

"ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ХИМ КАК ОСНОВА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОДХОДА"

КАШИБАЕВСКИЕ ЧТЕНИЯ - 2020



9, 10 октября 2020 года Институт неврологии и нейрореабилитации имени Смагула Кайшибаева провел X международную научно-практическую конференцию «Кайшибаевские чтения - 2020». Ежегодное мероприятие прошло в онлайн формате и было посвящено 85-летию профессора С.К. Кайшибаева. Программа была составлена с учетом пожеланий слушателей, в число спикеров вошла д.м.н., профессор Елена Игоревна Чуканова (Россия), выступившая с докладом на тему: «Патогенетическая терапия ХИМ как основа терапевтического подхода».

Досье спикера: Елена Игоревна Чуканова – профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член правления Всесоюзного общества неврологов России, ученый секретарь Российского филиала Института Микроэлементов ЮНЕСКО, обладатель Золотого сертификата Всемирного общества неврологов, член авторского коллектива национального руководства «Неврология» (Москва, Россия). Автор более 200 научных публикаций, 3 зарубежных, 4 монографий.

- Хочу представить доклад, посвященный патогенетической терапии хронической ишемии головного мозга, которая будет способствовать уменьшению последствий артериальной гипертензии, атеросклероза с формированием различных нарушений, - начала свой доклад профессор Е.И. Чуканова. – Эпидемиология инсульта подтверждает, что это заболевание создает большую социально-экономическую проблему. В России по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат) экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 3,5% внутреннего валового продукта страны, это 12 триллионов рублей, что сопоставимо с государственными расходами на здравоохранение в Российской Федерации в целом. Прямые и косвенные затраты, связанные с инсультом, в США оцениваются в 65 млрд. долларов в год, при этом большая часть средств приходится на реабилитационное лечение. Если говорить о традиционном в России профилактическом направлении, то усилия нужно направлять не только на реабилитацию после инсульта, но и на предотвращение его развития: коррекцию факторов риска, а также использование патогенетической терапии, чтобы предотвратить возникновение хронической ишемии головного мозга или задержать ее прогрессирование, если она уже есть.

По данным ВОЗ, в 2016 году в возрастной популяции моложе 70 лет рост встречаемости инсульта (на 100.000 населения) составил 44% и увеличение смертности – на 22%.

В последние десятилетия отмечается увеличение встречаемости факторов риска, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром, на фоне которых формируются основные патогенетические моменты развития различных форм недостаточности мозгового кровообращения. Требуется раннее их выявление, четкая коррекция клинических проявлений и воздействие на звенья патогенеза. Сейчас во всем мире большое внимание уделяется новым факторам риска, которые важны для определения суммарного риска развития цереброваскулярной патологии. Эти факторы тесно сопряжены с воспалением и дисфункцией эндотелия, дестабилизацией атеросклеротической бляшки и должны быть использованы в качестве дополнительных маркеров при оценке степени развития патологического процесса и возможности его коррекции. Наибольшие перспективы связывают с исследованием маркеров воспаления (С-реактивный белок; молекулы адгезии ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, Р-селектин; хроническое повышение количества лейкоцитов при отсутствии острого воспаления, провоспалительные цитокины – интерлейкин-1, 6), гомоцистеина, тканевого фактора, тканевого активатора плазминогена, липопротеина (а).

Начало патогенеза связано с окислительным (оксидативным) стрессом. Окислительный стресс (ОС) – процесс образования «активных форм кислорода» - супероксидов и перекиси водорода, окислителей, разрушающих клеточное содержимое, включая ДНК (Е.И. Гусев, 2001; Haider et al, 2011). Исходной причиной ОК служит нарушение функций митохондрий и их деструкция (Campbell, 2011; Witte, 2010). В последнее время российские и зарубежные исследователи заинтересованы изучением функций митохондрий, проведением массовых клинических и экспериментальных исследований, поскольку начало патологической цепи связано с дисфункцией митохондрий.

Острый или длительно действующий ОК служит причиной развития дисфункции эндотелия (атеросклероза), ХИМ, ишемического инсульта, нейродегенеративной патологии, демиелинизирующих заболеваний, депрессии, бокового амиотрофического склероза (БАС), травматических повреждений нервной системы (Lassmann, 2011; Li et al, 2012).

