

# Современные подходы к использованию нейропротекторов

**В современной практике в последнее время отмечается учащение случаев развития побочных эффектов вследствие нерационального использования и комбинирования препаратов. У пациентов с острой неврологической патологией такие ошибки в назначении лекарственных средств могут привести к летальному исходу.**

О методах оценки тяжести синдромных расстройств при критических состояниях, а также о рациональном использовании нейроцитопротекторов у таких пациентов в рамках инновационного международного симпозиума неврологов YaltaNeuroSummit 2012 «Современные аспекты практической неврологии» (13-16 сентября, г. Ялта) рассказала заведующая кафедрой неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Наталья Константиновна Мурашко.



— Как известно, при критических состояниях, таких как инсульт, инфаркт миокарда, воспалительные заболевания, обусловленных различными причинами факторами, возникают гиподинамические и метаболические нарушения, которые приводят к полиорганной недостаточности. Ключевое звено гипоксического повреждения мозга — ишемический, или глутаматный, каскад, который является триггером эксайтотоксического повреждения и главной причиной гибели нейронов. Накопление глутамата при нарушении энергозависимых процессов обратного захвата провоцирует ряд изменений (свободнорадикальное окисление белков, нуклеиновых кислот и липидов), вызывающих непосредственное повреждение нейронов и приводящих к запуску механизмов апоптоза.

**Тяжесть состояния пациента оценивается на догоспитальном и госпитальном этапах по различным шкалам, в частности по шкале комы Глазго, шкале вербальных оценок боли (ШВО). Кроме того, для оценки тяжести состояния больного в неврологической практике широко используются различные анкеты (опросники) — сенсорные, аффективные и оценочные.**

В некоторых случаях тяжесть состояния пациента может быть обусловлена присоединением септических осложнений. К клиническим признакам появления сепсиса при неврологических заболеваниях относятся изменения температуры тела (гипотермия, гипертермия), учащение частоты сердечных сокращений, тахипноэ, гипергликемия, лейкоцитоз, лейкопения, гиперлактатемия, появление симптомов полиорганной недостаточности.

Для оценки тяжести полиорганной недостаточности при сепсисе используется система SOFA — Sepsis-related Organ Failure Assessments (J.L. Vincent, 1996). Она отличается простотой в использовании: например, оценка состояния сердечно-сосудистой системы проводится только с учетом уровня артериального давления и наличия/отсутствия потребности в применении катехоламинов в курсе интенсивной терапии пациента; функцию почек определяют по уровню креатинина и объему мочи, что является удобным и достаточно простым видом контроля тяжести

состояния больных, находящихся в критическом состоянии.

О прогрессировании полиорганной недостаточности при сепсисе свидетельствуют не только данные лабораторных и инструментальных исследований, но и при соединении неврологических расстройств. Появление патологии глазодвигательных нервов, тройничного нерва, вестибулярной системы, бульбарных нервов, нарушение мышечного тонуса, появление пирамидных знаков, нарушения чувствительности свидетельствуют об усугублении состояния.

Еще одним грозным осложнением, которое может развиваться при критических состояниях, является отек головного мозга. К его патофизиологическим предикторам относятся токсическое воздействие на нервную ткань различных эндо- и экзогенных факторов (эндотоксинов, изменения состава крови), увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера в результате паралича сосудов на фоне прогрессирующего ацидоза, стаз крови в микроциркуляторном русле, снижение внутрисосудистого давления, гипоксия, гиперкапния, артериальная гипертензия, реперфузионные расстройства после возобновления кровотока (выброс в кровоток активных ферментов, свободных радикалов, лактата, гиперосмолярных веществ).

Клинические признаки отека мозга: постепенное угнетение сознания; появление и нарастание общемозговых (головной боли, тошноты, рвоты, головокружения) и стволовых симптомов; появление двусторонних патологических стопных знаков, плавающих движений глазных яблок, анизокории; нарастание пареза шестой пары черепно-мозговых нервов; появление и нарастание нарушений ритма дыхания по типу тахи- или брадипноэ; нестабильная системная гемодинамика с тенденцией к гипотонии; нарушение сердечного ритма по типу брадикардии; некорректируемое повышение температуры  $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$  и др.

В связи с тем, что при критических состояниях патологическому влиянию подвергаются все органы и системы организма человека, интенсивная терапия должна включать в себя средства, направленные на поддержание гомеостаза нервной системы (нейроцитопротекторы), на стабилизацию метаболизма сердца (кардиопротекторы) и печени (гепатопротекторы). Также необходимо проведение энергокоррекции, которая предполагает защиту разных тканей организма, в том числе и ткани головного мозга, от повреждающего действия ишемии и гипоксии.

