

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕКСИДОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Е. Ю. Демченко, Н. В. Кулакова, Т. А. Семиглазова, А. Б. Головачева,  
Е. В. Бородулина, В. В. Удуг<sup>1</sup>

У пациентов с хронической ишемией мозга I – II ст. на фоне гипертонической болезни и/или церебрального атеросклероза выявлен энергодифицит процессов метаболизма, оцененный по активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов периферической крови. В рамках рандомизированного сравнительного исследования по оценке эффективности актовегина и мексидола в комплексной терапии хронической ишемии мозга показана сравнимая редукция клинической симптоматики, восстановление когнитивных процессов и уменьшение выраженности психоэмоциональных проявлений заболевания. Дополнение терапии мексидолом приводило к восстановлению энергетического обмена за счет субстратных эффектов интермедиатов цикла Кребса, присутствующих в его составе.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, мексидол, сукцинатдегидрогеназа лимфоцитов

### ВВЕДЕНИЕ

Хроническая ишемия мозга, обусловленная медленно прогрессирующей диффузной недостаточностью кровоснабжения, приводит к снижению функциональной активности головного мозга, в основе патогенеза которой лежат дисгемия и пускаемый ею ишемический каскад метаболических реакций [1, 4, 5].

Коррекция гипоксических состояний мозга наряду с восстановлением кровообращения должна обеспечивать оптимизацию клеточного метаболизма — вторичную нейропротекцию за счет антигипоксических и антиоксидантных эффектов лекарственных средств [3, 6, 8]. В таком контексте особое внимание заслуживает использование мексидола (3-окси-6-метил-2-этилпиридин сукцинат), созданного на основе эмоксипина с включением в его молекулу янтарной кислоты, одного из субстратов цикла Кребса, позволяющего поддерживать активность быстрого метаболического кластера митохондрий и, соответственно, синтеза АТФ [11, 12].

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе неврологического отделения клиники Института фармакологии ТНЦ СО РАМН проведено рандомизированное сравнительное исследование эффективности мексидола и актовегина у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения I – II стадии на фоне гипертонической болезни и/или атеросклероза сосудов головного мозга, сопоставимых по полу, возрасту и нозологической форме. В 1-й группе (20 пациентов) — основной, в течение 10 дней проводили лечение с использованием мексидола (“Фарма-

софт”, Россия) по 2 мл (100 мг) 5 % раствора, вводимого внутривенно струйно на 10 мл физиологического раствора натрия хлорида, а затем по 1 таблетке (0,125 мг) 3 раза в сутки в течение 10 дней. Группу сравнения (2-я группа) составили 19 пациентов, которые получали актовегин (“Nicomed”, Норвегия) по 5 мл (200 мг), вводимый внутривенно струйно на 10 мл физиологического раствора натрия хлорида в течение 10 дней. В качестве средства базисной терапии применяли бенциклан (галидор, “Egis”, Венгрия) по 2 мл (50 мг) на 200 мл физиологического раствора натрия хлорида внутривенно капельно в течение 10 дней. Пациенты получали также гипотензивную и дезагрегантную терапию.

Эффективность лечения оценивали по динамике субъективных симптомов (головокружение, головная боль, шум в голове, нарушение сна, утомляемость, снижение памяти), выраженных в баллах от 0 до 4; характеристикам неврологического статуса (5-балльная рейтинговая шкала со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого из симптомов); шкалам оценки личностной и ситуационной тревожности Спилберга. Ноотропные эффекты характеризовались по результатам нейропсихологических тестов (тест на запоминание, проба Шульте, серийный счет, кинестетические пробы). Состоятельность энергетического обмена оценивали по динамике активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) лимфоцитов с анализом средней активности фермента —  $Q$ , коэффициента вариации —  $V$ , коэффициента асимметрии распределения —  $A$  и коэффициент эксцесса —  $E$  [7].

Статистическую обработку результатов проводили непараметрическими методами. Количественные параметры представлены в виде медианы ( $Me$ ) и квартильного размаха ( $LQ$ ;  $UQ$ ). Достоверность различий между анализируемыми параметрами оценивали по

<sup>1</sup> Лаборатория клинической фармакологии (руководитель — проф. В. В. Удуг) ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, Томск, 634000, просп. Ленина, 3.



Частота положительной динамики (в %) клинических симптомов заболевания при сравниваемых вариантах лечения.

