

УДК 616.8-005 – 08 : 615.27

С. Г. БУРЧИНСЬКИЙ

/ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарева НАМН України», Київ, Україна/

## Стратегія і критерії вибору фармакотерапії початкових порушень мозкового кровообігу у практиці сімейного лікаря

### Резюме

У статті розглянуті сучасні погляди на прояви початкових стадій ішемії головного мозку та їх роль в ураженні ЦНС при цереброваскулярній патології. З цієї точки зору проаналізовані вимоги до вибору оптимальної фармакологічної стратегії корекції патологічних змін головного мозку при ішемії і, зокрема, переваги нейрометаболічної фармакотерапії. Розглянуті основні цілі клінічного застосування стратегії нейропротекції в цілому і нейрометаболічної фармакотерапії зокрема. Особливу увагу приділено механізмам дії та особливостям клінічного застосування препарату Дінар (етил-метил-гідроксипіридину сукцинат) та його можливостям, що дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої нейрометаболічної фармакотерапії при початкових стадіях порушень мозкового кровообігу. Детально розглянуті клінічна ефективність Дінару та його характеристики безпеки.

**Ключові слова:** ішемія головного мозку, нейрометаболічна фармакотерапія, порушення мозкового кровообігу, Дінар

Судинні захворювання головного мозку, або цереброваскулярна патологія (ЦВП), є сьогодні найважливішим фактором інвалідизації і смертності населення розвинених країн. Представляючи одну з провідних форм «хвороб цивілізації» (поряд із психосоматикою і неврозами), судинні захворювання головного мозку обіймають одне із перших місць у структурі захворюваності і смертності. Поширеність інсультів у різних країнах складає, в середньому, від 150 до 200 на 100 тис. населення [5, 13, 21], причому зазначений показник має чітку тенденцію до зростання за останні роки. В Україні реєструється близько 100 тис. випадків інсульту щорічно, при цьому показники смертності від даної патології перевищують аналогічні показники в країнах Заходу в 2–2,5 рази і становлять приблизно 80 випадків на 100 тис. населення, причому ішемічний інсульт (II) займає перше місце в структурі смертності від цереброваскулярної патології [13].

Однак, інсульти і гострі церебральні судинні кризи є лише вершиною «айсберга» цереброваскулярних захворювань. Понад 90 % із них припадає на хронічну ішемію головного мозку (ХІГМ), або дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ), пацієнти з якою дуже часто спочатку потрапляють у поле зору не невролога, а сімейного лікаря, і потребують постійного медичного контролю. Це актуально ще й тому, що пацієнти з артеріальною гіпертензією (АГ) і системним атеросклерозом належать до однієї з основних груп ризику всіх форм ЦВП, що робить дану проблему ще більш значущою в практиці як неврології, так і, перш за все, терапії і сімейної медицини.

На початкових стадіях розвитку ХІГМ переважають загальні, неспецифічні симптоми, що маскують клінічну картину під стресові реакції, переважно, неврози тощо – головний біль, запаморочення, шум у вухах, зниження фізичної і розумової працездатності, когнітивні порушення (ослаблення пам'яті, уваги, концентрації і т. д.),

психоемоційна лабільність. При ігноруванні згаданих проявів і прогресуванні захворювання виникають рухові розлади, різке ослаблення пам'яті, з'являються мінущі церебральні судинні кризи, тобто симптоми, що істотно обмежують працездатність і соціальну адаптацію. Надалі можливий розвиток або гострого інсульту, або виражених явищ хронічної ішемії мозку аж до судинної деменції, екстрапірамідного синдрому, різних грубих вогнищевих уражень, що призводять до інвалідизації хворих.

У результаті стає зрозумілою особлива увага дослідників і клініцистів до питань патогенезу і, відповідно, патогенетично обґрунтованої терапії порушень мозкового кровообігу і пов'язаних з ними загально мозкових, вогнищевих і когнітивних порушень. З точки зору загально медичної практики особливого значення набуває своєчасна та адекватна корекція саме загально мозкової і когнітивної симптоматики, яка може бути успішно реалізована на рівні первинної ланки надання медичної допомоги, тобто в практиці сімейного лікаря.

