

РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ®

РЛС® ®



ДОКТОР

2008

11

*неврология
и психиатрия*

Развитие нейропротекторных стратегий в лечении острого ишемического инсульта

*чл.-корр. РАМН Скворцова В.И. заведующая кафедрой фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии РГМУ, директор НИИ инсульта РГМУ;
к.м.н. Петрова Е.А., доцент кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии РГМУ;
Мешикова К.С., с.н.с. НИИ инсульта РГМУ*

Понимание механизмов повреждающего действия острой церебральной ишемии развивалось на протяжении последних десятилетий. Установлено, что степень повреждающего действия ишемии определяется, прежде всего, глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока. Анализ динамики разветвления молекулярных и биохимических механизмов, запускаемых острой фокальной ишемией мозга, установил четкую временную последовательность их «включения».

Ишемический каскад характеризуется протеканием сложных и многоуровневых процессов, различные аспекты которых активируются в зависимости от времени начала ишемии, выраженности снижения кровотока, общего метаболического окружения. Каждый этап ишемического каскада является потенциальной мишенью для терапевтических воздействий. Чем раньше прерывается каскад, тем больший эффект можно ожидать от терапии.

В многочисленных экспериментальных исследованиях на животных моделях инсульта с перманентной окклюзией и отсроченным началом лечения было показано, что применение нейропротективных препаратов позволяет сохранить жизнеспособной значительную часть ишемизированной ткани. Однако в настоящее время сохраняется разрыв между результатами доклинических и клинических исследований нейропротективных препаратов при остром инсульте.

Большое количество нейропротективных препаратов продемонстрировало различную степень эффективности в доклинических испытаниях, но не показало положительных результатов при клиническом применении. Несмотря на воодушевляющие экспериментальные данные, ни один из этих нейропротекторов не показал достоверного улучшения исхода у больных с инсультом.

Мишенью большинства исследованных ранее нейропротективных препаратов был какой-либо один аспект сложного ишемического каскада. Вероятно, что наиболее эффективными являются препараты с множественным воздействием на различные звенья ишемического каскада, на общие конечные механизмы повреждения вещества мозга.

Тесная взаимосвязь всех отдаленных последствий ишемии, а также общность их триггерных механизмов позволяют наряду с локальным воздействием на них использовать модулирующие влияния через системы регуляторов, осуществляющих контроль за экспрессией вторичных клеточных мессенджеров, цитокинов и других сигнальных молекул, а также за запуском генетических программ апоптоза, антиапоптозной защиты, усиления нейротрофического обеспечения. Такие регуляторные (модуляторные) влияния устраняют общую дезинтеграцию во взаимодействии сложных и часто разнонаправленных молекулярно-биохимических механизмов, восстанавливая их нормальный баланс. Особо важную роль играют эндогенные регуляторы функций ЦНС — нейропептиды. Эти соединения свободно проникают через ГЭБ и оказывают многостороннее действие на ЦНС, что сопровождается высокой эффективностью и выраженной направленностью действия при условии их очень малой концентрации в организме.

Особенностью структуры нейропептидов является наличие нескольких лигандных групп связывания, предназначенных для разных клеточных рецепторов. Это одно из «молекулярных объяснений» присущей им полифункциональности. Физиологическая активность нейропептидов во много раз превышает аналогичное действие непе-

тидных соединений. В зависимости от места их высвобождения нейропептиды могут осуществлять медиаторную функцию (передачу сигнала от одной клетки к другой), модулировать реактивность определенных групп нейронов, стимулировать или тормозить выброс гормонов, регулировать тканевый метаболизм или выполнять функцию эффекторных физиологических активных агентов (вазомотория, Na⁺-уретическая и другие виды регуляции). Известно, что нейропептиды способны регулировать активность про- и противовоспалительных цитокинов через модуляцию активности их рецепторов. При этом восстановление нормального баланса цитокинов происходит эффективней, чем при воздействии на отдельные цитокиновые системы. Как правило, «цитокиновые» эффекты нейропептидов сопровождаются их влиянием на генерацию оксида азота и другие оксидантные процессы. Многие нейропептиды проявляют выраженные нейротрофические ростовые свойства. С учетом того, что нейропептиды легко проникают через ГЭБ (в отличие от полипептидных цепей факторов роста), трудно переоценить их потенциальную терапевтическую значимость.

Учитывая проведенные в нашей стране исследования безопасности и эффективности нейропептидных нейропротективных препаратов в остром периоде ишемического инсульта, на сегодняшний день могут быть рекомендованы к применению в терапии Семакс, Церебролизин, Кортексин.

Отечественный нейропептид **Семакс**, созданный на основе фрагмента АКТГ (4–7), представляет собой гептапептид (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), лишенный гормональной активности. Семакс – первый ноотропный препарат неистощающего типа, имеющий ряд важных преимуществ перед известными аналогами: полное отсутствие токсических и побочных влияний гормональной активности, увеличение продолжительности действия более чем в 24 раза по сравнению с природным аналогом, возможность интраназального введения с реальным проникновением в мозг. В экспериментах на культуре ткани продемонстрировано мощное трофотропное действие препарата на нейроны холинергической группы, а также достоверное повышение синтеза нейротрофических факторов (NGF и BDNF). Противовоспалительные, антиоксидантные, нейротрофические и антиапоптотические эффекты Семакса могут быть связаны с его влиянием на молекулярные триггерные механизмы отдаленных последствий ишемии.

