3*,***	1156 ± 243	1141 ± 249
Группа сравнения (n = 15)	93,6 ± 8,4	93,6 ± 8,4	52,9 ± 19,7*	52,8 ± 20,9*	1121 ± 238	1222 ± 205
Норма (n = 11)	92,9 ± 10,7		93,6 ± 18,0		1229 ± 185	

\* p = 0,000 (достоверные различия с нормой).

\*\* p < 0,05.

\*\*\* p = 0,0008 (достоверные различия до и после лечения Мексидолом).

# p = 0,0002 (достоверные различия с группой сравнения).

разом у больных с цереброваскулярными заболеваниями свойства мембранопротектора.

Нам удалось установить зависимость клинической эффективности препарата от исходного состояния процессов перекисного окисления липидов при проведении корреляционного анализа. Оказалось, что у больных, получавших лечение Мексидолом, имеется статистически значимая зависимость между степенью регресса неврологических симптомов в баллах и исходным уровнем гидроперекисей липидов (r = 0,41, p = 0,019), в то время как в группе сравнения аналогичной зависимости выявлено не было

(рис. 3). Отмечена также тенденция обратной корреляции между степенью клинического улучшения в результате лечения Мексидолом и эндогенной антиоксидантной активностью (r = -0,35, p = 0,058). Другими словами, чем выше у больных была исходная активность перекисного окисления липидов, тем отчетливее было клиническое улучшение после проведенного курса лечения Мексидолом, что указывает на патогенетическую роль окислительного стресса и необходимость коррекции этих нарушений при хронических цереброваскулярных заболеваниях.

На основании проведенной работы можно сделать следующие выводы.

1. Применение Мексидола у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся клинических проявлений данной патологии – астенического синдрома, психоэмоциональных расстройств и кохлеовестибулярных нарушений.

2. Биохимической основой терапевтического действия Мексидола является его антиоксидантная активность: Мексидол существенно уменьшает повреждение липопротеиновых структур, восстанавливая активность эндогенной антиоксидантной системы.

3. Максимальный терапевтический эффект Мексидола наблюдается у больных с изначально повышенным содержанием продуктов перекисного окисления липидов и истощенной антиоксидантной защитой, что указывает на значение окислительного стресса в патогенезе хронических цереброваскулярных заболеваний.

Полученные данные демонстрируют перспективу применения Мексидола в качестве нейропротектора при сосудистых заболеваниях головного мозга.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)

## МЕКСИДОЛ – профессионал в защите мозга.

- Применяется в ургентной терапии как ишемического, так и геморрагического инсульта
- Быстро восстанавливает функциональную активность мозга и не влияет на периферическую и центральную гемодинамику
- Оказывает прямое антигипоксическое, антиоксидантное действие
- Уменьшает нежелательные эффекты транквилизаторов, нейролептиков, антидепрессантов, снотворных и противосудорожных средств
- Снижает летальность при ОНМК, особенно досуточную