

В.И. ШМЫРЕВ,  
д. м. н., профессор,

С.М. КРЫЖАНОВСКИЙ,

Учебно-научный  
медицинский центр  
Управления делами  
Президента РФ

# Антиоксиданты в комплексной терапии острого периода ишемического инсульта

*Ишемический инсульт является ведущей причиной смертности и инвалидности в странах Восточной Европы и России в частности (14, 25). В связи с этим поиск организационных и терапевтических стратегий лечения инсульта с целью снижения риска возникновения и степени инвалидизации после него является одной из приоритетных задач современной системы здравоохранения.*

**О**дним из важнейших направлений в лечении острого инсульта является совершенствование и поиск новых нейропротекторов и препаратов, обладающих нейропротективным эффектом, с целью достоверного снижения повреждения мозговой ткани в результате ишемии и реперфузии (16, 26).

Антиоксиданты были определены как препараты, обладающие нейропротективным эффектом, после того как появились доказательства наличия окислительного стресса при ишемии мозга (14). Образование свободных радикалов, усиление перекисного окисления липидов на фоне снижения уровня тканевых антиоксидантов могут играть основную роль в патогенезе повреждения нейронов в результате инсульта (12).

Интерес к данной проблеме возник в 1960-1970 годах. Экспериментальным путем было установлено вовлечение перекиси водорода, супероксида и его производных в развитие ряда патологических процессов, определяющих повреждение клетки – ишемия, воспаление, острая гипертония, травматическое пораже-

ние мозга. Несколько позднее установлена роль гидроксил-радикала, перекиси водорода и супероксид анион-радикала в повреждении сосудистой стенки и влиянии на гладкую мускулатуру церебральных сосудов, приводящим к вазодилатации (21). В настоящее время установлено участие активных форм кислорода и окислительного стресса в возникновении рестенозов после ангиопластики и шунтирования (23).

Наряду с изучением механизмов окислительного стресса при ишемии изучается иной механизм повреждения ткани – реперфузионный. Восстановление кровотока и реоксигенация мозговой ткани, с одной стороны, позволяет поддерживать жизнеспособность нейрона, а с другой – появляется кислород, который становится участником многочисленных ферментативных реакций, в результате которых образуются реактивные оксиданты. При этом отмечено, что в результате реперфузии повышается содержание кислорода до уровня, при котором митохондрии не могут его полностью утилизировать, около 2-5% электронного потока идет на образование перекиси водорода и появление радикалов кислорода, которые затем преобразуются с участием ферментов – каталазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы. Последний наиболее интенсивно снижает степень повреждения мозговой ткани в результате воздействия супероксидрадикалов.

Известны три типа супероксиддисмутазы (СОД) в нервной ткани, кофакторами фермента выступают цинк, медь и марганец. При этом

для каждого типа свойственна определенная локализация: CuZn-СОД находится во внутриклеточной жидкости, Mn-СОД – является митохондриальным ферментом и третий тип супероксиддисмутазы активен во внеклеточном пространстве. Наибольшей активностью обладает первый тип CuZn-СОД. В связи с тем, что супероксиддисмутазы присутствуют в основных структурах, которые вовлекаются при ишемии, фермент играет одну из активных ролей в предотвращении повреждающего воздействия реперфузии в условиях ишемии. Другие антиоксиданты, включая глутатион, аскорбиновую кислоту, витамин Е также вовлечены в детоксикацию свободных радикалов. Во время реперфузии происходит нарушение механизмов антиоксидантной защиты в ответ на избыточную продукцию радикалов кислорода, что приводит к дезактивации системы детоксикации, потреблению антиоксидантов и неадекватному восполнению антиоксидантов в ишемизированной ткани мозга (13). В связи с этим нивелирование дисбаланса антиоксидантной системы является одним из направлений возможного терапевтического воздействия.

Несмотря на ряд сложностей в оценке активности антиоксидантной системы, на моделях животных и у человека было установлено повреждение мембран клеток путем окисления липидов и протеинов и ускорение этих процессов в условиях ишемии и реперфузии. При этом, нет убедительных доказательств, свидетельствующих на какие преимущественно механизмы

влияет ишемия, а на какие – реперфузия (22).

