Антиоксидантная терапия хронических цереброваскулярных заболеваний

Танашян М.М., Лагода О.В., Федин П.А., Кшова И.И., Родионова Ю.В. «РМЖ» №8 от 21.04.2010 стр. 487

[О статье](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Antioksidantnaya_terapiya_hronicheskih__cerebrovaskulyarnyh_zabolevaniy/?print_page=Y)

811

0

[Регулярные выпуски «РМЖ» №8 от 21.04.2010](https://www.rmj.ru/archive/489/) стр. 487

Рубрика: [Неврология](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/)

Авторы: [Танашян М.М.](https://www.rmj.ru/authors/tanashyan_m_m/) [Лагода О.В.](https://www.rmj.ru/authors/lagoda_o_v/) [Федин П.А.](https://www.rmj.ru/authors/fedin_p_a/) [Кшова И.И.](https://www.rmj.ru/authors/kshova_i_i/) [Родионова Ю.В.](https://www.rmj.ru/authors/rodionova_yu_v/)

**Для цитирования:** Танашян М.М., Лагода О.В., Федин П.А., Кшова И.И., Родионова Ю.В. Антиоксидантная терапия хронических цереброваскулярных заболеваний // РМЖ. 2010. №8. С. 487

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, сосудистой деменции, а также нередко состояние стойкой инвалидности с потерей трудоспособности.