Окислительный (оксидативный) стресс может запустить геномную программу биохимического «самоубийства», при которой включается каскад процессов, приводящих к смерти клетки - апоптозу. Данная геномная программа существует в любой клетке. При нормальном апоптозе клетки разрушаются до мельчайших частиц, которые тут же поглощаются фагоцитами. При патологическом апоптозе клетки разрушаются на крупные части, которые не могут быть поглощены

макрофагами и останутся в ткани мозга (на фото профессор Е.И. Чуканова представила изображение экспериментально вызванного апоптоза, запущенного под воздействием цианида).

С оксидативным стрессом и течением патологического апоптоза в головном мозге пытаются справиться нейроспецифические белки. Это регуляторные белки нервной ткани, синтезирующиеся в нейронах и глии, оказывающие трофическое влияние на все аспекты жизнедеятельности нейронов.

Нейроспецифические белки запускают физиологический апоптоз и нейротрофические каскады, а также участвуют в течении воспалительных реакций. Они действуют локально в месте высвобождения, особенно интенсивно индуцируют ветвление дендритов и рост аксонов клеток-мишеней, что обеспечивает образование новых полисинаптических связей, обуславливает пластичность нейрональной ткани и формирует механизмы, участвующие в восстановлении нарушенных неврологических функций [Kang H. et al., 1995; Chen S.-C., Holly D., 1996; Iohansson B.B., 1995].

В последние годы пристальное внимание ученых приковано к митохондриям и геному человека. Проведено много исследований, посвященных изучению рецепторов, сопряженных с G-белками (G-protein-coupled receptors - GPCR), также известных как семиспиральные рецепторы или серпентины, которые составляют большое семейство трансмембранных рецепторов.

GPCR выполняют функцию активаторов внутриклеточных путей передачи сигнала, приводящих к клеточному ответу. Существует более пяти классов GPCR. Наиболее интересны класс C (или 3) (Метаботропные глутаматные рецепторы) и класс E (или 5) (Рецепторы цАМФ).

Один из таких белков, GPR 91, в новой транскрипции получил обозначение SUCNR 1. Эндогенным лигандом SUCNR 1 является сукцинат. Согласно результатам зарубежных экспериментальных работ, помимо участия в реакциях биологического окисления, сукцинат играет важную роль в регуляции физиологических, метаболических и генетических процессов.

Сукцинат через специфические рецепторы участвует в энергетическом и реваскуляризационном восстановлении головного мозга после или во время ишемии/гипоксии (С.В. Оковитый с соавторами, Клинико-фармакологический журнал, 2015;49(9):4-7).

Сукцинат – интермедиат цикла трикарбоновых кислот. Интерес зарубежных исследователей к сукцинату связан с изучением работы митохондрий при различных патофизиологических состояниях, а также с исследованиями генома человека, благодаря которым были обнаружены G-протеин-зависимые рецепторы, избирательно связывающиеся с сукцинатом (M. Gahr, B.J. Connemann, C.J. Schonfeldt-Lecuona, R.W. Freudenmann, Fortschritte Neurologie-Psychiatrie, 81(3), 154 – 161).

Недавно было показано, что сукцинат может индуцировать синтез противовоспалительных белков, стресс-адаптационных гормонов (T.T. Chen, E.I. Maevsky, M.L. Uchitel, Front. Endocrinol. (Lausanne), 6(7), 1 – 11 (2015)).

Сукцинат увеличивает концентрацию транскрипционного фактора Nrf 2. Не являясь прямым стимулятором экспрессии транскрипционного фактора Nrf 2, сукцинат в условиях циркуляторной гипоксии способствует активации его синтеза.