Проведение клинических исследований окислительного стресса у больных с инсультом все еще затруднительны в силу методологических трудностей объективной оценки свободно-радикального окисления в мозговой ткани. Исследовательским материалом при оценке антиоксидантов является кровь, моча, цереброспинальная жидкость. Так, были получены доказательства снижения концентраций витаминов А, Е и С, а также каратиноидов в плазме у больных с инсультом и повышение тиобарбитурат-реактивных субстанций в крови в течение 2 дней после острой ишемии мозга. Некоторые исследования показали снижение активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови больных с острым инсультом (14, 22, 27).

Исследование цереброспинальной жидкости и плазмы крови у больных с инсультом выявило, что антиоксидантная активность плазмы ассоциируется с объемом ишемического инфаркта и последующей степенью неврологического дефицита, в то время как антиоксидантная активность, определяемая в цереброспинальной жидкости, не выявляет данную зависимость. Пациенты с более низким интегральным показателем активности антиоксидантной системы имели больший объем инфаркта и худшие показатели по результатам неврологического тестирования (22).

Были также выявлены особенности изменения антиоксидантной активности при подтипах инсульта. Так, для больных с кардиоэмболическим инсультом характерно повышение малондиальдегида и 4-гидроксиноненала. Сравнение с контрольной группой, куда вошли больные без инсульта, выявило достоверное повышение малонового диальдегида, что позволило рассматривать данный фермент как маркер перекисного окисления липидов в условиях окислительного стресса.

Используется еще один маркер свободно радикального поражения липидов – это F2-изопропан,

который является стабильной простагландин-F2-подобной субстанцией и формируется при окислении арахидоновой кислоты в клеточной мембране неферментативным путем. В более ранних исследованиях не было выявлено особенностей при его измерении у пациентов контрольной группы и больных с инсультом (14). Однако последние исследования показали, что F2-изопропаны являются ценными маркерами активности свободных радикалов у пациентов с острым ишемическим инсультом. Было установлено, что окислительный стресс может быть ранним стимулом активации матриксной металлопротеиназы 9, которая является важным маркером повреждения гематоэнцефалического барьера и геморрагической трансформации после инсульта. При этом не была выявлена зависимость между уровнем F2-изопропанов и тяжестью инсульта, объемом инфаркта, функциональными исходами (19).


Результаты экспериментальных и пилотных клинических исследований были положены в основу эпидемиологических исследований, целью которых было выявить влияние приема антиоксидантов на профилактику инсульта. Были получены данные, что высокое содержание антиоксидантов в плазме крови свидетельствует о более низком риске церебрального инсульта, однако исследования дополнительного приема антиоксидантов не показали обнадеживающих результатов (17).

Исследование пищевого рациона у 6318 женщин и 4989 мужчин в возрасте от 45 до 64 лет не выявило влияния диеты, обогащенной витамином С,  $\alpha$ -токоферолом и провитамином А (каротиноиды), на толщину сосудистой стенки, которая рассматривается как один из показателей прогрессирования атеросклероза – одного из основных факторов риска ишемического инсульта (20). Также не было показано преимуществ ежедневного приема витамина С (500 мг), витамина Е (402 мг) и бета-каротина (50 мг), последние принимались через день с целью профилактики сердечно-

сосудистых заболеваний, а также для замедления развития когнитивных нарушений, которые сопровождают ряд сердечно-сосудистых заболеваний (18). Объяснением неэффективности приема вышеуказанных оральных антиоксидантов могут служить несколько причин, в частности, неправильный выбор антиоксидантов, недостаточность доз, методологические сложности оценки эффективности антиоксидантов (23, 24).