Применение препарата в суточной дозе 12–18 мкг/кг (по 3 капли 1% раствора Семакса в каждый носовой ход 4–6 раз в сутки) в течение 10 дней приводит к достоверному снижению уровня 30-дневной летальности, ускорению регресса общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, улучшению функционального восстановления больных. Наиболее значимые эффекты Семакса проявляются при его назначении в самых ранних периодах заболевания (первые 6 ч) независимо от тяжести инсульта.

Одним из наиболее известных препаратов нейротрофического ряда является **Церебролизин**, представляющий белковый гидролизат вытяжки из головного мозга свиней, активное действие которого обусловлено фракцией низкомолекулярных пептидов. Защитные эффекты Церебролизина на ткань мозга включают его оптимизирующее действие на энергетический метаболизм мозга и гомеостаз кальция, стимуляцию внутриклеточного синтеза белка, замедление процессов глутамат-кальциевого каскада и перекисного окисления липидов. Вместе с тем, препарат обладает выраженными нейротрофическими эффектами.

Результаты проведенного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (19 центров в разных регионах РФ, 2005 г.) показали, что применение Церебролизина у больных с ишемическим инсультом в каротидном бассейне в дозе 10 мл в/в и выше приводит не только к улучшению функционального восстановления больных, но и достоверно тормозит нарастание зоны инфаркта к третьим суткам заболевания, а также нормализует электроэнцефалографический паттерн.

С 1999 г. в клиническую практику внедрен высокоэффективный отечественный препарат – **Кортексин**. Препарат выделен из коры головного мозга крупного рогатого

скота и представляет сбалансированный комплекс нейропептидов, L-аминокислот, витаминов и микроэлементов. Молекулярная масса (в среднем 7 КДа) компонентов, входящих в состав препарата позволяет им проникать через ГЭБ. Состав Кортексина имеет оптимальное соотношение между возбуждающими (глутаминовая кислота, аспарат, глутамин) и тормозными (глицин, таурин, фрагменты ГАМК, серин) аминокислотными нейромедиаторами. Механизм действия Кортексина связан с его метаболической активностью: препарат регулирует соотношение этих тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМКергическое влияние, обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга.

Проведенные пилотные исследования показали эффективность Кортексина при ишемическом и геморрагическом инсультах. У пациентов, получавших Кортексин, отмечали регресс очаговых неврологических симптомов, улучшение электроэнцефалографического паттерна и когнитивных показателей начиная с 5 дня лечения, особенно значимо ускорилось восстановление двигательных функций, создавалась возможность более раннего начала активных реабилитационных мероприятий.

В настоящее время завершено мультицентровое проспективное исследование эффективности и безопасности применения Кортексина в остром периоде ишемического инсульта. Препарат назначался в дозе 20 мг/сут в/м в течение 10 дней с первого 6 ч с момента появления симптомов инсульта.

Исследование подтвердило безопасность Кортексина. На фоне лечения препаратом не было зарегистрировано побочных эффектов и нежелательных явлений, не отмечалось его влияния на основные жизненные показатели (АД, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура тела) и лабораторные показатели крови и мочи (содержание эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, содержание глюкозы, креатинина и печеночных трансаминаз в крови).

Анализ клинических проявлений у больных с ишемическим инсультом при лечении Кортексином в остром периоде заболевания показал его положительное влияние как на общемозговые, так и на очаговые неврологические симптомы. Уже на 3–7 день лечения у больных, получавших Кортексин, отмечалась положительная динамика восстановления нарушенных функций по сравнению с контрольной группой больных, достигая степени достоверности к 11-м суткам. Значительно лучшее восстановление неврологических функций наблюдалось в группе больных, включенных в исследование в течение первых 6 ч с момента развития симптомов инсульта и получавших Кортексин. Достоверное восстановление функционального состояния (шкала Рэнкина) наблюдалось с 3–7 суток терапии. Анализ функциональной активности у больных, поступивших в клинику в течение первых 6 ч и получавших Кортексин, показывает достоверно больший балл по шкале Бартель по сравнению с группой контроля. Эти данные убедительно демонстрируют, что нейропротекторное действие Кортексина выражено тем сильнее, чем раньше начата терапия.

Наше исследование показывает, что применение отечественного нейропептидного препарата Кортексин в остром периоде ишемического инсульта способствует регрессу очаговой неврологической симптоматики и улучшению клинического состояния пациентов. Эффект Кортексина зависит от времени начала терапии — чем раньше начато лечение, тем сильнее выражен результат. Это создает предпосылки для использования Кортексина в первые часы после развития инсульта в условиях скорой помощи и в отделениях нейрореанимации.

Таким образом, уже сегодня внедрение полифункциональных нейропротективных препаратов позволяет достоверно улучшить исход ишемического инсульта. Дальнейшие перспективы развития нейропротекции при инсульте связаны с поиском новых терапевтических стратегий, основанных на достижениях базисных нейронаук, что возможно лишь при условии тесного сотрудничества клиницистов с представителями фундаментальных дисциплин.