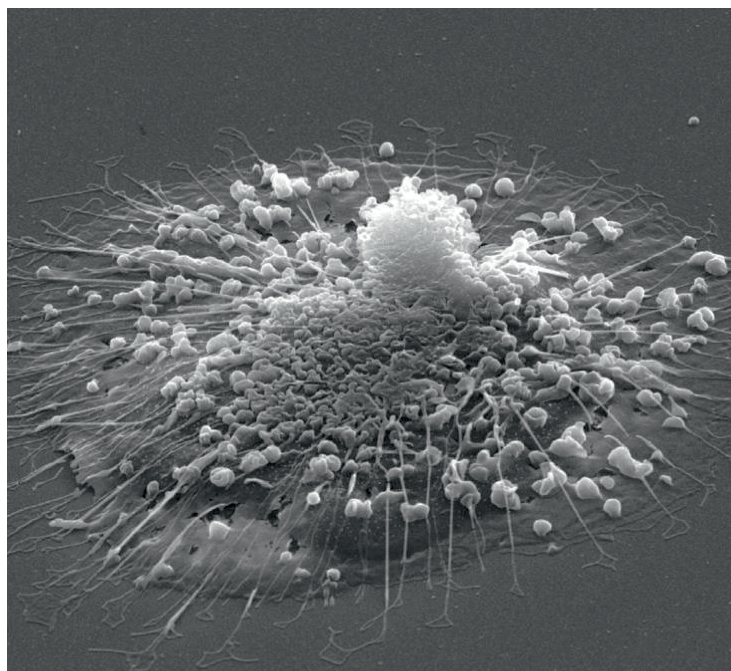
Мексидол® – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат

Обладея антигипоксантами, антиоксидантной, нейротрофической активностью, а также антиагрегантным, цереброваскулярным и гипогликемическим действием, Мексидол® объединяет свойства препаратов сразу нескольких групп патогенетической коррекции ХИМ. Это крайне важно в лечении пациентов с цереброваскулярной недостаточностью, так как позволяет избежать полипрагмазии, которая всегда имеет место быть в подобных случаях.

Структурные особенности активной молекулы Мексидола определяют не только ее антиоксидантный и мембранопротекторный эффекты, но и активацию энергообмена в нейроне с прямым воздействием на дыхательную цепь митохондрий, ее восстановление в условиях ишемии/гипоксии.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат снижает выраженность эндотелиальной дисфункции и нормализует реологические свойства крови за счет увеличения соотношения простациклин/тромбоксан A2, торможения синтеза лейкотриенов и снижения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, активирует иммунную систему организма.

В 2019 году были опубликованы результаты исследования эффективности и безопасности последовательного применения лекарственного препарата Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 у больных с хронической ишемией мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза.



Цель исследования - изучение эффективности и безопасности длительной последовательной терапии Мексидолом, используемым внутривенно капельно по 500 мг 1 раз в день в виде инфузий в течение 14 дней (фаза насыщения), с последующим приемом перорально препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в дозе 250 мг (1 таблетка) 3 раза в день (750 мг в сутки) в течение 60 дней (фаза максимизации терапевтического эффекта), у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью (ХЦВН) на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность препарата Мексидол® в составе комплексной терапии у больных ХИМ на фоне стандартной схемы лечения в течение 74 дней при последовательном внутривенном и пероральном введении в сравнении с группой контроля.
2. Изучить влияние курсового парентерального и перорального приема Мексидола® на динамику неврологических и психоневрологических проявлений ХИМ в сравнении с контролем.
3. Оценить безопасность препарата Мексидол® в составе комплексной терапии у больных ХИМ на фоне стандартной схемы лечения в течение 74 дней при последовательном внутривенном и пероральном введении.

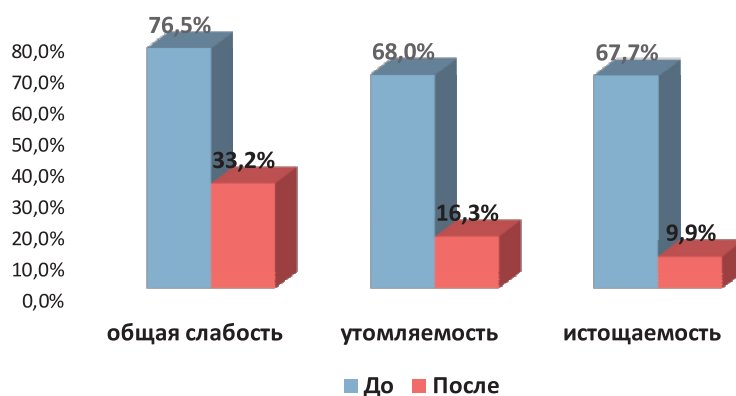
Критериями эффективности были: динамика субъективных жалоб пациентов; Шкала субъективных неврологических расстройств; Шкала когнитивных нарушений МоСа; Шкала астении MFI 20; Шкала тревоги Гамильтона; Шкала двигательной активности Тиннетти и данные объективных методов обследования (АД, ЧСС и др.).