Втім, не дивлячись на значимість, проблема адекватної фармакотерапії початкових проявів ХІГМ ще далека від вирішення. Багато в чому це пов'язано з тим, що в клінічній практиці нерідко не береться до уваги або не в належній мірі враховується та обставина, що основою, фундаментом для клінічної маніфестації ангіоневрологічної патології, тісно пов'язаної з віком, є вже наявні «фізіологічні» вікові зміни нейромедіаторних і нейрометаболічних процесів, біосинтезу білків тощо.

Таким чином, старіння формує передумови для розвитку патологічного процесу, зумовлює специфіку перебігу захворювань у старості, визначає своєрідність дії лікарських засобів і, відповідно, вибір адекватного інструменту фармакотерапії [7, 16]. У той же час характерною тенденцією останнього часу стало істотне «омолодження» атеросклеротичних процесів, вихід їх далеко за

рамки похилого та старечого віку, часта маніфестація тих чи інших захворювань атеросклеротичного ґенезу навіть в 30–40-річному віці. Однак не менше патогенетичне значення в сучасних умовах має характерний для значних категорій населення стан хронічного психоемоційного стресу, що, в поєднанні з порушеннями харчування та способу життя, несприятливими екологічними факторами, призводить вже в згаданому віці до розвитку нейрометаболічних порушень на рівні нейронів головного мозку, зокрема, до послаблення біосинтезу білків, порушення проникності клітинних мембран, зрушень у функціонуванні нейромедіаторних систем тощо. Таким чином, у значної частки населення активного працездатного віку виникають зміни, типові для старіння мозку.

Протягом певного часу ці зміни не виявляються клінічно, формуючи латентну фазу свого розвитку, або «передхворобу». Проте, вже на цій стадії можуть відзначатися такі зрушення, як уже згадане ослаблення пам'яті, орієнтації, уваги, здатності до навчання та інтелектуальної діяльності (тобто когнітивні порушення), мінущі помірні головні болі, емоційні розлади тощо. Надалі, при відсутності адекватного лікування, описані зміни можуть, прогресуючи, маніфестувати в тій чи іншій формі цереброваскулярної патології. Тому своєчасна корекція нейрометаболічних і судинних порушень на етапі «передхвороби» за допомогою відповідної фармакотерапії є найважливішим фактором профілактики розвитку численної групи захворювань, що призводять до соціальної дезадаптації і вираженого зниження якості життя пацієнтів [6].

Однією з провідних лікувальних стратегій при початкових порушеннях мозкового кровообігу є нейропротекція – напрямок фармакотерапії, вельми популярний у неврології, але порівняно мало відомий у практиці сімейного лікаря. Під нейропротекцією на сьогодні слід розуміти комплексний захисний нормалізуючий вплив на нейрональні, нейромедіаторні і судинні механізми, що лежать в основі розвитку тієї чи іншої форми цереброваскулярної або нейродегенеративної патології, а також на процеси старіння мозку, тобто ефективна нейропротекція означає неодмінну наявність і геропротекторного впливу. Тут також важливо зазначити, що тільки максимально рання нейропротекторна фармакотерапія ХІГМ – на доклінічному етапі «передхвороби» або при максимально ранніх проявах порушень мозкового кровообігу може бути досить ефективною, що, на жаль, далеко не завжди враховується на практиці.

І тут виникає важливе практичне питання для сімейного лікаря – які критерії вибору препарату-нейропротектора, на які патологічні процеси в мозку на первинних стадіях розвитку церебральної судинної недостатності він повинен впливати в першу чергу? Для цього слід згадати, які зміни в ЦНС є найранішими і найбільш значущими при ішемії, що формується. Такими є, перш за все, нейрометаболічні процеси і, зокрема, ослаблення біоенергетики нервових клітин та активація утворення вільних радикалів – одного з основних пошкоджувальних факторів щодо діяльності ЦНС. Тому основою нейропротекції в даних умовах слід назвати нейрометаболічну фармакотерапію.

