Антиоксидантная терапия при цереброваскулярных заболеваниях на фоне сахарного диабета и метаболического синдрома

М.М.Танашян, М.Ю.Максимова,
И.Н.Смирнова, О.А.Степанченко
Научный центр неврологии РАМН
Кафедра нервных болезней
стоматологического факультета МГМСУ

В статье обсуждаются особенности развития патологии сосудов головного мозга при метаболическом синдроме и сахарном диабете. Обосновывается необходимость использования нейропротективных средств.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет, нейропротекция, антиоксиданты.

Antioxidant therapy in cerebrovascular diseases combined with diabetes and metabolic syndrome

M.M.Tanashyan, M.Yu.Maximova,
I.N.Smirnova, O.A.Stepanchenko
Neurology Science Center, RAMS
Neurology Department of Dentistry School,
MSMDU

The article discusses features of cerebral vessels impairment due to metabolic syndrome and diabetes, as well as justifies the necessity of neuroprotective drug administration.

Keywords: metabolic syndrome, diabetes, neuroprotection, antioxidants.

В последние годы во всем мире наблюдается увеличение распространенности цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), существенно снижающих качество жизни и нередко приводящих к инвалидизации пациентов. Этим объясняется пристальное внимание, которое уделяется в настоящее время изучению различных аспектов данной проблемы, особенно вопросам лечения, предупреждения или замедления прогрессирования сосудистой патологии мозга.

Несомненно, что первостепенное значение в развитии и прогрессировании цереброваскулярной патологии занимают факторы риска, к которым относятся: артериальная гипертензия, атеросклероз или гиперлипидемия, патология сердца, курение и сахарный диабет (СД).

Следует отметить, что инсулинорезистентность, лежащая в основе развития СД и метаболического синдрома, является одним из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, так как в сочетании с артериальной гипертонией (АГ) и атеросклерозом способствует более быстрому развитию и тяжелому течению острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (НМК) [1]. Важность этой проблемы обусловлена также распространенностью СД (1,5%) и особенно метаболического синдрома (14–24%) в общей популяции.

Критерием диагностики СД считают увеличение содержания глюкозы в плазме крови натощак больше 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) или после еды больше 11,0 ммоль/л (198 мг/дл) при повторных измерениях. *Высокий риск сосудистых осложнений при СД типа 2 (инсулинонезависимом) дал основание Американской кардиологической ассоциации отнести диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям*. СД, а также сниженная толерантность к глюкозе, являясь независимым фактором риска ишемического инсульта, увеличивает риск его развития в 2 раза, причем в большей степени у женщин. В частности, указывается на неблагоприятную роль *гиперинсулинемии* и *инсулинорезистентности*, которые отмечаются в случае снижения способности инсулина уменьшать содержание глюкозы в плазме.

Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность также влияют на процессы свертывания крови, вызывая нарушения процессов коагуляции и фибринолиза (увеличивается агрегация тромбоцитов, активность тромбина и уровень фибриногена, снижается активность антитромботических факторов) [2]. При СД атеросклеротические бляшки содержат мало гладкомышечных клеток, нередко имеют рыхлую фиброзную оболочку, которая легко разрывается, и бляшки часто оказываются нестабильными.

Хотя считается установленным, что СД является независимым фактором риска ишемического инсульта, однако не получены *данные о том, что коррекция нарушений углеводного обмена снижает риск развития инсульта*. В то же время показано, что гипогликемическая терапия снижает риск развития и прогрессирования микроангиопатии: ретинопатии, нефропатии и нейропатии.

Клинической манифестации СД типа 2 часто предшествуют нарушения, объединенные рамками **метаболического синдрома**, которые протекают длительно бессимптомно, нередко начинают формироваться в подростковом и юношеском возрасте, задолго до артериальной гипертонии и появления атеросклеротических изменений сосудов сердца и головного мозга. Поэтому ранняя диагностика метаболического синдрома – это в первую очередь

Сведения об авторах:
Танашян Маринэ Мовсесовна – д.м.н., профессор, рук. отделения, 1-е неврологическое отделение ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН
Максимова Марина Юрьевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, 2-е неврологическое отделение ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН
Смирнова Ирина Николаевна – к.м.н., 2-е неврологическое отделение ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН

профилактика сосудистых заболеваний (атеросклероза и АГ).