В патогенезе как острых, так и хронических форм цереброваскулярной патологии важное значение имеет дефицит кислорода, который приводит к ограничению аэробного образования энергии вследствие нарушения энергосинтезирующей функции дыхательной цепи митохондрий. В результате происходит накопление активных форм кислорода, истощение запасов эндогенных антиоксидантов и активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран, что может приводить к гибели клеток мозга [1]. Ранее было показано, что активация ПОЛ наблюдается не только при острых НМК, но и при хронических формах цереброваскулярной патологии: 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 [2,3].
Лечение когнитивных расстройств, в том числе возникающих вследствие острых и хронических сосудистых заболеваний головного мозга, является весьма сложным и не всегда успешным. Несмотря на широкий спектр различных препаратов, которые предлагаются фармацевтическим рынком, данная проблема еще далека от окончательного решения [4–6].
Наиболее перспективными препаратами этой группы оказались производные 3–оксипиридина, важным положительным свойством которых является способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Мексиприм обладает выраженными антигипоксантными свойствами, способствует аэробному окислению глюкозы при остром стрессе, предотвращает накопление лактата как в центральной нервной системе, так и в периферических органах. Помимо этого, Мексиприм характеризуется выраженной антиоксидативной активностью, ограничивая перекисное окисление липидов при разнородных стрессогенных состояниях и патологических процессах.
Мексиприм оказывает влияние на физико–химические свойства мембраны, при этом ее вязкость уменьшается и увеличивается текучесть, в результате происходят изменения ее функциональной активности. Это приводит к конформационным изменениям синаптических мембран, вследствие чего проявляется модулирующее действие Мексиприма на активность мембраносвязанных ферментов, ионных каналов и рецепторных комплексов, в том числе бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый, усиливается их способность связывания с лигандами, повышается активность нейромедиаторов и активация синаптических процессов.
Основными эффектами Мексиприма являются повышение активности антиоксидантных ферментов, ответственных за образование и расходование активных форм кислорода (в частности, супероксиддисмутазы); улучшение энергетического обмена клетки, активация энергосинтезирующей функции митохондрий, а также влияние на содержание биогенных аминов и улучшение синаптической передачи; ингибирование синтеза тромбоксана А, лейкотриенов и усиление синтеза простациклина, что способствует улучшению эндотелиальной функции; стабилизация биологических мембран, в частности мембран эритроцитов и тромбоцитов, уменьшение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности. Эти эффекты определяют его нейропротективное, антигипоксическое, антиоксидантное и антистрессорное действие. Также важно отметить анксиолитическое действие Мексиприма, его вегетостабилизирующий эффект и высокую терапевтическую эффективность при метаболических энцефалополиневропатиях [7].
С целью исследования оценки эффективности и безопасности применения Мексиприма у пациентов с хроническими формами недостаточности кровоснабжения мозга было проведено изучение влияния препарата на основные субъективные и объективные проявления ДЭ, а также на психоэмоциональное состояние пациентов по шкалам депрессии и астенизации.
Влияние препарата на когнитивные функции оценивалось по результатам:
а) психометрических тестов;
б) нейрофизиологического исследования (когнитивные вызванные потенциалы Р300).
Материалы и методы
Всего в исследование было включено 20 пациентов (16 женщин и 4 мужчин) в возрасте от 51 до 74 лет (средний возраст 64,6±7,7 года) с ДЭ I–II стадии или последствиями НМК ишемического характера с легкой либо умеренно выраженной неврологической симптоматикой. У 5 больных (25%) в анамнезе был перенесенный ишемический инсульт, у 14 больных (75%) очевидны признаки ДЭ 1–2–й степени. Из основных сосудистых заболеваний: у всех 20 пациентов (100%) была артериальная гипертензия, в том числе у 6 пациентов (30%) артериальная гипертензия сочеталась со стенозирующим процессом магистральных артерий головы. Еще у 2 (10%) пациентов в анамнезе была операция протезирования клапанов по поводу порока сердца.
В исследование не включались пациенты с грубыми двигательными и речевыми нарушениями, которые могли затруднить проведение нейропсихологического и электрофизиологического исследования, а также пациенты с нестабильной соматической патологией. Все включенные в исследование вне острого периода ишемического инсульта (не менее полугода после перенесенного НМК) пациенты оценивались по Краткой шкале оценки психиатрического статуса (Mini–Mental State Examination–MMSE) с исходным минимумом 26 баллов.
Курс лечения включал Мексиприм в суточной дозе 200 мг/сут. (утром по 4,0 мл 5% раствора на 250,0 мл физиологического раствора внутривенно капельно в течение 14 дней, а затем в течение 4 нед. продолжался пероральный прием препарата в дозировке 125 мг 3 раза/сут.). При необходимости больные получали базовую гипотензивную и кардиальную терапию, антиагрегантные и антикоагулянтные препараты. На протяжении всего курса лечения пациентам не назначались вазоактивные, ноотропные, психотропные 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 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). Влия­ние Мексиприма на основные субъективные проявления ДЭ, психоэмоциональное состояние пациентов и на когнитивные функции проводилось с использованием шкал депрессии и астенизации, по результатам психометрических тестов и нейрофизиологического исследования (когнитивные вызванные потенциалы Р300, ЭЭГ).
Результаты и их обсуждение
В неврологическом статусе при включении в исследование у многих больных превалировала негрубая вестибулярно–мозжечковая симптоматика – в 85% случаев, пирамидная симптоматика (в виде оживления и асимметрии сухожильных рефлексов, появления односторонних пирамидных знаков, легких парезов конечностей) отмечаласьу 45% пациентов, нарушение чувствительности – у 20% пациентов; вегетативные симптомы (тремор рук, гипергидроз ладоней и стоп, вазомоторные реакции, эмоциональная лабильность) – в 55% случаев.