критериям Манна-Уитни, Уилкоксона и  $\chi^2$ . Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . При сопоставлении взаимозависимости параметров ориентировались на величину коэффициента корреляции Спирмана [2].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно на фоне идентичных клинико-anamnestических характеристик заболевания, по данным анализа СДГ лимфоцитов, выявлено выраженное угнетение средней активности фермента, избыток лимфоцитов с типичной его активностью, повышение разнородности и неуравновешенности пулов клеток с низкой и высокой ферментативной активностью (таблица). Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что при хронической ишемии мозга имеет место существенное изменение активности оцениваемого фермента, характерное для гипоксических состояний [7].

Проводимая терапия обеспечила сопоставимую редукцию клинических проявлений заболевания, несколько более выраженную у пациентов, получавших мексидол (рисунок). В обеих группах выявлено уменьшение жалоб на головную боль или значительное сни-

жение ее интенсивности ( $p = 0,002$  — основная группа,  $p = 0,01$  — контроль), числа эпизодов головокружения ( $p = 0,008$  — основная группа,  $p = 0,02$  — контроль). В подавляющем большинстве случаев нормализовался сон ( $p = 0,001$  — основная группа,  $p = 0,02$  — контроль), имело место улучшение самочувствия. Шаткость при ходьбе и нарушения устойчивости в позе Ромберга более выражено купировались при назначении мексидола (внутригрупповые различия после лечения  $p = 0,05$  и  $p = 0,01$  соответственно). В отношении других параметров объективной и субъективной оценки состояния положительная динамика и ее преобладание в сравниваемых группах были менее выражены.

Когнитивные функции к окончанию терапии характеризовались уменьшением ошибок при выполнении теста “серийный счет” ( $p = 0,0045$  в основной группе,  $p = 0,16$  в контроле), увеличением числа воспроизводимых цифр в “тесте на запоминание” ( $p = 0,011$  в основной группе и  $p = 0,49$  в контроле) на фоне сравнимого восстановления стереотипных движений (по данным кинестетических проб). В психоэмоциональном статусе зарегистрировано пятибалльное снижение уровня ситуационной тревожности в основной группе ( $p = 0,001$ ) при менее выраженной ее динамике у пациентов, получавших актовегин.

В цитохимическом статусе лимфоцитов на 3-й неделе терапии выявлена позитивная динамика параметров клеточной энергетики (таблица). При однонаправленности зарегистрированных изменений статистической значимости они достигали только у пациентов основной группы. Именно в этой группе пациентов имело место значительное увеличение ферментативной активности лимфоцитов, оцененное по сукцинатдегидрогеназе (СДГ), достигшее среднестатистических показателей “нормы” ( $p < 0,05$ ) и уменьшение разнородности клеток по данному параметру ( $p < 0,05$ ). По величине коэффициента  $V$  имело место статистически значимое различие ( $p = 0,01$ ) в пользу основной группы.

### Динамика показателей активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов

Показатель	Норма	Основная группа ( $n = 20$ ) (мексидол)			Контрольная группа ( $n = 19$ ) (актовегин)			Межгрупповые различия на 21-е сутки терапии
		до лечения	21-е сутки лечения	$p$	до лечения	21-е сутки лечения	$p$	
Ферментативная активность лимфоцитов — $Q$	$18,7 \pm 19,9$	10,33 (7,12, 16,08)	18,54 (13,48, 19,9)	$< 0,05$	11,5 (9,86, 20,8)	15,82 (12,36, 22,42)	$> 0,1$	0,69
Коэффициент эксцесса — $E$	$-0,5 \pm 0,5$	0,22 (-0,61, 1,82)	0,83 (-0,06, 2,29)	$> 0,05$	0,31 (0,02, 1,03)	0,90 (0,22, 2,07)	$> 0,2$	0,60
Коэффициент асимметрии распределения — $A$	$0 \pm 0,5$	0,74 (0,51, 1,31)	0,91 (0,42, 1,31)	$> 0,1$	0,74 (0,47, 1,09)	1,07 (0,58, 1,30)	$> 0,5$	0,34
Разнородность клеток по активности фермента — $V$	25,0 – 29,0	73,2 (55,93, 89,46)	56,62 (54,62, 60,46)	$< 0,05$	65,52 (57,52, 71,97)	59,32 (48,87, 73,73)	$> 0,7$	0,01

Анализ корреляционных взаимосвязей между характеристиками активности СДГ продемонстрировал высокую степень линейной зависимости коэффициентов эксцесса и асимметрии распределения, как в основной группе ( $R = 0,88$ ;  $p = 0,01$ ), так и в контроле ( $R = 0,84$ ;  $p = 0,0001$ ). Однако наличие обратной корреляционной соподчиненности между коэффициентом вариации и показателем средней ферментативной активности лимфоцитов ( $R = -0,55$ ;  $p = 0,04$ ) у пациентов, получавших актовегин, может в определенной степени выступать свидетельством рассогласования функциональной активности сукцинатзависимого звена энергообеспечения, в то время как в основной группе вектор динамики аналогичных показателей был направлен.