В настоящее время большинство исследователей выделяют следующие компоненты метаболического синдрома: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, дислипопротеидемию (повышение уровня триглицеридов плазмы и снижение содержания антиатерогенных липопротеидов высокой плотности – ХС ЛВП), АГ, нарушение толерантности к глюкозе или СД типа 2, ранний атеросклероз или ИБС, нарушения гемостаза, гиперурикемию, подагру, микроальбуминурию, гиперандрогению.

Все перечисленные составляющие метаболического синдрома являются установленными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время для постановки диагноза метаболического синдрома используются критерии, предлагаемые различными организациями: ВОЗ, IDF, а также NCEP ATP III. Согласно последним рекомендациям по лечению больных с АГ, основанием для диагностики метаболического синдрома являются сочетание основного критерия – абдоминального ожирения – и 2 дополнительных факторов (табл. 1).

Патогенез метаболического синдрома в настоящее время широко обсуждается. Согласно современным представлениям, под понятием метаболический синдром понимают патологический комплекс, включающий различные метаболические и гормональные нарушения. В его основе лежит первичная инсулинорезистентность, вследствие которой развивается гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность – это снижение реакции тканей, чувствительных к инсулину (печень, мышечная, жировая ткань) на действие инсулина при его достаточной концентрации.

Таблица 1. Критерии метаболического синдрома

Основной критерий – абдоминальное ожирение (окружность талии >94 см – у мужчин и >80 см – у женщин)*
Дополнительные критерии:
Повышение уровня глюкозы натощак >6,1 ммоль/л;
Нарушение толерантности к глюкозе – глюкоза плазмы через 2 ч после приема 75 мг глюкозы ≥7,8 и ≤11,1 ммоль/л;
АД более 140/90 мм рт. ст.;
Снижение ХС ЛВП <1,0 ммоль/л – для мужчин и <1,2 ммоль/л – для женщин;
Повышение триглицеридов >1,7 ммоль/л.
Повышение ХС ЛНП >3,0 ммоль/л
Примечание. * – избыток массы тела (по ИМТ) – от 25 до 30 кг/м^2, ожирение – более 30 кг/м^2.

Таким образом, инсулинорезистентность приводит к снижению усвоения глюкозы тканями, в результате чего развивается гипергликемия. В ответ на гипергликемию формируется системная гиперинсулинемия, что является компенсаторным механизмом, необходимым для поддержания нормального углеводного обмена. Повышенное содержание инсулина усиливает транспорт глюкозы в периферические ткани, уменьшает глюконеогенез в печени, что на начальных этапах заболевания нормализует содержание глюкозы в крови. Со временем компенсаторные возможности организма истощаются и развивается СД типа 2.

Возвращаясь к **профилактике прогрессирования дисциркуляторной энцефалопатии** (ДЭ) у больных с метаболическим синдромом и СД следует заключить, что она складывается из нескольких направлений: 1) лечения основного сосудистого заболевания; 2) коррекции факторов, усугубляющих течение ДЭ – СД, гиперхолестеринемии, мерцательной аритмии; 3) улучшения кровоснабжения, 4) улучшения метаболизма головного мозга. Положительный клинический опыт лечения больных с ДЭ и СД имеется при сочетании гипотензивных препаратов, статинов, сахароснижающих препаратов, антиагрегантов и нейропротекторов.

Проблему **нейропротекции** при ЦВЗ невозможно решить без углубленного анализа метаболических нарушений, происходящих в ишемизированной ткани мозга. Нарушения кровоснабжения головного мозга инициируют каскад метаболических нарушений, среди которых ключевое место занимают процессы свободнорадикального окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов активными формами кислорода (АФК). Именно этим процессам отводится значительная роль в клеточном повреждении вещества мозга при его ишемии.

В нормальных физиологических условиях содержание высокореакционных кислородных радикалов уравновешивается наличием в организме эндогенной антиоксидантной системы, необходимой для контроля за продукцией активных форм кислорода и предотвращения свободнорадикальных реакций. В ее состав входят как ферменты, так и многочисленные низкомолекулярные антиоксиданты или соединения, препятствующие образованию свободных радикалов [3, 4].