Основними цілями нейрометаболічної фармакотерапії є:

- 1) своєчасна корекція порушень метаболічних процесів у мозку;
- 2) профілактика розвитку залежних від віку неврологічних захворювань;

3) підвищення адаптаційно-компенсаторного потенціалу ЦНС. Відповідно до згаданих цілей, у ролі основних підходів до оптимального нейрометаболічного медикаментозного впливу слід назвати:

- 1) комплексність впливу;
- 2) мінімізацію поліпрагмазії;
- 3) широту дозового діапазону застосовуваного засобу;
- 4) використання засобів з мінімально зміненими при старінні фармакодинамічними і фармакокінетичними характеристиками;
- 5) безпеку фармакотерапії;
- 6) можливість досягнення фармакопрофілактичного (геро- і стреспротекторного) ефекту.

Слід відразу ж підкреслити, що вищеперерахованим досить жорстким принципам на практиці відповідає дуже обмежене коло препаратів нейротропного типу дії.

Одним із таких засобів, що оптимально відповідають усім вищезазначеним критеріям, є етил-метил-гідроксипіридину сукцинат (ЕМГПС).

За своєю хімічною природою ЕМГПС є сіллю бурштинової кислоти (БК). БК – один із найважливіших компонентів природних біохімічних процесів у мозку. БК відіграє провідну роль у реакціях циклу трикарбонових кислот (цикл Кребса) – сукупності фундаментальних фізіологічних реакцій, що забезпечують повноцінну біоенергетику нейронів [3, 9]. При цьому енергетична потужність процесу синтезу АТФ при окисненні БК істотно вища, ніж при окисненні будь-якого іншого субстрату. Крім того, фермент сукцинатдегідрогеназа є найважливішим компонентом фізіологічної антиоксидантної системи організму, а сама БК – антиоксидантом спрямованої мітохондріальної дії [20].

Разом з тим, в умовах навіть короточасної ішемії неминуче виявляється феномен «зриву адаптації», коли сукцинат-залежні процеси вже не в змозі підтримуватися на належному рівні за рахунок внутрішніх резервів організму, тобто ендогенної БК, що призводить до збільшення енергодефіциту клітин, активації перекисного окиснення ліпідів і, зокрема, мембранних фосfolіпідів [11, 19]. Результатом цього є порушення природної транспортно-захисної функції біологічних мембран, зміна їх проникності для різних іонів і, в подальшому, до потужного сплеску вільнорадикальних процесів, що призводять в результаті до деструкції і загибелі клітини.

Усе вищесказане обумовлює доцільність спрямованої фармакологічної корекції похідними БК функцій ЦНС в умовах ішемії за допомогою її препаратів, які вводяться екзогенно в якості потужних нейропротекторів і, зокрема, ЕМГПС.

Головною відмінною особливістю ЕМГПС, що виділяє його серед інших препаратів нейропротекторного і / або ноотропного типу дії, є широта фармакологічних ефектів. Усі механізми дії ЕМГПС в цілому можна поділити на:

- а) клітинні;
- б) системні.

Цей препарат впливає на структурно-функціональний стан нейронних мембран і метаболізм нейрона, має модулювальну дію по відношенню до різних нейромедіаторних систем і нормалізуючий вплив на нейромедіаторний дисбаланс мозку. Однак, клінічна ефективність ЕМГПС насамперед ґрунтується на його

властивостях як антиоксиданта і антигіпоксанта, які значною мірою й визначають його унікальність як лікарського засобу [2, 9].

ЕМГПС як антиоксидант становить особливий інтерес унаслідок наявності у нього «подвійного» захисного механізму дії – блокади утворення вільних радикалів, і їх «пастки».

ЕМГПС пригнічує початкові стадії перекисного окиснення ліпідів у нейрональних мембранах, відповідальні за утворення активних форм кисню [15]. Крім того, цей препарат активує найважливішу ланку природної антиоксидантної системи організму – фермент супероксиддисмутази, нормалізує вміст ліпідних фракцій, зменшує індекс холестерин / фосfolіпіди в нейрональних мембранах, знижує параметри мікров'язкості мембран, тобто має виключно широкий спектр дії як «мембранний стабілізатор» [8, 9, 17]. Як відомо, саме нормалізація властивостей нейрональних мембран (клітинної та мітохондріальної) є найважливішим компонентом нейропротекторної дії при ішемії і / або нейродегенеративних процесах у ЦНС [4, 18]. Подібною різнобічною мембранотропною дією не володіє жоден із застосовуваних у клінічній практиці нейропротекторів.