Однако наряду с тестированием эффективности естественных антиоксидантов и по мере изучения механизмов ишемического каскада разрабатывались синтетические субстанции, обладающие антиоксидантными свойствами. Фармакологические исследования на моделях животных показали, что молекулы антиоксидантов (СОД, сопряженная с полиэтиленгликолем, каталаза, лазароид) могут проникать через гематоэнцефалический барьер и снижать уровень ишемического повреждения мозга (14). Наиболее перспективными препаратами этой группы оказались производные 3-оксипиридина, важным положительным свойством которых является способность проникать через гематоэнцефалический барьер (10).

На моделях животных было показано, что применение препаратов (экстракт *Ginkgo biloba* (EGb) и  $\alpha$ -липоевая кислота), влияющих на окислительный стресс, приводит к достоверному снижению объема инсульта (15).

В нашей стране разработка молекул началась в начале 1980 годов. В НИИ Фармакологии РАМН была разработана субстанция сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина, способная влиять на процессы окислительного стресса в условиях ишемии (1). Производные 3-оксипиридина (3-ОП) относятся к простейшим гетероциклическим аналогам ароматических фенолов и в этой связи проявляют антиоксидантные и антирадикальные свойства. Они являются структурными аналогами соединений группы витамина В<sub>6</sub> (пиридоксол, пиридоксаль и пиридоксамин), играющих важную роль в жизнедеятельности организма. 

На основе 3-ОП разработаны и внедрены в клиническую практику лекарственные препараты Эмоксипин и Мексидол. Эффекты данных антиоксидантных препаратов определяются их механизмом действия. Мексидол ингибирует свободно-радикальное окисление липидов биомембран, сохраняя их упорядоченность. Активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов, повышает активность СОД и других антиоксидантных ферментов. Эмоксипин снижает интенсивность перекисного окисления липидов в легких, крови, суставах, предотвращает снижение концентрации общих липидов, фосфолипидов, жирных кислот и холестерина, активирует естественную антиоксидантную систему организма, ингибирует образование глюкокортикоид-рецепторных комплексов путем неконкурентного связывания с рецептором. Мексидол сочетает антиоксидантные свойства основания (производное 3-ОП) с антигипоксической активностью сукцината. Антиоксидант эмоксипин, входящий в состав Мексидола, обладает слабой антигипоксической активностью, но он облегчает транспорт сукцината через мембраны. Механизм противогипоксического действия Мексидола связан с его специфическим влиянием на энергетический обмен с участием в цикле Кребса. Антиоксидантная и антигипоксическая активность Мексидола способствует одновременному включению нескольких защитных механизмов в организме при гипоксии и, тем самым, повышает эффективность его действия. Мексидол по своей антиоксидантной активности превосходит Эмоксипин (7).

Клиническая эффективность препарата Мексидол при лечении острого инсульта изучалась в ряде клинических наблюдений и исследований. Включение Мексидола в комплексную терапию 43 больных (контрольную группу составили 53 пациента) позволило достичь более выраженной положительной динамики в сравнении с контрольной. Авторами исследования было отмечено, что длительность курса

должна составлять не менее 14-15 дней в дозе 800 мг в сутки (16 мл). Использование меньших доз Мексидола не позволяет гарантировать высокий терапевтический эффект у лиц с инфарктом мозга (11).

В другом исследовании, в котором приняли участие 50 больных с острым нарушением мозгового кровообращения, оценивалась как клиническая эффективность препарата, так и влияние на показатели интенсивности свободнорадикального окисления липидов и белков, показателей активности системы антиоксидантной защиты организма путем анализа плазмы и крови с помощью спектрофотометрии, спектрокалориметрии, фотоэлектрокалориметрии, биохимлюминесценции. Был выбран следующим режим дозирования Мексидола: двукратное в течение суток внутривенное капельное введение препарата в дозе 300 мг (3 ампулы препарата) на 200 мл физиологического раствора с интервалом 12 часов (в 9 ч и в 21 ч), общая суточная доза – 600 мг в течение 5 дней. На протяжении последующих трех дней – в дозе 100 мг (одна ампула) на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно, 2 раза в сутки с интервалом 12 часов (в 9 ч и в 21 ч), общая суточная доза – 200 мг, и в последние (9-10-й) дни – внутримышечно, в дозе 100 мг (одна ампула) однократно в сутки (первая половина дня).