Оценка динамики субъективных симптомов заболевания (по шкале CGIC–CGIP) показала, что в той или иной степени положительное действие Мексиприма у больных в целом по группе имелось в 90% наблюдений (18 пациентов), отсутствие эффекта отмечено в 5% случаев (1 пациент), также в 5% случаев (1 пациент) отмечено ухудшение состояния в виде появления экстрасистол и дискомфорта в области сердца (рис. 1). Ни у одного из включенных в исследование пациента осложнения не отмечены.
При рассмотрении таких основных параметров го­меостаза, как артериальное давление, частота пульса, ЭКГ, можно отметить, что применение Мексиприма в 95% случаев не вызвало побочных реакций кардиального характера (аритмии, тахикардии), была отмечена стабилизация исходно повышенных цифр артериального давления (в том числе и с учетом проводимой гипотензивной терапии). Только в одном случае было отмечено появление экстрасистолии как при контроле частоты пульса, так и подтвержденной при ЭКГ.
При оценке эффективности лечения был выявлен преимущественный регресс субъективных симптомов заболевания. Так, достоверно чаще (в 80% случаев) отмечалось уменьшение выраженности эмоциональной лабильности, тревоги и депрессивных реакций, утомляемости, головной боли, головокружения. С другой стороны, такие субъективные симптомы, как ухудшение кратковременной памяти и внимания, шум в голове на фоне лечения Мексипримом изменились незначительно: улучшение их отметили только 20% пациентов. В единичных случаях на фоне лечения препаратом не было отмечено эффекта ни по одному из оцениваемых показателей (у 1 пациента). Также отмечалась положительная динамика и в неврологическом статусе с регрессом преимущественно вестибулярно–мозжечковых и вегетативных симптомов (рис. 2).
Проведенный анализ показателей результатов нейропсихологического исследования до и после приема препарата Мексиприм выявил:
• улучшение в оценке психического состояния у всех пациентов по показателям шкалы MMSE (с 26 до 29 баллов);
• улучшение нейродинамических показателей, которые характеризуются увеличением темпа психической деятельности, повышением работоспособности и продуктивности деятельности (в 45% случаев);
• улучшение выполнения счетных операций, которое проявляется уменьшением времени затраченного на выполнение задания (в 35% случаев);
• уменьшение количества ошибок при выполнении задания, что позволяет говорить о повышении концентрации и удержания внимания (в 20% случаев);
• увеличение объема слухоречевой памяти, увеличение объема первичного восприятия, значительное сокращение «лишних» слов, повышение продуктивности мнестической деятельности, устойчивости внимания (в 55% случаев);
• при исследовании долговременной памяти на­блюдалось повышение устойчивости следов в условиях интерференции, что сделало доступным большее воспроизведение слов при отсроченном воспроизведении (в 75% случаев) (рис. 3).
В картине ЭЭГ у больных до приема Мексиприма отмечались легкие (у 5 больных – 25%) либо умеренные (у 15 пациентов – 75%) диффузные изменения биоэлектрической активности мозга в виде дезорганизации, замедления a–ритма, снижения общего амплитудного уровня ЭЭГ, пароксизмальные знаки – у 3 больных. Проведенный курс лечения Мексипримом не выявил влияния на электрическую активность мозга, и в целом картина ЭЭГ после всего курса лечения (внутривенного и перорального) существенно не изменилась.
В то же время, по данным вызванных потенциалов Р300, отмечено позитивное влияние препарата на когнитивные функции. До лечения пик Р300 не выделялся у 7 больных, а после курса у всех исследованных больных отмечалось четкое выделение пиков. Среднее значение латентности Р300 на фоне лечения Мексипримом уменьшилось (до лечения – 338,1±30,5 мс, после лечения – 330,1±30,3 мс), а амплитуда увеличилась (до лечения – 7,0±3,2 мкВ, после лечения – 9,2±3,4 мкВ). В це­лом по группе у 17 пациентов отмечалась по­ло­жительная динамика в показателях Р300, у 3 отмечена отрицательная динамика в виде увеличения латентности пика Р300.
Таким образом, наряду с улучшением общей клинической симптоматики Мексиприм, ускоряя нейродинамические параметры работы мозга и улучшая концентрацию внимания, оказывает положительное влияние на мнестическую функцию, увеличивая объем кратковременной и долговременной памяти, что в целом способствует повышению работоспособности (согласно ре­зультатам исследования когнитивных вызванных потенциалов). Показано, что адекватные курсовые дозы Мексиприма влияют на расстройства памяти и внимания, улучшая общий эмоциональный фон пациента.
Полученные данные демонстрируют перспективу применения Мексиприма в качестве препарата с нейропротекторным механизмом действия при сосудистых заболеваниях головного мозга. Все вышеперечисленные эффекты Мексиприма позволяют рассматривать его как препарат с определенными защитными свойствами в отношении функций мозга, в том числе и при планировании операций на фоне нарушения центральной гемодинамики (кардио– и ангиохирургические операции). Особое внимание следует уделить такому позитивному эффекту Мексиприма, как отсутствие побочного действия на кардиальные проявления сердечно–со­судистых заболеваний.
Выявленное отсутствие стимулирующего эффекта на биоэлектрическую активность мозга позволяет рекомендовать применение Мексиприма для коррекции имеющихся когнитивных расстройств, в том числе и у пациентов, имеющих пароксизмальную активность (по данным ЭЭГ).
Выводы
Мексиприм обладает широким спектром фармакологического действия, позволяющим применять его при всех формах ишемических цереброваскулярных заболеваний.
Применение Мексиприма у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся клинических проявлений данной патологии – астенического синдрома, вегетативных и вестибулярно–мозжечковых нарушений.
Применение Мексиприма 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.
Отсутствие влияния на кардиальную составляющую сердечно–сосудистых заболеваний позволяет рекомендовать применение Мексиприма в качестве церебропротективного средства у пациентов с ангио– и кардиохирургическими операциями (аорто–коронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца).





Литература
1. 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.
2. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг. // Соросовский образовательный журнал, 2001, № 7, С. 21–27.
3. Фёдорова Т.Н. Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемических повреждений). Дис. … докт. биол. наук. М., 2004.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горяйнова И.И. Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии. М., 2000, с. 14.

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): <http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Antioksidantnaya_terapiya_hronicheskih__cerebrovaskulyarnyh_zabolevaniy/?print_page=Y#ixzz4zc5NXIcQ>