И. Логина, д.м.н., профессор, **В. Кениня**, д.м.н., кафедра неврологии и нейрохирургии, Рижский университет им. П. Страдыня, Латвия

Дополнительные возможности лечения сосудистых заболеваний головного мозга: роль препарата Милдронат®

Цереброваскулярная патология по-прежнему занимает ведущее место в структуре заболеваемости, смертности и инвалидности в различных регионах мира [1]. Она весьма разнообразна как по клиническим проявлениям, так и по патогенезу, что обусловливает необходимость обоснованного выбора лечебной тактики и адекватных терапевтических мероприятий. Во многом это определяет разделение сосудистых заболеваний мозга на острые и хронические формы; с клинической точки зрения также важны последствия перенесенных острых заболеваний, когда главное значение имеют нейропластические процессы.

Острые нарушения мозгового кровообращения – инсульты – делятся на две патогенетические разновидности: ишемический и геморрагический, лечение которых существенно отличается. В свою очередь, ишемический инсульт, или инфаркт мозга, делится на атеротромботический, тромбоэмболический и лакунарный, или инфаркт мелких сосудов. Выделяют также транзиторную ишемическую атаку, патогенез которой близок к таковому инфаркта мозга, но клинические симптомы исчезают в течение 24 ч. Хронические формы нередко обозначают как дисциркуляторную энцефалопатию, однако, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, их подразделяют на прогрессирующую сосудистую лейкоэнцефалопатию (I67.3), гипертензивную энцефалопатию (I67.4), церебральный атеросклероз (I67.2), хроническую церебральную ишемию (I67.8), сосудистую деменцию (F01) – с острым началом, мультиинфарктную, подкорковую или смешанную корковую и подкорковую сосудистую деменцию [2].

Как острые, так и хронические цереброваскулярные заболевания обусловлены патологическими изменениями на двух уровнях: сосудистом и нейрональном; ключевым звеном является нейроваскулярная единица, подразумеваемая нами также как гематоэнцефалический барьер [3, 4]. Неврологические проявления вызывает гибель клеток мозга по типу некроза и/или апоптоза, однако клиническая картина зависит также от быстроты развития ишемии/гипоксии мозга, варианта сосудистого механизма (тромбоз сосудов мозга, закупорка эмболом, хроническая гипоперфузия вещества мозга или др.), локализации очага и их распространения.

Но, несмотря на разнообразие патогенеза и клинических форм, нейробиологические механизмы нейронального поражения на клеточном и системном уровне во многом схожи, что обнадеживает клиницистов и ученых в поисках молекулы/вещества для обеспечения нейропротекции и нейромодуляции как при острой ишемии мозга, так и в случае хронического процесса. С этой точки зрения интерес вызывает **Милдронат®** – метаболический агент, который влияет на производство энергии, клеточный метаболизм и функциональную способность миокарда и других тканей, что показано в многих публикациях.

При острой ишемии редукция кровотока и уменьшение поступления в ткани мозга кислорода и глюкозы запускают комплексный ишемический каскад. Уже в острейшей фазе (в течение первых минут – часов) отмечаются нарушения ионного гемостаза, включая повышение содержания внутриклеточного кальция. Меняется осмотический градиент, развиваются цитотоксический отек, достигающий максимума на 3-4-й день, а также вазогенный отек, нарушение перфузии; повышается внутричерепное давление. Одновременно происходит высвобождение глутамата по механизму экзоцитоза, активизируются ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат (NMDA) и α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовую кислоту (AMPA). Запускаются механизмы оксидативного стресса, и происходит продукция реактивных форм кислорода (РФК). В дальнейшем (на протяжении следующих часов и первых дней после начала инсульта) наблюдаются дополнительная гиперактивация протеолитических систем, дисфункция измененных протеинов и энзимов, продолжается повышение концентрации внутриклеточного кальция, имеет место связанный с этим экзоцитоз, что приводит к апоптозу клеток мозга. При реперфузии, в том числе лечебной реканализации, отмечено усиление воспалительной реакции и производства РФК [5-8]. До настоящего времени единственной общепризнанной эффективной терапией острого ишемического инсульта является реканализация: внутривенный тромболизис до 4,5 ч от начала инсульта, интраартериальный и комбинированный тромболизис до 6 ч после острой окклюзии средней мозговой артерии (СМА) или механическая тромбэктомия до 6-8 ч после закупорки проксимального отдела (сегмента М1) средней мозговой или базилярной артерии. Все прежние попытки нейропротекции – замедления и предотвращения гибели нервных клеток в остром периоде – не подтвердились [9-13], тем не менее исследования продолжаются (антитела, гипотермия) [14, 15].

