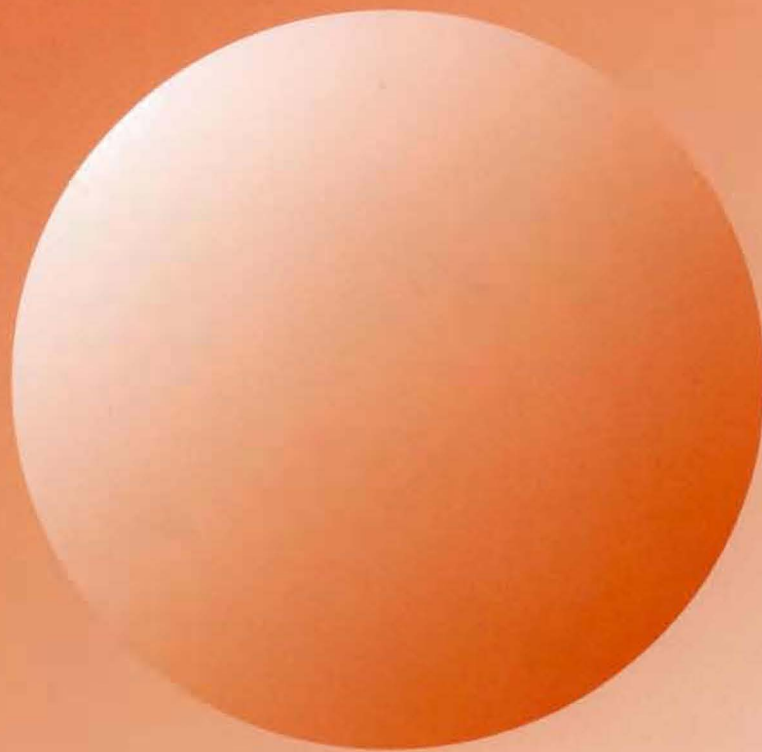


ISSN 2226-0757

#1(4) 2011

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ



ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОБЗОРЫ • РЕФЕРАТЫ • НОВОСТИ



АТМОСФЕРА
Atmosphere

Доказательность нейропротекторных эффектов полипептидных препаратов: нерешенные вопросы

П.Д. Шабанов

На протяжении последних 15 лет в практике российской медицины широкое применение получил отечественный препарат Кортексин (лиофилизат, полученный путем уксуснокислой экстракции из головного мозга телят, содержащий низкомолекулярные активные нейропептиды молекулярной массой до 10 кДа), относящийся к группе полипептидных нейропротекторов и средств, улучшающих мозговое кровообращение [4, 17]. Этот препарат, созданный учеными Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 1970-х годах, первоначально крайне медленно внедрялся в практическое здравоохранение, и начало широкого его применения в неврологии, неонатологии, педиатрии и нейрохирургии относится лишь к 2000-м годам. В последние 5 лет Кортексин стал также активно использоваться в психиатрии, общей терапии, офтальмологии и наркологии [6, 13, 18, 19]. Тем не менее касательно этой группы препаратов, как правило представляющих собой органолекарства (экстракты из отдельных органов, содержащие набор действующих веществ, среди которых основное место занимают пептиды), остается до сих пор нерешенным ряд вопросов, включая их фармакокинетику, доказательность проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), подбор доз, «белковую нагрузку» и т.д. Настоящая работа направлена на прояснение некоторых ключевых вопросов этого ряда.

Фармакокинетика. Хорошо известно, что не только в неврологии, но и в общей терапии и педиатрии из препаратов пептидной структуры в основном доминируют церебролизин (комплекс пептидов молекулярной массой около 10 кДа, получаемый из головного мозга свиньи) и актовегин (депротеинизированный гемодериват из крови телят с низкомолекулярными пептидами и дериватами нуклеиновых кислот). Несмотря на их популярность, во врачебной аудитории не часто раздаются вопросы о фармакокинетике этих препаратов. В соответствующих лекарственных справочниках представлена следующая информация: «с помощью фармакокинетических методов невозможно изучить характеристики активных компонентов препарата ак-

товегин, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме»; «сложный состав церебролизина, активные фракции которого состоят из сбалансированной и стабильной смеси биологически активных олигопептидов, обладающих суммарным полифункциональным действием, не позволяет провести обычный фармакокинетический анализ отдельных компонентов» [1, 16]. Понятно, что такие подход и трактовка с полным основанием могут быть отнесены и к другим полипептидным препаратам, в частности к Кортексину. Следовательно, вопрос о фармакокинетике полипептидных препаратов так и остается открытым.