Исследование продемонстрировало уменьшение параметров первичных продуктов свободнорадикального окисления: диеновых конъюгатов и кетодиенов на 5-е и на 11-е сутки лечения, отмечена тенденция к уменьшению параметров вторичного продукта свободнорадикального окисления (СРО) малонового диальдегида и конечного продукта основания Шиффа, что свидетельствовало об уменьшении интенсификации СРО липидов и белков в основной группе пациентов в сравнении с контрольной группой, где этой положительной динамики не отмечено.

На фоне лечения препаратом Мексидол отмечалось повышение активности эндогенной системы антиоксидантной защиты за счет

ее неферментативного звена – витамина Е, восстановленного глутатиона, небелковых тиолов. Это подтверждает нивелирование функционального дисбаланса в неферментативном и ферментативном звеньях эндогенной системы антиоксидантной защиты, который возникает в результате гиперпродукции радикалов кислорода.

Клинически в основной группе больных с ишемическим инсультом отмечена более позитивная динамика в сравнении с контрольной группой больных, к которым не применялся препарат Мексидол, в аспекте разрешения афотических нарушений, восстановления двигательной активности с разрешением параличей и уменьшением степени выраженности парезов, значительным уменьшением чувствительных и координаторных нарушений (4).

Полученные результаты согласуются с результатами небольшого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у больных (51 пациент) с ишемическим инсультом в возрасте 45-85 лет. Мексидол применялся в первые 24 ч от начала заболевания, в дозе 300 мг/сут. 24 больным в течение 14 суток от начала инсульта. Плацебо вводили 27 больным по аналогичной схеме. Критериями оценки стало тестирование больных с помощью шкал NIH, Бартел. Выявлена достоверная опережающая динамика в регрессе неврологических нарушений по шкале NIH к 14-м суткам заболевания в группе больных, получавших Мексидол, по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,05$ ), а также достоверное функциональное восстановление (динамика клинического балла по шкале Бартел на 21-е сутки;  $p < 0,05$ ) у больных, включенных в исследование в первые 6 ч заболевания (9). Выявленные достоверные тенденции более быстрого регресса очаговой неврологической симптоматики и уменьшение степени физической зависимости находят подтверждение и в других исследованиях, в частности, с участием больных работоспособного возраста, с разной степенью тяжести переносимого инсульта, больных, которым было проведено



# МЕКСИДОЛ®

Возрождая энергию жизни!

Оригинальный российский  
антиоксидант и антигипоксант  
прямого действия

## Применение Мексидола в неврологии:

- Острые нарушения мозгового кровообращения
- Хроническая церебральная ишемия
- Дисциркуляторная, дисметаболическая, посттравматическая, токсическая смешанная энцефалопатия
- Вегето-висцеральная недостаточность
- Черепно-мозговая травма
- Белого вещества дистрофия, острые и хронические дисциркуляторные расстройства
- Легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза
- Треморные расстройства при неврологических и неврологически состояниях
- Психоневрологические расстройства



ФАРМАСОФТ  
www.mexidol.ru  
www.pharmasoft.ru

\*\* Утвержден распоряжением Правительства РФ от 10 января 2011 г. № 27-ПП. Подтвержденный в качестве стандарта медицинской помощи.  
\*\* Утвержден приказом Минздрава России от 10 января 2011 г. № 11-п. Подтвержденный в качестве стандарта медицинской помощи.

## научно – практическая олимпиада

МЕКСИДОЛ®  
10 лет врачебной  
практики – гарантия  
эффективности и  
безопасности

Обобщение опыта клинического  
применения и научных исследований  
препарата Мексидол®

Фармасофт собирает друзей  
10 лет ВМЕСТЕ!