И ранее, и в последние годы как экспериментально, так и в клинических исследованиях изучались влияние препарата **Милдронат®** на мозговое кровообращение и возможности его применения в лечении нарушений мозгового кровообращения. Так, в 1989 г. в эксперименте было показано, что внутривенное введение метаболического корректора **Милдронат®** в дозе 25 мг/кг в течение 14 дней кроликам с локальным повреждением мозга приводило к более быстрому восстановлению церебрального кровотока и васкулярной реактивности и при этом сопровождалось ускорением темпов улучшения мозговой деятельности [16]. Из этого следовало и то, что **Милдронат®** обладает прекондиционирующим действием на мозг.

В последующем вазогенные, протекторные и лечебные эффекты препарата **Милдронат®** были доказаны в моделях с нарушениями мозгового кровообращения на животных: профилактическое введение лекарственного средства **Милдронат®** (10 мг/кг перорально) в значительной степени предупреждало развитие нарушений гемодинамики и оптимизировало баланс кислорода, а также снижало выраженность оттека мозга. Авторы работы объясняли это улучшением реологических свойств крови и микроциркуляции, а также известными метаболическими эффектами на клеточные мембраны [17]. Установлено выраженное положительное влияние предварительно введенного (10 мин до перевязки общей сонной артерии на 5 мин) препарата **Милдронат®** в дозе 200 мг/кг, оказавшее протекторное действие на снижение кровоснабжения и кислородного обеспечения мозга, по сравнению с контролем (физиологический раствор) [18]. **Милдронат®** в дозе 200 мг/кг в первые 2 ч после реперфузии и в последующем еще 14 дней у крыс после экспериментального инсульта, вызванного окклюзией СМА, оказывал благоприятное действие на функциональний исход (восстановление локомоторных и когнитивных функций), но не влиял на объем или размер инсульта [19]. В экспериментальной модели индуцированного эндотелином-1 ишемического инсульта у крыс доказаны положительные эффекты лекарственного препарата **Милдронат®** на неврологические симптомы, поведенческие реакции, улучшение мышечного тонуса; также обнаружено уменьшение числа клеток коры мозга с признаками дегенерации в гистологическом исследовании после перорального введения препарата в течение 7 дней до развития инсульта, что подтверждает его нейропротекторные свойства [20].

Уже в ранних клинических исследованиях было показано влияние лекарственного средства **Милдронат®** на мозговое кровообращение при ишемическом инсульте. Эффективность данного препарата впервые была подтверждена в исследованиях лечебной тактики в отношении последствий ишемического инсульта (Винничук С.М., 1991) [21]. Были отмечены улучшение показателей мозговой гемодинамики и восстановление неврологических функций, **Милдронат®** вводили внутривенно (5 мл 10% раствора внутривенно в течение 10 дней), затем 250 мг ежедневно внутрь в течение 2-3 нед. Методом ультразвуковой допплерографии С.М. Винничук и соавт. (2006) выявили также клиническую и антиоксидантную активность препарата **Милдронат®** в лечении больных с острым ишемическим инсультом наряду с нормализацией параметров мозговой гемодинамики [22].

Учитывая до сих пор не решенную проблему нейропротекции в первые часы и сутки ишемического инсульта, весьма интересными и обнадеживающими представляются результаты клинического применения препарата **Милдронат®** в остром и острейшем периодах ишемии мозга.