Особое внимание следует уделить рациональному использованию нейроцитопротекторов при критических состояниях. Согласно определению, нейроцитопротекторы — это группа препаратов, способных повышать выживаемость нейронов в условиях острой гипоксии и ишемии. Метаболическое и антигипоксическое действие цитопротекторов объясняется их способностью принимать участие в изменении кинетики биохимических реакций, переносе веществ через рецепторные и мембранные структуры независимо от градиентов концентраций, контроле заряда мембран, транскрипции и трансляции,

изменении поляризации клеточных и внутриклеточных мембран.

Идеальный нейроцитопротекторный препарат должен обладать метаболическим, антиоксидантным эффектами, корректировать медиаторный, адгезивно-воспалительный, некротический дисбалансы. К сожалению, на сегодняшний день не существует нейроцитопротектора, который обладал бы всеми вышеперечисленными качествами, поэтому проводится комплексная нейроцитопротекция.

К нейроцитопротекторам относятся препараты с различными механизмами действия. Так, существуют лекарственные средства, повышающие устойчивость клеток мозга и других клеточных кластеров организма к гипоксии и ишемии; корригирующие уровень клеточной энергии в условиях гипоксии; улучшающие кровоснабжение головного мозга; повышающие функциональную активность нейронов и глиальных клеток; нормализующие медиаторный дисбаланс, нарушенный в условиях ишемии и гипоксии.

При назначении нейроцитопротекторов необходимо взвешенно подходить к выбору препаратов, учитывая возможность их комбинирования, дозировку и необходимую продолжительность комплексной терапии. Так, сочетание некоторых препаратов может приводить к нежелательным эффектам и ухудшению состояния пациента. Зачастую это связано с тем, что не были учтены фармакодинамика и фармакокинетика препарата, особенности заболевания, очередность введения препаратов. Например, назначение цитиколина на фоне некоторых синапсотропных средств (атропина, теразолина, ганглиолитиков, клофелина) может существенно влиять на состояние системной гемодинамики и уровень глюкозы крови, в то время как в изолированном виде цитиколин такого действия не оказывает. Использование холина альфосцерата на фоне применения сердечных гликозидов может сопровождаться блокадой проведения импульса в миокарде, в то время как для изолированного назначения препарата данный эффект не является характерным. Добавление инозина к цитофлаину, с одной стороны, усиливает эффект этого препарата, достоверно увеличивая скорость реакции гликолиза, а с другой — может приводить к нарушению декарбоксилирования пировиноградной кислоты, что обуславливает образование избыточного количества молочной кислоты и может усилить повреждающее действие ацидоза. В таком случае необходимо включать в лечение тиамин и препараты магния и калия, ускоряющие трансформацию пировиноградной кислоты в промежуточный субстрат энергосинтеза (ацетилкоэнзим А).

**В клинической практике для уменьшения трех главных последствий неврологической катастрофы (постгипоксического, свободнорадикального и апоптотического механизмов некролиза) используется несколько комбинаций метаболических средств, которые хорошо себя зарекомендовали. Наиболее широко в неврологической практике применяется сочетание холина альфосцерата, Милдроната и нейропептидов (препаратов на основе гидролизата мозга животных).**

Милдронат является конкурентным ингибитором гамма-бутиробетаингидроксилазы. Он снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот — производных ацилкарнитина и ацетилкоэнзима А. В условиях ишемии препарат восстанавливает равновесие поступления и потребления кислорода в клетках, предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфата и в то же время активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода.

В результате применения Милдроната снижается концентрация карнитина в организме, что стимулирует синтез гамма-бутиробетаина, активирующего NO-синтетазу, приводя к расширению сосудов, антиспазматическому эффекту и уменьшению агрегации тромбоцитов. Следует отметить, что данный препарат влияет на пораженные сосуды, не оказывая влияния на сосуды в нормотонусе, тем самым обеспечивая кровоснабжение именно ишемизированного участка.

**Основными показаниями для применения Милдроната являются острые и хронические нарушения кровоснабжения мозга (ишемический инсульт), гемофтальм, тромбоз центральной вены сетчатки, ретинопатии различной этиологии. Также это лекарственное средство используется в комплексной терапии ишемической болезни сердца (при стенокардии, хронической сердечной недостаточности, дисгормональной кардиомиопатии).**

Эффективность Милдроната в остром периоде ишемического инсульта и в ранней реабилитации подтверждена в исследованиях украинских, российских и латвийских авторов (С.М. Винничук и соавт., 1991, 2006; Г.Н. Бельская и соавт., 2005; З.А. Суслина и соавт., 2012; М.Ю. Максимова и соавт., 2012; А. Ветра, М. Шефере, И. Кальвинш и соавт., 1991).