Динамика жалоб, предъявляемых пациентами до и после лечения препаратом Мексидол®, подтвердила положительные результаты терапии, особенно в таких проявлениях, как общая слабость, утомляемость.

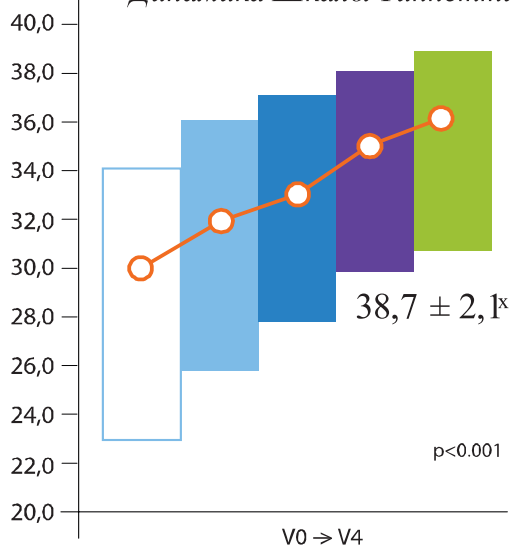
Положительная динамика при оценке шкал Тиннетти (9,8 пункта) и МоСа (3,3 пункта). Шкала тревоги Гамильтона подтвердила статистически достоверный результат снижения тревоги.

Шкала астении MFI 20 дала статистически достоверный результат улучшения состояния в связи с общей астенией, физической астенией уже на 14-е сутки после начала парентерального введения препарата Мексидол; на 74-е сутки динамики не было только по психической астении.

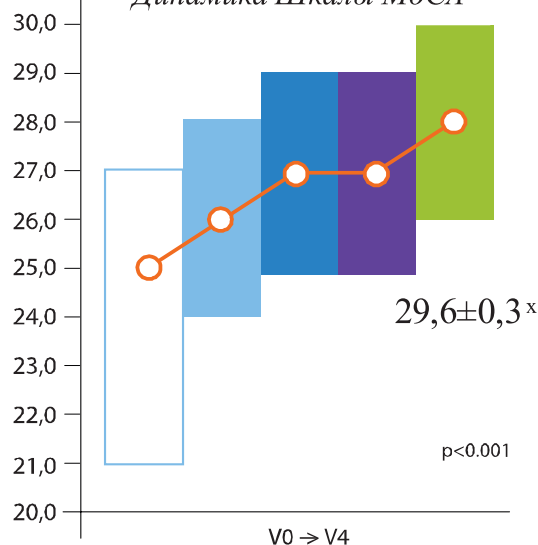
Динамика жалоб, предъявляемых пациентами ДО и ПОСЛЕ лечения препаратом Мексидол®