У больных с ишемическим инсультом в остром периоде его развития на фоне лечения метаболическим корректором **Милдронат®** (внутривенные инфузии в дозе 1000 мг в течение 20 дней с началом в первые 48 ч после появления симптомов) методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии установлено повышение церебральной перфузии в зонах ее изначального снижения, соответствующих ишемическим очагам повреждения по данным магнитно-резонансной томографии [23], что коррелировало с клиническими симптомами. Наиболее четкое улучшение мозгового кровотока наблюдалось у пациентов с ишемическим инсультом, обусловленным кардиогенной эмболией, то есть в отсутствие поражения мелких интрацеребральных или магистральных артерий головы. В качестве биохимической основы терапевтического действия препарата авторы обосновали его антиоксидантный эффект: **Милдронат®** существенно уменьшает окислительное повреждение липопротеиновых структур, восстанавливает активность эндогенной антиоксидантной системы.

Группа китайских ученых в рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании доказала эффективность и безопасность препарата **Милдронат®** в дополнительном лечении 113 больных с острым инфарктом мозга (начиная в среднем в течении 3,5 дней после развития симптомов); результаты терапии были сопоставимыми с таковыми в группе лечения цинепазидом [24].

Выявлен положительный результат включения мельдония (**Милдронат®** внутривенно капельно по 10 мл 10% раствора в течение 10 дней, а затем перорально по 250 мг в течение 2-3 нед) в комплекс базисной лекарственной терапии больных с ишемическим инсультом, поступивших в стационар позже периода терапевтического окна для проведения системной тромболитической терапии или имевших противопоказания к ее проведению [25]. Отмечены статистически значимое более выраженное снижение неврологического дефицита по шкале NIHSS, чем у пациентов из группы контроля (3,1±0,1 и 2,6±0,17 балла соответственно; $p<0,05$), а также увеличение уровня дееспособности по модифицированной шкале Rankin (1,3±0,03 и 1,07±0,07; $p<0,01$) и двигательной активности по индексу мобильности Rivermead (3,6±0,17 и 2,9±0,25; $p<0,05$). Авторы обращают особое внимание на гипогликемизирующие свойства мельдония, обусловленные увеличением потребления глюкозы на фоне угнетения β-окисления жирных кислот. Это действие препарата особенно значимо для неврологической клинической практики, поскольку большинство пациентов с инсультом имеют нарушения углеводного обмена.

Вызывает интерес опыт применения лекарственного средства Милдронат® в комбинации с тромболитической терапией при остром ишемическом инсульте у пациентов с отягощенным коморбидным фоном [26]. Отмечались более благоприятные исходы: отсутствие случаев смерти; полное функциональное восстановление или значительный регресс неврологического дефицита в 86% случаев; средняя оценка по шкале NIHSS при выписке составила 4,9 балла в группе комбинированной терапии (тромболитики и **Милдронат®**), в то время как при изолированной тромболитической терапии соответствующий

показатель оценивали в 6,8 балла. Выявлено сокращение продолжительности пребывания в стационаре пациентов, пролеченных препаратом **Милдронат®**: 15,2 против 17,2 койко-дня у больных, получивших только системный тромболизис.

Таким образом, при остром ишемическом инсульте комбинация системного тромболизиса с терапией метаболическим корректором **Милдронат®** является высокоэффективной в прогностическом, реабилитационном, а также в фармакоэкономическом отношении, что открывает перспективы использования данного подхода в рутинной практике.

О нейропротекторных свойствах в определенной степени свидетельствуют данные, полученные при применении лекарственного средства **Милдронат®** на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи у 119 больных с острой и хронической ишемией головного мозга [27]. **Милдронат®** вводился однократно внутривенно медленно в дозе 1000 мг (10 мл 10% раствора), у значительной части больных улучшилось состояние, оцениваемое как при клиническом обследовании, так и по результатам инструментальных исследований. При этом отсутствует зависимость эффективности препарата от возраста и исходной тяжести клинических проявлений.