Проникновение через ГЭБ. Это вопрос принципиальный в действии полипептидных препаратов, позиционируемых как нейропротекторы. Из-за неизученности фармакокинетики ответ на него базируется исключительно на данных клинических наблюдений. Принцип доказательности очень прост: если препарат эффективен при патологии центральной нервной системы (ЦНС), значит, он проникает через ГЭБ. Однако не ясно, какие действующие вещества (компоненты препаратов) проникают через ГЭБ. По умолчанию считают, что ими являются пептиды.

Ниже рассмотрены доказательства центрального действия полипептидных препаратов Кортексина и церебролизина, а также тетрапептида кортагена (предполагаемый активный компонент Кортексина), полученные в эксперименте на крысах [20, 21]. Препараты вводили в боковой желудочек мозга через имплантированные в мозг крыс канюли. Исследовали по 3 дозы каждого препарата: 1, 10 и 100 мкг. Вещества растворяли в физиологическом растворе непосредственно перед введением. Поведенческие эффекты оценивали в следующих тестах: «открытое поле», приподнятый крестообразный лабиринт, «чужак-резидент», тест Порсолта, самостимуляция латерального гипоталамуса. Для изучения возможности проникновения исследуемых препаратов через ГЭБ их вводили системно (внутрибрюшинно) в дозе 1 мг/кг с дальнейшей оценкой в тех же поведенческих тестах, что и при введении препаратов в желудочки мозга.

Проведенное экспериментальное исследование показало, что при введении указанных соединений (Кортексин, церебролизин и кортаген) в желудочки мозга отмечается

Петр Дмитриевич Шабанов – профессор, рук. отдела нейрофармакологии Института экспериментальной медицины СЗО РАМН, зав. кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург.

четко выраженный эффект преимущественно психоактивирующей направленности. В тесте приподнятого крестообразного лабиринта обнаружены различия в эффектах препаратов. Во-первых, все они оказывали анксиолитическое (противотревожное) действие, степень которого различалась в такой последовательности: кортаген > Кортексин > церебролизин (вещества расположены в порядке убывания активности). Во-вторых, для кортагена выявлен максимальный эффект при его введении в дозе 1 мкг, эффект уменьшался с увеличением дозы. В тесте "чужак-резидент" отмечалось определенное сходство в действии всех исследованных препаратов, которое проявлялось в умеренном снижении индивидуального и коммуникативного поведения. Различия заключались в том, что Кортексин и церебролизин повышали агрессивность и активность системы защиты, а кортаген снижал последнюю. В тесте влияния на самостимуляцию латерального гипоталамуса все исследованные вещества оказывали психоактивирующее действие на систему мозгового подкрепления. Этот эффект развивался при введении разных доз препаратов, при этом максимум стимуляции выявлен у Кортексина и кортагена в дозах 100 мкг, у церебролизина – в дозе 10 мкг.

При системном введении направленность действия исследованных препаратов в целом сохранялась, за небольшим исключением. Так, в "открытом поле" Кортексин и церебролизин проявили умеренно выраженное активирующее поведение действие, а синтетический пептид кортаген слабо угнетал активность поведения, в основном исследовательского и эмоционального его компонентов. В приподнятом крестообразном лабиринте два из препаратов (Кортексин и церебролизин) оказывали анксиогенное (тревожное) действие, при этом по активности Кортексин был сильнее церебролизина. Наличие этого эффекта указывает на вероятность психостимулирующих свойств препаратов. Пептид кортаген в данном тесте не проявил активности. В тесте "чужак-резидент" два из изученных препаратов (Кортексин и кортаген) оказали сходное влияние на поведение животных. Они активировали индивидуальное поведение крыс и умеренно повышали их агрессивность. Это также указывает на психоактивирующее действие препаратов. Важно подчеркнуть, что степень выраженности влияния препаратов на поведение была сходной. Церебролизин в данном тесте был неактивен. В тесте Порсолта Кортексин и кортаген не проявляли антидепрессантной активности, а церебролизин, напротив, оказывал депрессантное действие (обездвиженность). В тесте самостимуляции гипоталамуса среди исследованных соединений выделялся Кортексин, который активировал положительную подкрепляющую систему мозга и оказывал умеренное психостимулирующее действие.