Прием Милдроната снижает тяжесть неврологических нарушений у больных с ишемическим инсультом, улучшает церебральную перфузию в зонах ее изначального снижения, которые соответствуют ишемическим очагам повреждения, уменьшает окислительное повреждение липопротеиновых структур, восстанавливает активность эндогенной антиоксидантной системы, увеличивает темп выполнения заданий, общую активность и внимание (М.Ю. Максимова и соавт., 2012).

В острой фазе нарушения мозгового кровообращения Милдронат применяют в дозе 500 мг (1 ампула) 1 раз в день внутривенно в течение 10 дней, потом Милдронат GX внутрь по 1-2 табл (500-1000 мг) в сутки, принимая всю дозу однократно или разделяя ее на два приема. Курс лечения составляет 4-6 нед. При хронических нарушениях Милдронат используется перорально в дозе 500 мг 1 раз в день. Курс лечения также составляет 4-6 нед. Таким образом, Милдронат надежно защищает клетки от гибели в условиях ишемии, восстанавливает энергодефицит за счет активной утилизации активированных форм кислорода и транспорта аденозинтрифосфата, предотвращает повреждение клеточных мембран, оптимизирует центральную и периферическую гемодинамику.

Профессор Н.К. Мурашко сделала акцент на том, что в настоящее время появилась новая форма выпуска — Милдронат GX (мельдония фосфат), табл. по 500 мг № 60. Это инновационная пероральная форма пролонгированного действия, которая имеет такие отличительные особенности:

- возможность применения суточной рекомендованной дозы препарата Милдронат 500-1000 мг однократным приемом; это обеспечивает комплаенс к терапии (мельдония пропионат принимают 2-4 раза в сутки);
- высокую биодоступность, которая составляет 78% (т. е. максимально приближена к инъекционной форме);
- мельдония фосфат — более стабильная (по сравнению с пропионатом) молекула. Она негигроскопична и термически более стабильна, ее свойства не зависят от условий хранения.

Все описанные выше свойства характерны только для препарата Милдронат GX, который содержит в своем составе инновационную формулу — мельдония фосфат.

Милдронат GX — это инновация, сочетающая в себе удобство приема (1 раз в сутки), высокую биодоступность (78%) и высокую эффективность, обеспеченную более стабильной молекулой.

В заключение доклада профессор Н.К. Мурашко отметила, что Милдронат — это оригинальный препарат производства АО «Гриндекс» (Латвия), и указала на то, что:

- все клинические исследования были проведены с препаратом Милдронат, т. е. проецировать результаты исследований на другие генерические препараты некорректно;
- Милдронат производится в полном соответствии с европейскими стандартами GMP;
- Милдронат трижды получил награду «Панацея» как лучший рецептурный препарат иностранного производства в Украине (2005 г., 2007 г., 2011 г.);
- имеется обширный и многолетний опыт применения Милдроната в различных странах.

В докладе доктора медицинских наук, профессора Василия Владимировича Афанасьева (кафедра неотложной медицины Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, РФ) были рассмотрены современные концепции терапии критических состояний, в частности проблема взаимодействия нейропротекторов с другими препаратами



С клиническими проявлениями сочетаемости цитопротекторов мы встречаемся повседневно. Проблемы, которые возникают при комбинировании нейропротекторов, связаны с тем, что отсутствует общепринятая классификация этих средств и понимание механизмов действия, не приняты во внимание особенности и сроки предшествующей терапии, игнорируются кинетические характеристики ингредиентов комбинации (время полувыведения препарата, время максимального действия).

На современном этапе не существует цитопротектора, который бы воздействовал на все компоненты гипоксии, поэтому используются комбинации препаратов. Ингредиенты комбинации целесообразно назначать в определенной последовательности, с учетом избирательного действия на рецепторы и показатели фармакометрии.

По своему действию цитопротекторные препараты делятся на 2 группы: действующие

преимущественно на промежуточный обмен (цитофлавин, мельдоний, мексидол) и действующие преимущественно на медиаторный дисбаланс (холина альфосцерат).

Комбинирование нейроцитопротекторов должно проводиться с учетом фармакодинамических, фармакокинетических свойств лекарственных средств, что дает возможность повлиять на силу воздействия ингредиентов комбинации.

Существует 4 вида взаимодействий препаратов:

- комбинация лекарственных средств, действующих однонаправленно в одной системе;
- сочетание лекарственных средств разнонаправленного действия в одной системе;
- комбинация лекарственных средств, действующих однонаправленно в разных системах;

— сочетание лекарственных средств разнонаправленного действия в разных системах.