Важно отметить, что Милдронат® не вызывает нежелательных эффектов и хорошо переносится больными.

Отмечена особая эффективность препарата **Милдронат®** в отношении улучшения качества жизни и восстановление функций мозга у больных в раннем периоде реабилитации после инсульта с улучшением показателей самообслуживания и мобильности [28], а также когнитивных процессов у лиц, перенесших инсульт [29].

Весьма интересенные данные получены при применении препарата **Милдронат®** у длительно (>6 мес) иммобилизованных пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, в основном после острых нарушений [30]. **Авторы пришли к выводу, что Милдронат® (500 мг/сут внутримышечно в течение 14 дней с последующим приемом внутрь по 750 мг/сут в течение 6 мес) не влияет на функциональную недееспособность и мобильность длительно обездвиженных больных, однако существенно улучшает когнитивные функции.**

Целый ряд работ подтверждают клиническую эффективность метаболического корректора **Милдронат®** при хронических формах нарушений мозгового кровообращения, когда хроническая гипоперфузия мозга, перерождение сосудистой стенки и нарушение функций нейрососудистой единицы приводят к изменениям по типу нейродегенеративной сосудистой деменции с вовлечением в патогенез экзоцитоза, оксидативного стресса, экспрессии патологических протеинов, нарушений холинергической нейротрансмиссии и других механизмов. Было отмечено улучшение самочувствия и качества жизни больных, неврологической симптоматики, а также гемодинамических, электрофизиологических и нейропсихологических показателей [31-36].

В течение последних лет накопленный положительный опыт продолжает расширяться. Так, отмечены достоверная положительная динамика при нейропсихологическом тестировании в группе больных, получавших **Милдронат®** по 1000 мг (2 ампулы) внутривенно ежедневно в течение 8-10 дней, затем по 500 мг внутрь 2 р/сут в течение 30 дней [37]; значительный регресс неврологических симптомов/синдромов и когнитивных нарушений, нормализация биоэлектрической активности головного мозга [38]; положительное влияние на когнитивные функции, кохлеовестибулярный, астеноневротический и цефалгический синдромы на фоне приема препарата **Милдронат®** в суточной дозе 500 мг парентерально в течение 20 дней [39]. Ряд упомянутых и других клинических исследований подтверждают модифицирующее влияние лекарственного средства **Милдронат®** на патогенетические звенья сосудистых заболеваний мозга: снижение уровня холестерина и триглицеридов, антиоксидантное действие, нормализующее влияние в отношении повышенного артериального давления.

В данном обзоре не рассматриваются все известные клинические и патогенетические аспекты влияния препарата **Милдронат®** на мозговое кровообращение и функции мозга. Важно также системное метаболическое и антиишемическое действие препарата за счет улучшения функциональной способности миокарда, влияния на биосинтез оксида азота и положительного воздействия на гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, обмен глюкозы и течение сахарного диабета, липидный профиль и торможение процессов атеросклероза [40].

Следует подчеркнуть и так называемое прекондиционирующее действие метаболического корректора **Милдронат®** (повышение устойчивости к вредным воздействиям), по сути, имеющее нейропротекторное значение. Это подтверждается не только результатами преклинических опытов [19, 20], но и клиническими данными: **Милдронат®** использовался в коррекции когнитивных нарушений и астенических расстройств у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией [41, 42], а также для улучшения адаптации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями к аномальным климатическим условиям [43, 44].

Таким образом, Милдронат® демонстрирует уникальную способность действовать на разных этапах патологического процесса – как предотвращать развитие заболевания, так и способствовать восстановлению. Это имеет огромное значение, поскольку в условиях реальной практики, особенно при острых нарушениях мозгового кровообращения, мы имеем дело с результатом болезни – клинической картиной инсульта или другой патологии, тогда как время на протекцию уже потеряно.

Список литературы находится в редакции.