Организатор олимпиады - российская фармацевтическая компания  
«Фармасофт» - производитель оригинального препарата Мексидол®

Сроки проведения: март 2010 – март 2011

Подробно всю информацию Вы можете узнать на нашем сайте [www.mexidol.ru](http://www.mexidol.ru)  
в разделе «Олимпиада». E-mail: [olimpiada@pharmasoft.ru](mailto:olimpiada@pharmasoft.ru)

Организатор - компания  ФАРМАСОФТ



оперативное вмешательство на каротидных артериях (2, 3, 8).

В клинике Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента РФ проходили одни из первых клинических исследований Мексидола у больных с инсультом, а также и в рамках первичной и вторичной профилактики. В данных исследованиях было показано положительное влияние препарата на липидный обмен, систему гемостаза. Клиническая эффективность к окончанию комплексного лечения больных с острым инсультом проявлялась в снижении степени инвалидизации и более быстрой адаптации. Наблюдение за больными в течение года после инсульта показало, что полученные результаты лечения оставались стабильными на протяжении этого времени, в группах контроля не было зафиксировано ни одного повторного инсульта. Полученные результаты позволили рекомендовать повторные курсы Мексидола на амбулаторном этапе в виде курсового лечения (5, 6).


Все вышеуказанные работы спо-

собствовали внедрению Мексидола в лечебную практику, группе ученых (Дюмаев К.М., Бурлакова Е.Б., Смирнов Л.Д., Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Жестков В.П., Сернов Л.Н., Верещагин Н.В., Суслина З.А., Миронов Н.В., Шмырев В.И., Федин А.И., Князев Б.А., Авакян Э.А., Лопатухин Э.Ю.) была присуждена премия Правительства РФ в области науки и техники за «Создание и внедрение в медицинскую практику антиоксидантных препаратов для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний» (№ 4861 2003) (1).

Суммируя вышеизложенное, можно отметить, что в настоящее время одним из обоснованных направлений в лечении больных с ишемическим инсультом в остром периоде является воздействие на механизмы окислительного стресса, повреждающее влияние которого на ткань мозга установлено в целом ряде экспериментальных и клинических исследований. Для практической медицины особенно важным является разработка новых препаратов, а также совершенство-

вание и изучение уже имеющихся антиоксидантов в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом.

В нашей стране разработан препарат, обладающий антиоксидантным эффектом, действие которого направлено на процессы свободнорадикального окисления, ингибирование процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повышение активности антиоксидантных ферментов (в частности, супероксиддисмутазы), ответственных за образование и расщепление перекисей липидов, а также активных форм кислорода (1).

Использование Мексидола в комплексной терапии позволяет получить достоверно лучшие результаты лечения: опережающая динамика в регрессе неврологических нарушений (двигательных, речевых, координаторных, чувствительных), а также более эффективное функциональное восстановление, что подтверждено клиническими исследованиями, в ряде которых использованы принципы доказательной медицины. 