Нарушение баланса между продукцией АФК и активностью систем антиоксидантной защиты в условиях нарушенного кровоснабжения головного мозга приводит к развитию окислительного стресса (ОС). Избыточная генерация АФК и истощение эндогенного антиоксидантного потенциала в условиях окислительного стресса приводит к резкой интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и накоплению высокотоксичных продуктов свободнорадикального окисления, способных оказывать системное повреждающее воздействие не только на мембраны нейронов, но и на всю клетку в целом. В случае невозможности нейтрализовать избыток АФК происходит активация каскада реакций, вызывающих или хаотичную (по типу некроза при острой ишемии), или программированную (апоптоз при легком и отсроченном повреждении, особенно в области ишемической пенумбры) смерть клетки [5, 6].

По ряду причин мозг является чрезвычайно чувствительным органом к недостатку кислорода и глюкозы. Особенностью его метаболизма является интенсивный окислительный обмен: составляя всего 2% от общей массы тела, мозг утилизирует 20–25% получаемого организмом кислорода. Во многом эта чувствительность определяется также высоким содержанием в мембранах нервных клеток легко окисляемых липидов с полиненасыщенными жирными кислотами, наличием катализаторов свободнорадикальных реакций – ионов металлов с переменной валентностью (меди и железа), а также недостаточным уровнем эндогенных низкомолекулярных антиоксидантов [7].

Декомпенсация СД и состояния инсулинорезистентности также сопровождаются ОС. В условиях нарушения кровоснабжения мозга гипергликемия оказывает прямое действие на ткань мозга за счет стимуляции анаэробного метаболизма, развития

Информация о препарате

МЕКСИДОЛ® (Фармасофт)
2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат

Механизм действия Мексидола® обусловлен его антиоксидантным, антигипоксантным и мембранопротекторным действием. Мексидол® повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения, интоксикация алкоголем и антипсихотическими средствами). Ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид-белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Мексидол® модулирует активность мембраносвязанных ферментов, рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран. Мексидол® улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) при гемолизе. Обладает гиполипидемическим действием. Антистрессорное действие проявляется в нормализации соматовегетативных нарушений, восстановлении циклов сон–бодрствование, снижении дистрофических и морфологических изменений в различных структурах головного мозга. Мексидол® устраняет неврологические и нейротоксические проявления острой алкогольной интоксикации.
Мексидол® улучшает функциональное состояние ишемизированного миокарда, нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, уменьшает зону некроза, восстанавливает и улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности. Повышает антиангинальную активность нитропрепаратов.
Мексидол® способствует сохранению ганглиозных клеток сетчатки и волокон зрительного нерва при прогрессирующей нейропатии, причинами которой являются хроническая ишемия и гипоксия. Улучшает функциональную активность сетчатки и зрительного нерва, увеличивая остроту зрения.

Показания к применению: ОНМК, последствия ОНМК, в том числе после ТИА, в фазе субкомпенсации в качестве профилактических курсов; ЧМТ, последствия ЧМТ; энцефалопатии различного генеза; синдром вегетативной дистонии; легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза; тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях; острый инфаркт миокарда (с первых суток) в составе комплексной терапии, ИБС в составе комплексной терапии; первичная открытоугольная глаукома различных стадий, в составе комплексной терапии; купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств, постабстинентные расстройства; состояния после острой интоксикации антипсихотическими средствами; астенические состояния, а также для профилактики развития соматических заболеваний под воздействием экстремальных факторов и нагрузок; воздействие экстремальных (стрессорных) факторов; острые гнойно-воспалительные процессы брюшной полости (острый некротический панкреатит, перитонит) в составе комплексной терапии.
Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания, Способ применения и дозы, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания – см. в инструкции по медицинскому применению.

лактатацидоза и образования продуктов свободнорадикального окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов. Также ОС играет важную роль в развитии и нарастании инсулинорезистентности, а продукты ПОЛ оказывают повреждающее действие на бета-клетки поджелудочной железы, приводя к нарушению их функции. В свою очередь увеличение конечных продуктов гликозилирования, повышение уровня свободных радикалов при истощении или недостаточности АО защиты, повышение активности полиолового пути метаболизма глюкозы способствует развитию ОС.