Объяснение действия мексидола на клинические проявления хронической ишемии мозга видится в его модулирующем влиянии на активность рецепторных комплексов, в частности, ГАМК-ергического, ацетилхолинового и др., усилением их способности к связыванию с лигандами, активации нейротрансмиттеров и, следовательно, синаптических процессов [9, 10]. С другой стороны, наличие в составе препарата сукцината предопределяет его метаболические эффекты. Дополнительное субстратное обеспечение цикла Кребса предполагает устранение метаболических ограничений на пути образования АТФ за счет поддержания активности быстрого метаболического кластера митохондрий. Биологическое значение активируемого пути заключается в быстром ресинтезе клетками АТФ и повышении их антиоксидантной резистентности в условиях дефицита кислорода [7].

## ВЫВОДЫ

1. При хронической ишемии мозга происходит снижение активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов, совокупность характеризующих ее параметров указывает на наличие гипоксического состояния.
2. Клиническая эффективность мексидола в лечении хронической ишемии мозга несколько превосходит применение актовегина.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Болдырев, *Соровский образовательный журнал*, № 7, 21 – 27 (2001).
2. В. Я. Гельман, *Медицинская информатика: практикум*, СПб: Питер (2001).
3. Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, *Ишемия головного мозга*, Медицина, Москва (2001), с. 323.
4. И. А. Завалишин, М. Н. Захарова, *Ж. неврол. и психиатр.*, 96(№ 2), 111 – 114 (1996).
5. В. В. Захаров, Н. Н. Яхно, *Нарушения памяти*, Гэотар-Мед., Москва (2003), с. 158.
6. Е. В. Исакова, С. В. Котов, А. А. Рябцева и др., *Комплексная терапия хронической ишемии мозга*, РКИ Северо-пресс., Москва (2001).
7. М. Н. Кондрашева, *Регуляторы энергетического обмена*, Медицина (2002), сс. 16 – 26.
8. М. Ю. Максимова, З. А. Суслина, Т. Н. Федорова и др., *Ж. неврол. и психиатр.*, № 10, 34 – 38 (2000).
9. М. Ю. Максимова, З. А. Суслина, Т. Н. Федорова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 3, 32 – 35 (2003).
10. З. А. Суслина, М. М. Танашан, *Вестн. Санкт-Петербургской государственной академии имени И. И. Мечникова*, № 3, 110 – 114 (2002).
11. И. Н. Смирнова, З. А. Суслина, М. М. Танашан, Т. Н. Федорова, *Атмосфера. Нервные болезни*, № 1, 33 – 36 (2006).
12. С. А. Румянцева, А. И. Федин, *Лечение нервных болезней*, № 2, 7 – 12 (2001).

Поступила 26.02.08

## METABOLIC EFFECTS OF MEXIDOL IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC BRAIN ISCHEMIA

E. Yu. Demchenko, N. V. Kulakova, T. A. Semiglazova, A. B. Golovacheva, E. V. Borodulina, and V. V. Uдут

Institute of Pharmacology, Tomsk Scientific Center, Siberian Division of the Russian Academy of Medical Science, ul. Lenina 3, Tomsk, 634000, Russia

Patients with a chronic brain ischemia of stages I-II on the background of hypertension and/or cerebral atherosclerosis are characterized by energy insufficiency of the metabolism, as estimated by the activity of succinate dehydrogenase in peripheral blood lymphocytes. Within the framework of randomized comparative investigation of the efficiency of actovegin and mexidol in the complex therapy of a chronic brain ischemia, positive dynamics in reduction of the clinical semiology, restoration of cognitive processes in the brain, and reduction of the expression of subjective manifestations of the disease is established. On this background, the administration of mexidol led to restoration of the energy exchange due to substrate effects of the Krebs cycle intermediates present in its structure.