## Литература

1. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейрорепсихологические эффекты и механизм действия // Фарматека. 2009; № 6.
2. Кандыба Д.В., Жулев Н.М., Сокурено Г.Ю., Маркова О.С., Николаева О.Ю. Применение Мексидола в комплексном консервативном и ангиохирургическом лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения // Фарматека. 2006; № 7 «Неврология/Психиатрия».
3. Кравцова Е.Ю., Мартынова Г.А. Мексидол в комплексной терапии инсульта у лиц работоспособного возраста. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006; Приложение 1.
4. Луцкий М.А., Назаренко Е.А., Разинкин К.А. Применение отечественного антиоксиданта – препарата Мексидол в комплексном лечении ишемического инсульта // Русский медицинский журнал, раздел «Неврология». 2008; № 12.
5. Миронов Н.В., Шмырев В.И., Горайнова И.И., Миронов И.Н. Первичная и вторичная профилактика ишемических инсультов. Методические рекомендации. М., 2002.
6. Миронов Н.В., Шмырев В.И., Миронов И.Н. и др. Антиоксидантная терапия препаратом Мексидол в лечении острой стадии ишемического инсульта. Методические рекомендации. М., 2002.
7. Новиков Е., Ковалева Л.А., Лосенкова С.О., Климкина Е.И. Фармакология антиоксидантов на основе 3-оксипиридина.
8. Серегин В.И. Применение глутатиона и мексидола в интенсивной терапии тяжелого острого ишемического инсульта // Фарматека. 2006; № 5.
9. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарцисов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; Инсульт.
10. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танащян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера, Нервные болезни, Клиническая фармакология. Приложение 1, 2006; № 1.
11. Шевченко Л.А., Кривошеев Р.В., Евдокимов В.А. К вопросу о терапевтической эффективности применения мексидола в комплексном лечении больных, страдающих мозговыми инсультами. Оригинальные исследования. 2006; 2 (6).
12. Braugher J.M., Hall E.D. Central nervous system trauma and stroke, I: biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. Free Radic Biol Med. 1989; 6: 289-301.
13. Chan P.H. Role of Oxidants in Ischemic Brain Damage. Stroke. 1996; 27: 1124-1129.
14. Cherubini A., Polidori M.C., Bregnocchi M. et al. Antioxidant Profile and Early Outcome in Stroke Patients. Stroke. 2000; 31: 2295-2300.
15. Clark W.M., Rinker L.G., Lessov N.S., Lowery S.L., Cipolla M.J. Efficacy of Antioxidant Therapies in Transient Focal Ischemia in Mice Stroke. 2001; 32: 1000-1004.
16. Goldstein L.B. Acute Ischemic Stroke Treatment in 2007. Circulation 2007; 116: 1504-1514.
17. Eichholzer M., Stahelin H.B., Gey K.F. Inverse correlation between essential antioxidants in plasma and subsequent risk to develop cancer, ischemic heart disease and stroke respectively: 12-year follow-up of the Prospective Basel Study. EKS. 1992; 62: 398-410.
18. Kang J.H., Cook N.R., Manson J.E., Buring J.E., Albert C.M., et al. Vitamin E, Vitamin C, Beta Carotene, and Cognitive Function Among Women With or at Risk of Cardiovascular Disease. The Women's Antioxidant and Cardiovascular Study. Circulation. 2009; 119: 2772-2780.
19. Kelly P.J., Morrow J.D., MingMing Ning, Koroshetz W, Lo H.D. et al. Oxidative Stress and Matrix Metalloproteinase-9 in Acute Ischemic Stroke. The Biomarker Evaluation for Antioxidant Therapies in Stroke (BEAT-Stroke) Study. Stroke. 2008; 39: 100-104.
20. Kritchevsky S.B., Shimakawa T., Tell G.S. et al. Dietary Antioxidants and Carotid Artery Wall Thickness. The ARIC Study. Circulation. 1995; 92: 2142-2150.
21. Kontos H.A., George E. Brown memorial lecture. Oxygen Radicals in Cerebral Vascular Injury. Circ. Res. 1985; 57: 508-516.
22. Leinonen J.S., Ahonen J.-P., Lönnrot K., Jekkonen M. et al. Low Plasma Antioxidant Activity Is Associated With High Lesion Volume and Neurological Impairment in Stroke. Stroke. 2000; 31: 33-39.
23. Levenon A-L., Vahakangas E., Koponen J.K., Yla-Herttuala S. Antioxidant Gene Therapy for Cardiovascular Disease Current Status and Future Perspectives. Circulation. 2008; 117: 2142-2150.
24. Madamanchi N.R., Vendrov A., Runge M.S. Oxidative stress and vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25: 29-150.
25. Rasmond W., Flegel K., Friday G. et al. Heart disease and stroke statistic-2007 Update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2007; 115: 69-171.
26. Rogalewski A., Shneider A., Ringelstein E.B., Shnabitz W-F. Toward a multimodal neuroprotective treatment Of Stroke. Stroke. 2006; 37: 1129-1136.
27. Sánchez-Moreno, Dashe J.F., Scott T., Thaler D. et al. Decreased Levels of Plasma Vitamin C and Increased Concentrations of Inflammatory and Oxidative Stress Markers After Stroke. Stroke. 2004; 35: 163-168.