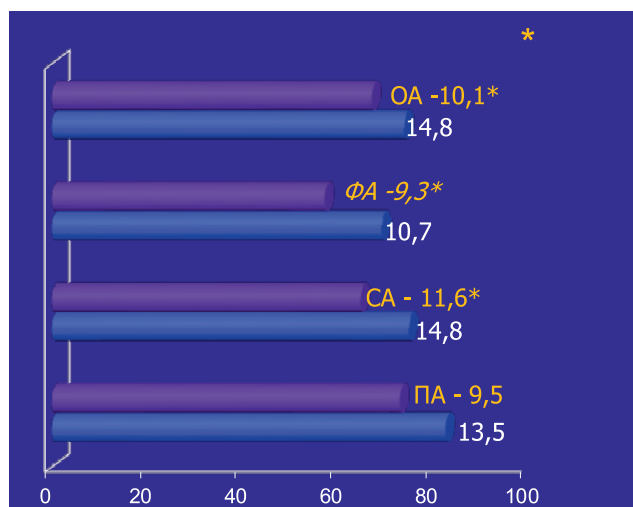
Динамика Шкалы Тиннетти



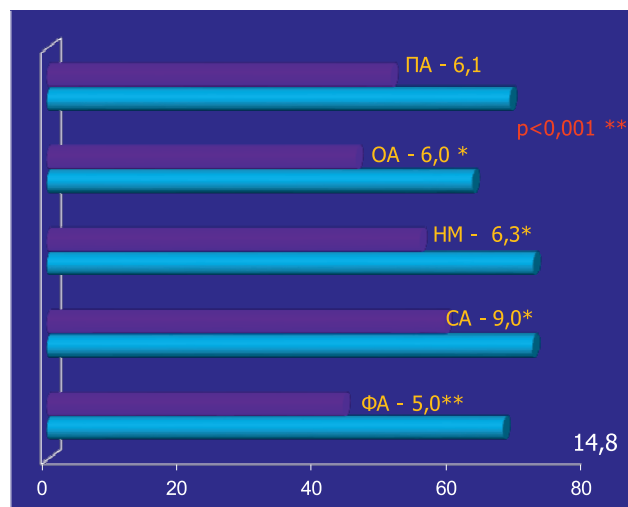
Динамика Шкалы МоСа



Динамика по шкале астении MFI-20 (14 суток)

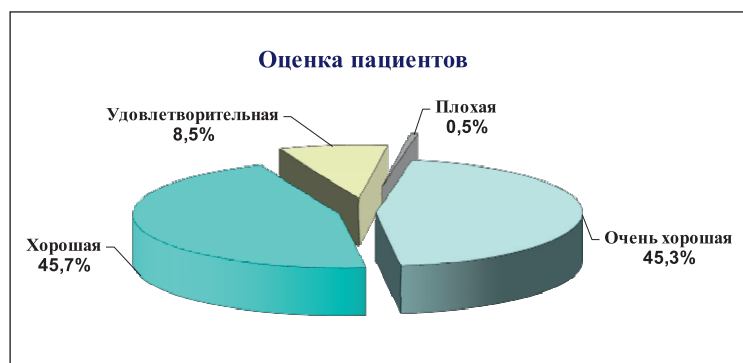


Динамика по шкале астении MFI-20 (74 суток)



ОА – общая астения, ФА – физическая астения, СА – сниженная активность,
ПА – психическая астения, НМ – нарушения мотивации

Данные объективных методов обследования (АД, ЧСС, МРТ, ЭКГ и др.) отразили положительную динамику. 91% пациентов оценили влияние препарата как очень хорошее и хорошее.



Выводы

- Применение нейроцитопротектора Мексидол®, работающего на сосудистом, клеточном и метаболическом уровнях, позволяет существенно замедлить прогрессирование АГ, достичь оптимальной перфузии головного мозга и, таким образом, уменьшить возникновение и прогрессирование ХИМ, когнитивной дисфункции. Включение препарата Мексидол® с мультимодальными клиническими свойствами в схему терапии пациентов с АГ и ХИМ обеспечивает 100% комплаенс, позволяет избежать полипрагмазии, улучшить качество жизни больных и снизить риск инсультов, инфарктов. Для максимального раскрытия терапевтического потенциала препарата Мексидол® показана длительная последовательная терапия адекватными дозировками (сначала внутривенно или внутримышечно, затем перорально).

- Последовательное применение лекарственного препарата Мексидол® внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в виде инфузий в течение 14 дней (фаза насыщения), с последующим переходом на пероральный прием препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в дозе 250 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 60 дней (фаза максимизации терапевтического эффекта) у пациентов с хронической ишемией мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза статистически достоверно влияло на улучшение двигательной активности, эмоционального и когнитивного статуса.

- Лечение новыми формами, принимаемыми в исследуемых дозах по предложенной схеме терапии, является эффективным, безопасным и хорошо переносится пациентами.

Рекомендации

- У пациентов с ХИМ необходимо проведение непрерывной последовательной терапии Мексидолом® – от инъекционных форм к таблетированным, что раскрывает весь терапевтический потенциал препарата.

- Максимальный терапевтический эффект препарат Мексидол® оказывает не только в отношении влияния на клиническую картину ХИМ, но и также и на прогрессирование заболевания, достигается при проведении не менее 2-х курсов в год.

- Высокий профиль безопасности препарата Мексидол® и возможность его внутримышечного введения позволяет проводить парентеральное лечение в амбулаторных условиях, что крайне важно в условиях современной пандемии COVID-19.

Зухра Табаева