Ще одним істотним фармакологічним ефектом ЕМГПС слід назвати його антигіпоксичну дію, пов'язану зі специфічним впливом на енергетичний обмін. Сукцинат, що входить до його складу, є, як уже згадувалося, найважливішим компонентом циклу Кребса, оптимізуючи біоенергетичний потенціал нейронів і підвищуючи їх стійкість до гіпоксії, нормалізує енергосинтезуючі функції мітохондрій [3, 14].

Таким чином, поєднання полікомпонентного, мультимодального антиоксидантного та антигіпоксичного механізмів дії ЕМГПС визначає його можливості як своєрідного і перспективного нейро-, стрес і геропротектора в клінічній практиці. З клініко-фармакологічного погляду ЕМГПС можна розглядати як своєрідний нейротропний адаптоген, що підвищує стійкість нейронів головного мозку і збереження функцій ЦНС при несприятливих фізіологічних (старіння) та патологічних (стрес, ішемія) умовах, причому як адаптоген, що починає «працювати» на самих ранніх стадіях ішемії.

Нарешті, необхідно згадати і про наявність у ЕМГПС гіполіпідемічної дії (зниження рівня загального холестерину і ліпопротеїдів низької щільності та збільшення рівня ліпопротеїдів високої щільності) і сприятливого впливу на реологію крові (пригнічення агрегації тромбоцитів і підвищення антитромбогенного потенціалу ендотелію судин) [8], що є виключно важливим з точки зору фармакологічного впливу на ранніх стадіях атеросклеротичного процесу в церебральних судинах.

Все вищесказане знайшло своє підтвердження в клінічному досвіді застосування ЕМГПС на початкових стадіях розвитку цереброваскулярної недостатності. ЕМГПС у згаданій категорії пацієнтів демонструє ефективність щодо як загальномоозкової, так і когнітивної симптоматики, причому його дія проявляється досить швидко, порівняно з іншими нейропротекторами – вже до кінця 1-го тижня терапії. Найбільшої динаміки при терапії ЕМГПС зазнають такі симптоми, як астенія, зниження працездатності, рухової активності, запаморочення, головний біль, порушення пам'яті, тривожність, соціальна дезадаптація, тобто корекція загальноневрологічних і психоемоційних проявів [10, 15]. Крім того, ЕМГПС покращує параметри церебральної гемодинаміки при ХІГМ за

рахунок зменшення периферичного судинного опору і поліпшення венозного відтоку, тобто в результаті спрямованої вазотропної дії [1]. Зазначені ефекти супроводжуються зменшенням у плазмі крові концентрацій малонового діальдегіду – одного з кінцевих продуктів перекисного окиснення і маркера його активності, що підтверджує на рівні клініко-біохімічних параметрів наявність у ЕМГПС антиоксидантної дії. Також після курсу лікування ЕМГПС відзначається достовірне поліпшення основних показників нейропсихологічних тестів: збільшення кількості заучуваних слів, підвищення точності, якості і темпу роботи, зменшення числа помилок, що свідчить про безпосередній вплив даного препарату на когнітивні функції, тобто про наявність у нього комплексного, полікомпонентного ноотропного ефекту [10, 12]. При цьому повертає увагу тривалість збереження позитивної клінічної динаміки при терапії ЕМГПС (до 3,5 місяців) після закінчення курсу лікування [2], що свідчить про довгострокову позитивну перебудову енергетичного метаболізму мозку в умовах ішемії.