Исходя из вышеуказанного, **нейропротекция** подразумевает под собой комплекс мероприятий, призванных предотвратить или ослабить развитие основных звеньев патобиохимического каскада, приводящих при ишемии мозга к обратимым метаболическим изменениям нейронов или к их гибели. В связи с этим, перспективным направлением лечения ишемического инсульта и ХЦВЗ может считаться применение фармакологических препаратов, избирательно предотвращающих свободнорадикальные процессы и обладающих антиоксидантным действием.

Около 30 лет назад в НИИ неврологии РАМН на экспериментальных моделях ишемии головного мозга у крыс было изучено действие нового отечественного водорастворимого антиоксиданта ***эмоксипина***, по химическому строению представляющему собой ***этилметилгидроксипиридин*** [8]. Было показано его положительное влияние в виде снижения смертности животных при экспериментальной ишемии мозга, уменьшения тяжести локальной и общемозговой неврологической симптоматики, увеличения латентного периода развития выраженных клинических проявлений [9]. Высокая терапевтическая эффективность эмоксипина в эксперименте обеспечивалась тем, что он эффективно ингибировал свободнорадикальное окисление липидов и обеспечивал повышение активности эндогенных антиоксидантных ферментов.

Это послужило обоснованием для клинического использования препарата, который был применен впервые в НИИ неврологии РАМН при лечении больных с преходящими НМК и ДЭ с повторными ишемическими НМК. Отмечалось позитивное действие эмоксипина как на клиническое состояние больных, так и на уровень продуктов ПОЛ и антиоксидантный статус крови пациентов. Клинический эффект эмоксипина был представлен улучшением общего самочувствия больных, уменьшением головной боли, головокружения и неустойчивости при ходьбе. Одновременно имело место объективное улучшение памяти и внимания, что указывало на ноотропные свойства препарата [10].

На следующем этапе клинических исследований, выполненых двойным слепым плацебо-контролируемым методом, действие эмоксипина оценивалось при ишемическом инсульте в зависимости от механизма его развития и степени неврологического дефицита. В острой стадии инсульта на фоне базисной терапии реополиглюкином часть пациентов в течение 10 дней получала эмоксипин в дозе 720 мг/сут внутривенно капельно, другая – плацебо.

В этих условиях эмоксипин проявил выраженное антиоксидантное действие, предотвращая окислительные повреждения структурных элементов крови и повышая их антиоксидантную активность. Влияние эмоксипина зависело от патогенетического механизма развития инсульта и исходной тяжести неврологического дефицита: препарат оказался более эффективным у больных с кардиоэмболическим и лакунарным подтипами инсульта средней степени тяжести [11].

Следующим представителем соединений этой группы является отечественный препарат ***мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат)***, который представляет собой молекулу эмоксипина с введенной янтарной кислотой, обеспечивающей улучшение энергетического обмена в клетках различных органов и тканей в условиях дефицита кислорода, снижение концентрации в крови лактата и пирувата.

Действие мексидола обусловлено его антиоксидантным и мембранопротекторным эффектами, которые реализуются различными путями: он ингибирует свободнорадикальное окисление липидов клеточных мембран; стабилизирует клеточные мембраны, в том числе эритроцитов и тромбоцитов; повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы; ингибирует свободнорадикальную стадию синтеза простагландинов, повышает соотношение простациклин/тромбоксан A_2 и тормозит образование лейкотриенов; оказывает липидрегулирующее действие, снижая соотношение холестерин/фосфолипиды; модулирует активность мембрансвязанных ферментов (фосфодиэстеразы, циклических нуклеотидов, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы и др.); усиливает способность рецепторных комплексов мембран клеток мозга, в частности, бензодиазепинового, ГАМК-ергического, ацетилхолинового, к связыванию с нейромедиаторами [12].