Таким образом, можно отметить сходство в действии исследованных препаратов при введении в желудочки мозга или системно. В целом, как уже отмечалось, это действие носило психоактивирующую направленность. По совокупности тестов можно отметить следующую законо-

мерность: наиболее активным из препаратов являлся Кортексин. В меньшей степени были активны кортаген и церебролизин. Поскольку Кортексин и церебролизин уже используются в клинической практике, синтетический пептид кортаген можно рассматривать как перспективный препарат, обладающий психотропной активностью.

Однако нельзя не отметить, что ряд эффектов у изученных препаратов при введении в желудочки мозга или системно не совпадает. Можно привести два наиболее ярких примера. Так, при введении в мозг вещества проявляли преимущественно анксиолитическое (противотревожное) действие, тогда как при системном введении у них наблюдался анксиогенный (тревожный) эффект. Также в отличие от внутрижелудочкового введения, при котором отмечали выраженную активацию поведения, при системном введении кортаген умеренно угнетал поведение. Эти факты наиболее любопытны и не получили четкого объяснения. Они требуют дополнительного, более обстоятельного изучения.

Полученные экспериментальные данные вполне укладываются в рамки концепции нейропротективного действия полипептидных (церебролизин, Кортексин) и олигопептидных препаратов [18]. Важно отметить, что органопрепараты (Кортексин, в частности) клинически проявляют большую эффективность, чем синтетические нейропептиды, хотя в эксперименте синтетические пептиды по отдельным видам активности зачастую превосходят органопрепараты. Кроме того, для препаратов метаболического действия отмечен эффект индивидуальной чувствительности к лечению, когда приблизительно у половины пациентов наблюдалась хорошая реакция на применение препарата, а у другой половины – лишь минимальное улучшение [6, 19]. Таким образом, пептидные нейропротекторы могут рассматриваться как перспективные средства для лечения многих заболеваний ЦНС, в которых ведущими патогенетическими факторами являются нейрональная дегенерация и снижение метаболического статуса нервных клеток.

Подбор доз и "белковая нагрузка". Для лучшего понимания этого вопроса следует обратить внимание на дозировки используемых пептидных препаратов на примере терапии больных с ишемическим инсультом – основным показанием к назначению полипептидных препаратов:

- актовегин – 20–50 мл внутривенно в течение 2 нед [1];
- церебролизин – 10–50 мл внутривенно до 20 дней [16];
- Кортексин – 10 мг внутримышечно в течение 10 дней [9];
- Кортексин – 10 мг утром + 10 мг днем внутримышечно в течение 10 дней [13].

Нетрудно подсчитать, что курсовые дозировки рассматриваемых препаратов будут следующими: для актовегина – от 280 до 700 мл, для церебролизина – от 200 до 1000 мл, для Кортексина – от 0,2 до 0,4 г. При сравнении курсовых дозировок можно констатировать, что актовегин и церебролизин в большой мере используются как средства "заместительной" (белково-пептидной) терапии, тогда как фармакодинамические свойства Кортексина проявляются в конкретном, адресном нейропротекторном и

нейрорепарационном воздействии на область поврежденного нейрона, зоны пенумбры. Объяснение этого механизма действия Кортексина проистекает из теории "пептидного каскада", которую в свое время активно развивали И.П. Ашмарин и Ф.И. Комаров [2, 8] и которая до настоящего времени признается большинством исследователей – фармакологов и клиницистов.

Известно также, что отсутствие нежелательных (побочных) эффектов лекарственных препаратов свидетельствует об их приемлемости и адекватности для организма больного человека. Тот факт, что во многих медицинских изданиях указывается на наличие побочных эффектов при применении актовегина и церебролизина, может свидетельствовать о неполной их сбалансированности либо о недостаточной адекватности для конкретного больного в применяемой дозировке [5, 10]. Отметим при этом, что актовегин как пептидный гемодериват оказывает более комплексное действие на различные системы организма, но при этом его эффекты в отношении ЦНС носят, по-видимому, менее адресный характер.