Особливо слід підкреслити високий ступінь безпеки даного засобу, що перевершує багато інших препаратів нейропротекторного типу дії. Побічні ефекти у ЕМГПС трапляються досить рідко (менше 1 %) і проявляються лише у вигляді нудоти, сухості в роті, сонливості, збудження або шкірних алергічних реакцій, тобто ризик розвитку будь-яких серйозних ускладнень при його застосуванні відсутній. Також ЕМГПС завдяки відсутності вікових змін у процесі біотрансформації може безпечно застосовуватися в похилому і старечому віці, що вигідно доповнює його фармакологічні геропротекторні властивості. Крім того, відсутність фармакологічної і клінічної взаємодії з іншими лікарськими засобами дозволяє безпечно застосовувати ЕМГПС в рамках комбінованої терапії, в тому числі з іншими нейропротекторами або препаратами соматичного типу дії.

Серед препаратів ЕМГПС на фармацевтичному ринку України на особливу увагу заслуговує вітчизняний препарат Дінар, вироблений у повній відповідності з критеріями GMP, оптимально збалансований за показником ціна/якість і при цьому один з найдоступніших препаратів ЕМГПС в Україні. Дінар випускається у формі ампул, що містять 2 мл або 5 мл розчину. В 1 мл міститься 50 мг ЕМГПС.

У загальномедичній практиці доцільне застосування Дінару профілактичними курсами: внутрішньом'язово по 100 мг 2 рази на добу протягом 10–14 днів. При цьому будь-якої складної процедури титрування дози або її корекції в залежності від віку пацієнта не потрібно. Можливе повторення зазначених курсів 2–3 рази на рік, залежно від динаміки патологічного процесу і ефективності терапії.

На завершення слід підкреслити, що нейропротекторна терапія є сьогодні одним з найперспективніших напрямків клінічної фармакології в загальномедичній практиці, що дозволяє безпосередньо впливати на найтонші механізми патогенезу значного числа захворювань і патологічних станів, зокрема на ішемічні ушкодження мозку на ранніх стадіях формування ЦВП. ЕМГПС (Дінар) у цьому плані можна розглядати як важливий інструмент реалізації такої стратегії, що дозволяє забезпечити оптимізацію існуючих схем і методів лікування в практиці сімейного лікаря.

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

- Абраменко Ю. В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией / Ю. В. Абраменко // Журн. Неврол. Психиат. – 2011. – Т. 111, № 11. – С. 35–41.
- Антипенко Е. А. Адаптогенные эффекты мексидола при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко // Журн. Неврол. Психиат. – 2012. – Т. 112, № 3. – С. 44–49.
- Регулятори енергетичного обміну (янтарна кислота та її солі) і можливості їх використання в оптимізації лікувально-реабілітаційних програм у клінічній педіатрії / [Л. П. Арабська, Ю. Г. Антипкін, О. А. Смірнова та ін.]. – К., 2006. – 47 с.
- Нейропротекция и нейропластичность / [И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Е. А. Нагорная и др.]. – К.: Логос, 2015. – 510 с.
- Борьба с инсультом: состояние медицинской помощи в Украине и в мире // Міжнар. Неврол. Журн. – 2014. – № 7. – С. 1–6.
- Бурчинський С. Г. Сучасні проблеми фармакопрофілактики. 1. Ноотропні засоби / С. Г. Бурчинський // Вісн. Фармакол. Фарм. – 2003. – № 5. – С. 18–21.
- Бурчинський С. Г. Вік-залежна патологія центральної нервової системи: від фармакології – до фармакотерапії / С. Г. Бурчинський // Рац. Фармакотер. – 2010. – № 2. – С. 30–33.
- Воронина Т. А. Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение / Т. А. Воронина. – К., 2004. – 16 с.
- Воронина Т. А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов / Т. А. Воронина // Журн. Неврол. Психиат. – 2012. – Т. 112, № 12. – С. 86–90.
- Опыт применения мексидола в неврологической практике / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. В. Стаховская [и др.] // Журн. Неврол. Психиат. – 2018. – Т. 118, № 10. – С. 97–107.
- Кондрашова М. Н. Регуляция энергетического обмена и устойчивость организма / М. Н. Кондрашова. – Пушино, 1997. – 182 с.
- Лянг О. В. Применение мексидола при ишемии головного мозга / О. В. Лянг, А. Г. Кочетов // Журн. Неврол. Психиат. – 2013. – Т. 113, № 12. – С. 126–129.
- Мищенко Т. С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань і організація допомоги больгим с мозговим інсультом в Україні / Т. С. Мищенко // Укр. Вісн. Психоневрол. – 2017. – Т. 25, Вип. 1. – С. 22–24.
- Никонов В. В. Метаболическая терапия гипоксических состояний / В. В. Никонов, А. Ю. Павленко // Медицина Неотл. Сост. – 2009. – № 3–4. – С. 23–31.
- Румянцева С. А. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга / С. А. Румянцева, А. И. Федин, О. Н. Сохова // Журн. Неврол. Психиат. – 2011. – № 4, Вип. 2. Инсульт. – С. 28–31.
- Старение мозга / под ред. В. В. Фролькиса. – Л.: Наука, 1991. – 277 с.
- Шулькин А. В. Распределение мексидола в структурах головного мозга, его клеточных элементах и субклеточных фракциях / А. В. Шулькин, В. Н. Якушева, И. В. Черных // Журн. Неврол. Психиат. – 2014. – Т. 114, № 8. – С. 70–73.
- Avery S. V. Molecular targets of oxidative stress / S. V. Avery // Biochem. J. – 2011. – Vol. 434. – P. 201–210.
- Oxidative damage in the rat brain during aging: interplay between energy and metabolic key target protein / D. F. Domenico, M. Perluigi, D. A. Butterfield [et al.] // Neurochem. Res. – 2010. – Vol. 35. – P. 2184–2192.
- Enderby H. L. Oxidative damage during age, stress and related pathology / H. L. Enderby, X. Liung, P. Setter // Brain Pathophysiology. – Vol. 14. – London: Etenboro Press, 2012. – P. 194–218.
- Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from Global Burden of Disease Study 2010 / V. I. Feigin, M. H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol. 383. – P. 245–254.