Благодаря этим свойствам, мексидол при острых и хронических ЦВЗ осуществляет защиту нервной ткани от гипоксии, а при СД облегчает его течение, повышая усвоение глюкозы тканями в условиях инсулинорезистентности и таким образом уменьшая проявления неврологических осложнений СД.

Клиническая эффективность мексидола у больных с цереброваскулярными заболеваниями была исследована в ряде клинических центров, включая НИИ неврологии РАМН. Было проведено изучение его влияния на некоторые патофизиологические механизмы развития хронических форм цереброваскулярных заболеваний (ДЭ I–II стадии и последствий НМК ишемического характера). Мексидол (в ампулах по 2 мл 5% раствора) вводился парентерально в суточной дозировке 200–400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. При необходимости больные получали гипотензивную и кардиальную терапию.

Положительный клинический эффект мексидола в целом был отмечен в 77,2% наблюдений, причем результат лечения мексидолом зависел от формы и тяжести цереброваскулярного заболевания, а также основного сосудистого процесса. Он был выше у больных с ДЭ I стадии на фоне атеросклероза по сравнению с той же стадией заболевания на фоне артериальной гипертонии, особенно при кризовом ее течении. Обращали на себя внимание выраженная дозозависимость действия препарата: получено достоверное преобладание частоты положительных результатов при суточной дозе 300–400 мг по сравнению с дозой 200 мг. Помимо этого, установлена различная терапевтическая эффективность препарата в отношении тех или иных клинических синдромов. Наиболее заметным эффект мексидола был при вестибуло-мозжечковом, кохлео-вестибулярном и астеническом синдромах, а также при расстройствах в эмоционально-волевой сфере. Анксиолитическое и транквилизирующее действие мексидола проявилось в уменьшении выраженности депрессивных реакций, уменьшении чувства тревоги, нормализации сна [13, 14].

На фоне применения мексидола у данных больных происходило достоверное снижение уровня гидроперекисей липидов с одновременной нормализацией эндогенного антиоксидантного фона, причем была выявлена четкая корреляционная зависимость между степенью исходного нарушения ПОЛ и его клинической эффективностью.

Нейропсихологическое исследование в динамике показало, что курс лечения мексидолом оказывал положительное влияние на темп психической деятельности, внимания, зрительную память. Нейрофизиологическим подтверждением положительного влияния мексидола на когнитивные функции явилось укорочение латентного периода основного комплекса когнитивных вызванных потенциалов Р300. Кроме того, с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии установлено положительное влияние мексидола на перфузию головного мозга в виде повышения относительной корковой перфузии в зоне, прилегающей к ишемическому очагу, у пациентов с последствиями ишемических инсультов.

В 2010 г. в Научном центре неврологии было проведено изучение эффективности мексидола у больных с хронической цереброваскулярной патологией на фоне метаболического синдрома [15]. В исследование были включены 40 пациентов (29 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 50 до 70 лет (средний возраст – 61,25±5,15 года), страдающих дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии или имеющих последствия острого нарушения мозгового кровообращения ишемического характера с легкой или умеренно выраженной неврологической симптоматикой на фоне метаболического синдрома с нарушениями углеводного обмена. Курс лечения был двухэтапным: I этап – внутривенные инфузии мексидола в течение 14 дней; II этап – 3-месячный курс перорального приема мексидола. Пациенты получали мексидол в суточной дозировке 500 мг/сут (утром по 10,0 мл 5% раствора на 250,0 мл физиологического раствора) внутривенно капельно в течение 14 дней. Затем пациенты получали поддерживающую терапию в виде перорального приема препарата в дозировке 125 мг 3 раза в день. На протяжении всего курса не назначались вазоактивные, ноотропные, психотропные препараты. Сопутствующая терапия включала гипотензивные, кардиальные и антидиабетические препараты, антитромботические препараты – по показаниям.

При общей оценке эффекта лечения было выявлено четкое превалирование положительных результатов при использовании мексидола. В этих случаях улучшение состояния с уменьшением или исчезновением симптомов отметили 89% пациентов. Положительная оценка терапии была дана и врачом-исследователем – в 90% случаев. На фоне лечения мексидолом отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе, с регрессом преимущественно вестибулярно-мозжечковых и астено-эмоциональных проявлений. Ни у одного из включенных в исследование пациентов осложнений отмечено не было.