Рассмотрим подробнее два близких по происхождению полипептидных препарата – Кортексин и церебролизин, изготавливаемые из головного мозга животных: Кортексин – из коры головного мозга телят, церебролизин – из всей массы мозга свиньи. Из инструкции по применению Кортексина известно, что он состоит из пептидов Кортексина 10 мг и аминокислоты глицина 12 мг, используемой в качестве стабилизатора. В то же время в инструкции по применению церебролизина сказано, что в 1 мл раствора содержится 215,2 мг комплекса пептидов. Инструкция не раскрывает состав комплекса, но в различных публикациях, связанных с применением церебролизина, указывается, что этот комплекс на 15% состоит из собственно пептидов мозга животного и на 85% из различных аминокислот. Расчет показывает, что курсовая доза собственно пептидов (см. выше) при назначении Кортексина составит от 100 до 200 мг, а церебролизина – от 29,1 до 150,5 г. На основании этого можно предположить, что, несмотря на достаточное количество фермента пептидазы в организме человека, применение церебролизина вызывает более значительное напряжение обмена веществ у неврологических больных.

Для более подробного рассмотрения фармакокинетики Кортексина необходимо обратить внимание на следующие моменты.

1. Внутримышечно вводится 10 мг Кортексина, что в математическом плане с учетом коэффициента диссоциации (т.е. гидролиза препарата, который является обязательным процессом при введении в организм любого вещества) составит исключительно малую величину 10^{-12} г. Образовавшееся в результате гидролиза и одновременного действия аминопептидаз мизерное количество препарата Кортексин в дальнейшем с кровью проникает через ГЭБ в головной мозг, в том числе и в область поврежденного нейрона (для сосудистых заболеваний – в область пенумбры).

2. Доказано ($p < 0,05$), что в зоне пенумбры Кортексин снижает уровень апоптоза нейронов, вызванного избыточным накоплением глутамата, выполняющего роль эксайтотоксина [7].

3. Известно, что важнейшим звеном в патологических процессах, протекающих при ишемии мозга, является снижение синтеза и увеличение расхода аденозинтрифосфата, и в этом звене доказана ($p < 0,05$) способность Кортексина инициировать процессы естественного восстановления аденозинтрифосфата в митохондриях нервных клеток [7, 15, 22].

4. Одновременно установлено, что Кортексин значительно замедляет развитие отсроченной кальциевой дисрегуляции глутамата в очаге поражения, что реально позволяет увеличить продолжительность терапевтического "окна" [11].

5. Процессы, развивающиеся в ходе мозговой катастрофы (инсульта), как известно, имеют иммунологическую составляющую, которая характеризуется тем, что избыточный выход глутамата и ионов кальция во внеклеточное пространство резко увеличивает ответные аутоиммунные реакции, и это, естественно, утяжеляет течение заболевания. Кортексин в этом отношении проявляет выраженную иммунотропную активность, снижая аутоиммунную ответную реакцию в 2–3 раза, одновременно сохраняя и активируя NMDA-рецепторы, прекращая доступ глутамата в клетку и тем самым предохраняя ее, способствует в итоге репарационным процессам [14].

Вышеперечисленные механизмы действия Кортексина в клинко-биологическом плане проявляются нейропротекторными свойствами (защита, помощь поврежденному нейрону, активация репаративных процессов, ускорение восстановления нарушенных функций и т.д.), выраженным противосудорожным и четким ноотропным действием (улучшение памяти, внимания, мышления, повышение способности к обучению) [12]. В процессе изучения электрогенеза головного мозга у пациентов с ишемическим инсультом было определено, что через 30–40 мин после инъекции действие Кортексина на зону ишемии постепенно снижается, но при этом начинают проявляться вторичные механизмы, опосредованные сохранившимися структурами головного мозга, что четко отмечается по клинической картине и динамике неврологического статуса [12].

Обобщая фармакологические характеристики Кортексина, можно четко выделить его влияние на механизмы первичной и вторичной нейропротекции. Известно, что первичная нейропротекция направлена на прерывание ранних процессов ишемического каскада, а вторичная – на прерывание отсроченной гибели нейронов, деблокирование NMDA-рецепторов, удаление свободных радикалов, расширение терапевтического "окна" [3, 7, 11, 12, 14–16]. Можно также выделить и двухуровневый механизм действия Кортексина – клеточный (воздействие на метаболизм нейронов) и центральный, регуляторный (воздействие на обмен нейромедиаторов – дофамина, серотонина, ГАМК).