Примером однонаправленного действия цитопротекторов, эффект которых реализуется в разных системах, является сочетание мельдония, холина альфосцерата и цитофлавина. При использовании этой комбинации наблюдается совпадение векторов цитопротекторного действия по мембранопротекторному, метаболическому и медиаторному дисбалансам.

Сочетание Милдроната с витаминами группы В, тиоктовой кислотой, токоферолом, никотиномидом, цитиколином усиливает парциальные реакции промежуточного обмена веществ. Комбинация Милдроната с нимодипином, нитроглицерином и фентоламином

приводит к усилению гипотензивного действия.

Было отмечено, что препарат Милдронат имеет такие эффекты «идеального» цитопротектора, как лечение транскрипционных нарушений, лечение эксайтотоксичности, лечение метаболических нарушений, лечение оксидативного стресса. Кроме того, Милдронат безопасно сочетается с достаточно широким спектром различных препаратов.

Таким образом, взаимодействие цитопротекторов подчиняется законам общей фармакологии. Назначение оптимальной комбинации нейроцитопротекторных препаратов позволяет усилить их благотворное действие и уменьшить частоту развития побочных эффектов.

Подготовила Анастасия Лазаренко



# Grindex

## МІЛДРОНАТ®

Оригінальний препарат мельдонія

### Надійний захист клітини від загибелі в умовах ішемії\*

**МІЛДРОНАТ**  
0,5г/5мл  
10 ампул по 5 мл  
Grindex

**МІЛДРОНАТ® GX**  
500 мг  
Мельдонію фосфат  
60 таблеток  
Grindex

**ПАНАЦЕЯ**  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2005

**ПАНАЦЕЯ**  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2007

**ПАНАЦЕЯ**  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2011

**• Доведена ефективна добова доза 1 г\*\***

СКЛАД. Милдронат: діюча речовина Meldonium; 5 мл розчину (1 ампула) містить мельдонію 0,5 г. Милдронат GX: діюча речовина: мельдонію фосфат; 1 таблетка містить мельдонію фосфату (в перерахунку на мельдоній) 500 мг. ЛІКАРСЬКІ ВЛАСТИВОСТІ. Аналог гамма-бутиробетану, пригнічує гамма-бутиробетатінгідоксиразу, знижує синтез карнітину і транспорт довголанцюжкових жирних кислот через оболонку клітини, перешкоджає накопиченню у клітинах активованих форм неокислених жирних кислот — похідних ацилкарнітину й ацилкоензиму А, попереджуючи їх патологічний вплив. В умовах ішемії відновлює рівновагу процесів доставки кисню і його споживання у клітинах, запобігає порушенню транспорту АТФ; одночасно з цим активує гліколіз, що перебігає без додаткового споживання кисню. У випадку гострого ішемічного ушкодження міокарда сповільнює утворення некротичної зони, вкорочує реабілітаційний період. При СН підвищує швидкість міокарда, збільшує толерантність до фізичного навантаження, знижує частоту нападів стенокардії. При гострих і хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу поліпшує циркуляцію крові у вогнищі ішемії, сприяє перерозподілу крові на користь ішемізованої ділянки. Ефективний у випадку васкулярної і дистрофічної патології очного дна. Характерною є також тонізуюча дія на ЦНС, усунення функціональних порушень соматичної і вегетативної нервових систем в алкоголіків у період абстиненції. ПОКАЗАННЯ. У комплексній терапії ішемічної хвороби серця (стенокардія, інфаркт міокарда), хронічна серцева недостатність і дисгормональна кардіоміопатія; гострі та хронічні порушення мозкового кровообігу (мозкові інсульти та хронічна недостатність мозкового кровообігу); гемофтальм та крововилив у сітківку різної етіології, тромбоз центральної вени сітківки та її гілок, ретинопатія різної етіології (діабетична, гіпертонічна); захворювання периферичних артерій; зниження працездатності, фізичне перевантаження; синдром абстиненції при хронічному алкоголізмі (у комбінації зі специфічною терапією алкоголізму). ПОБІЧНІ ДІЇ. Рідко — шкірний свербіж, диспепсія, тахікардія, збудження, зниження АТ.

\* Інструкція для медичного застосування.

\*\* Vitis Dzerve et al. Partial inhibition of fatty acid oxidation increases the exercise tolerance of patients with peripheral arterial disease: the Mildronat Study // Seminars in Cardiovascular Medicine. — 2011. — 17.—3.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для професійної діяльності медичними і фармацевтичними фахівцями.

ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Котельникова, 1, оф.97. Виробник: АТ «Гриндекс», Латвія, вул. Крустпілс, 53, LV-105. Відлуксується за рецептом. Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування.

PRO PHARMA