При оценке таких субъективных проявлений дисциркуляторной энцефалопатии, как головная боль, головокружение, шум в ушах, нарушения сна и памяти, а также утомляемости был получен положительный эффект на фоне проведенного лечения. Основной положительный эффект был отмечен в отношении цефалгического синдрома и головокружения, улучшение на фоне лечения отметили более 50% пациентов, при этом у некоторых было отмечено полное исчезновение симптомов. При оценке лабораторных данных, на фоне проведенного лечения получен четкий положительный эффект в отношении основных биохимических проявлений метаболического синдрома: ИР, нарушений углеводного и липидного обмена. При исследовании базальной гликемии отмечена тенденция к улучшению компенсации углеводного обмена. Так, из 32 больных СД 2 типа 4 находились в состоянии компенсации в течение всего исследования, у 20 больных отмечено улучшение гликемических показателей, и лишь у 8 пациентов улучшения гликемии не было. У 1 пациента уменьшилась потребность в сахароснижающей терапии, уменьшена доза сульфанилмочевины в 2 раза. На фоне проведенного лечения мексидолом отмечено существенное уменьшение явлений гиперинсулинизма и ИР. При изучении липидограммы, несмотря на отсутствие статистически значимого изменения уровня общего холестерина, выявлено достоверное снижение уровней липопротеидов низкой плотности и триглицеридов.

На сегодняшний день мексидол является одним из наиболее изученных антиоксидантных средств в отечественной фармакологии. Церебропротекторные, ноотропные и другие свойства мексидола, обеспечивающие защиту мозга от гипоксии, в сочетании с его хорошей переносимостью делают обоснованным включение мексидола в комплексную терапию цереброваскулярных заболеваний, особенно отягощенных метаболическими нарушениями на фоне СД и инсулинорезистентности. Возможно также расширение показаний для его применения как средства корригирующей терапии при большом спектре других заболеваний, сопровождающихся развитием окислительного стресса.

Таким образом, результаты работ нашего Центра свидетельствуют о достаточной клинической эффективности антиоксидантов при острых и хронических формах нарушений мозгового кровообращения и позволяют включать эти препараты в арсенал медикаментозных средств, используемых в терапии указанной цереброваскулярной патологии. Вместе с тем следует признать, что, несмотря на определенный прогресс в этой области, спектр используемых в медицинской практике лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантным действием, достаточно узок. Поэтому поиск новых нейропротекторных средств, обеспечивающих защиту мозга от окислительных изменений, продолжает оставаться актуальной задачей.

Литература

1. Танашян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А., Ионова В.Г. Метаболический синдром и ишемический инсульт. Анналы неврологии. 2007; 1: 5–11.

2. Орлов С.В., Домашенко М.А., Танашян М.М. Особенности лечения больных с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома. Атмосфера. Нервные болезни. 2008; 4: 2–5.

3. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг. Соросовский образовательный журнал. 2001; 7: 4: 21–28.

4. Болдырев А.А. Современные проблемы нейрохимии. ИКАР, М.: 2010; 547.

5. Clarke P.G.H. Developmental cell death, morphological diversity, and multiple mechanisms. Anat. Embryol. 1990; 181: 195–213.

6. Martin L.J., Alabdulla N.A., Bramberink A.M., Kirsch J.R., Sieber F.E., Portera-Cailliau C. Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia and target deprivation: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. Brain Res. Bull. 1998; 46: 281–309.

7. Halliwell, B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press, 1999.

8. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Производные 3-оксипиридина – новый класс психотропных соединений. Вестн. АМН СССР. 1984; 11: 3–7.

9. Рясина Т.В., Коршунова Т.С., Кошелев В.Б. и др. Влияние эмоксипина на повышение устойчивости организма к гипоксии и течение экспериментального ишемического инсульта. В кн: Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. М.: 1988; 53.

10. Лебедева Н.В., Храпова Е.В., Федорова Т.Н. Влияние нового отечественного антиоксиданта эмоксипина на состояние процессов перекисного окисления липидов при лечении больных с преходящими нарушениями мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатией. Ж. невропат. и псих. 1991; 91: 7: 79–82.

11. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Рясина Т.В., Стволинский С.Л., Храпова Е.В., Болдырев А.А. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. Ж. неврологии и псих. 2000; 100: 10: 34–38.

12. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. Изд-во Института биомедицинской химии РАМН, Москва,1995.

13. Смирнова И.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: нарушения перекисного окисления липидов и возможности их фармакологической коррекции. Автореф. дис…к.м.н. М.: 2003.

14. Суслина З.А., Смирнова И.Н., Танашян М.М., Кистенев Б.А., Шарыпова Т.Н. Мексидол при хронических формах цереброваскулярных заболеваний. Лечение нервных болезней. 2002; 3 (8): 28–33.

15. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. Журнал неврологии и психиатрии, 2012; 11: 21–26.

16. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашян М.М., Суслина З.А.. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. 2006.

Клиническая фармакология и основные области применения бемипарина

Н.В.Стуров, В.И.Кузнецов, Г.Н.Кобыляну
РУДН, Москва

Бемипарин является низкомолекулярным гепарином (НМГ) нового поколения, обладающим целым рядом выгодных клинико-фармакологических характеристик. Препарат имеет наименьшую из всех НМГ молекулярную массу, наиболее продолжительный период полувыведения, наибольшую активность в отношении Ха-фактора. Отмечена способность бемипарина в наибольшей степени способствовать высвобождению ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ) – эндогенного соединения, обладающего выраженной анти-Ха-активностью, что усиливает эффект препарата. Выгодные фармакологические характеристики позволяют использовать препарат для профилактики венозных тромбозов и эмболий у пациентов среднего и высокого риска.

Ключевые слова: бемипарин, Цибор®, НМГ, клиническая фармакология, профилактика тромбозов.

Pharmacology of bemiparin and its usage in clinical practice

N.V.Sturov, V.I.Kuznetsov, G.N.Kobylyanu
PFUR, Moscow

Bemiparin belongs to the new generation of low molecular weight heparins (LMWH) due to its beneficial pharmacological properties. Bemiparin has the lowest molecular weight (compared to others LMWH), the longest half-life, and the highest anti-Xa activity. Also it was find that bemiparin promotes the release of plasma tissue factor pathway inhibitor (PTFPI) which is endogenous compound with anti-Xa activity and could amplify bemiparin antithrombotic action. These profitable effects of bemiparin should be used for prevention of venous thrombosis and embolism in moderate and high risk patients.

Keywords: bemiparin, Cibor®, LMWH, clinical pharmacology, venous thrombosis prevention.

Бемипарин является первым низкомолекулярным гепарином (НМГ) новой генерации. Препарат имеет биологическое происхождение: полученный из слизистой оболочки кишечника свиней гепарин подвергают фракционированию специальными методами в безводной среде.

Благодаря особенностям фракционирования бемипарин имеет среднюю молекулярную массу 3,6 кДа, причем 74,6% препарата имеет массу 2–6 кДа, а доля гепариновых фракций с массой выше 6 кДа намного ниже, чем у других НМГ (табл. 1) [1–3]. Таким образом, бемипарин обладает наименьшей молекулярной массой из всех используемых сегодня НМГ. Данные хроматографии также показывают, что у бемипарина наибольшая часть фракций обладают молекулярной массой 2–6 кДа (рис.1) [4]. Именно низкомолекулярные фракции определяют анти-Ха-активность, а избыток средне- и высокомолекулярных фракций дает анти-IIа-активность, то есть активность в отношении тромбина, что повышает риск развития кровотечений. Анти-Ха-активность бемипарина составляет 80–110 МЕ/мг, а анти-IIа-активность – 5–10 МЕ/мг, то есть соотношение анти-Ха/анти-IIа-активности составляет примерно 8:1. Биодоступность бемипарина, как и у остальных НМГ, очень высокая и после подкожного введения достигает 96%.

Фармакокинетические параметры бемипарина были рассчитаны исходя из динамики анти-Ха-активности препарата в течение 24 ч после подкожного или внутривенного введения здоровым добровольцам. Основные фармакокинетические характеристики бе-

Сведения об авторе:
Стуров Николай Владимирович – к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики РУДН