## Резюме

### Стратегия и критерии выбора фармакотерапии начальных нарушений мозгового кровообращения в практике семейного врача

С. Г. Бурчинский

ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев, Украина

В статье рассмотрены современные взгляды на проявления начальных стадий ишемии головного мозга и их роль в поражении ЦНС при цереброваскулярной патологии. С этой точки зрения проанализированы требования к выбору оптимальной фармакологической стратегии коррекции патологических изменений мозга при ишемии, и, в частности, преимущества нейрометаболической фармакотерапии. Рассмотрены основные цели клинического применения стратегии нейропротекции в целом, и нейрометаболической фармакотерапии в частности. Особое внимание уделено механизмам действия и особенностям применения препарата Динар (этил-метил-гидроксипиридина сукцинат) и его возможностям, позволяющим реализовать стратегию патогенетически обоснованной нейрометаболической фармакотерапии при начальных стадиях нарушений мозгового кровообращения. Детально рассмотрены клиническая эффективность Динара и его характеристики безопасности.

**Ключевые слова:** ишемия головного мозга, нейрометаболическая фармакотерапия, нарушения мозгового кровообращения, Динар

## Summary

### Strategy and choice criteria's of initial disturbances of brain circulation in family physician's practice

S. G. Burchinsky

Dmytro F. Chebotarov Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

In the present paper a modern sights to manifestations of initial stages of brain ischemia and its role in damage of CNS in cerebrovascular pathology have been looked. Based on this point of view, the requirements to choice of optimal pharmacological strategy concerning correction of brain pathological changes during ischemia, and particularly neurometabolic pharmacotherapy' advantages have been analyzed. A basic goals of clinical use of neuroprotection's strategy in generally, and particularly neurometabolic pharmacotherapy have been looked. A main attention paid to mechanisms of action and peculiarities of clinical use of drug Dinar (ethyl-methyl-hydroxypyridine succinat) and its possibilities in plane to realization of pathogenetically grounding neurometabolic pharmacotherapy of initial stages of cerebrovascular pathology. A clinical efficacy of Dinar and its safety characteristics have been looked in detail.

**Key words:** brain ischemia, neurometabolic pharmacotherapy, Cerebrovascular disturbances, Dinar