Сравнительные характеристики Кортексина и церебролизина

| Показатель | Кортексин | Церебролизин |
|--|---|---|
| Исходное сырье | Корковая часть головного мозга крупного рогатого скота (возраста до 12 мес) | Головной мозг свиньи (весь массив) |
| Форма препарата | Порошок | Раствор (хранение) |
| Ингредиенты | 10 мг (48%) – пептиды; 12 мг (52%) – аминокислота глицин (стабилизатор) | 15% – комплекс пептидов; 85% – свободные аминокислоты |
| Способ введения | Внутримышечно | Внутривенно (в основном) |
| Условия введения | Практически везде | Помещение больничного типа, высокая асептика |
| Средства введения | Одноразовые шприцы | Системы и растворы для внутривенного введения |
| Дозировки на курс лечения (инсульт) | 10–20 мг ежедневно, курс 10 дней | От 10 до 50 мл и более ежедневно, курс от 10–14 до 20 дней |
| Общее количество пептидов на курс лечения (напряженность метаболизма) | 100–200 мг | От 29 100 до 150 500 мг |
| Эффективность терапии: | | |
| • клинические реакции | 2–3-и сутки | 6–8-е сутки |
| • динамика на ЭЭГ | 2–3-и сутки | 6–8-е сутки |
| • шкала Бартела | С 3–5-х суток | С 7–10-х суток |
| • восстановление когнитивных функций, "умственное состояние" (прирост в баллах): | | |
| – шкала MMSE | 10,4 ± 2,1 | 6,6 ± 0,7 |
| – тест Ходкинсона | 2,1 ± 0,6 | 1,6 ± 0,3 |
| Побочные эффекты | Не выявлены | <ul style="list-style-type: none"> • Малая эффективность в неонатологии • Гиперактивность пациентов (в детской неврологии) • Лихорадка, головная боль, спутанность сознания, галлюцинации [10] |

Обозначения: ЭЭГ – электроэнцефалограмма.

С точки зрения теории пептидного каскада, которая базируется на многочисленных клинических исследованиях, можно сделать вывод о том, что Кортексин, так же как и семакс и другие нейропептиды, попадая в область пораженного нейрона, несет абсолютно адекватный для страдающего нейрона информационно-метаболический импульс, после чего вступают в действие рассмотренные выше этапы фармакологического действия препаратов [2, 8] (таблица).

Изложенная позиция, сформулированная на основании инструкций по применению препаратов и других официальных документов, с учетом стандартизированных подходов современного здравоохранения и новых данных по фармакокинетике, позволяет лечащему врачу быть максимально информированным при решении вопросов о назначении нейропротекторов полипептидной природы.

Список литературы

1. Актовегин // Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М., 2010. С. Б-225.
2. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. // Вестн. РАМН. 1994. № 10. С. 28.
3. Байбак А.В., Шрам С.В. // Тез. докл. 2-го Рос. симп. по химии и биологии пептидов. СПб., 2005. С. 140.
4. Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства: Клинико-фармакологический справочник практического врача. 4-е изд., перераб. и доп. СПб., 2007. С. 91–99.
5. Видаль-специалист: Справочник. Сер. Неврология и психиатрия. М., 2005.
6. Востриков В.В. и др. // Психофармакол. и биол. наркол. 2007. Т. 7. Спецвыпуск. Ч. 1. С. 1646.
7. Гранстрем О.К. и др. // Нейроиммунология. 2010. Т. 8. № 1–2. С. 34.
8. Комаров Ф.И. // Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма: Матер. междунар. симп. СПб., 1996. С. 48.
9. Кортексин // Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М., 2010. С. Б-712.
10. Левин О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии: Справочник. М., 2007.
11. Пинелис В.Г. и др. // Пептидная нейропротекция / Под ред. М.М. Дьяконова, А.А. Каменского. СПб., 2009. С. 107–125.
12. Скоромец А.А. Неврологический статус и его интерпретация: Учеб. рук. для врачей. М., 2009.
13. Скоромец А.А. и др. // Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. СПб., 2007. С. 7–16.
14. Скоромец Т.А. Вторичные нарушения мозгового кровообращения в остром периоде черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2002.
15. Сорокина Е.Г. и др. // Бюл. экспер. биол. и мед. 2007. № 4. С. 419.
16. Церебролизин // Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М., 2010. С. Б-1396.
17. Шабанов П.Д. Психофармакология. СПб., 2008.
18. Шабанов П.Д. // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 2. С. 3.
19. Шабанов П.Д. и др. // Воен.-мед. журн. 2007. Т. 328. № 2. С. 38.
20. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. // Пептидная нейропротекция / Под ред. М.М. Дьяконова, А.А. Каменского. СПб., 2009. С. 73–106.
21. Шабанов П.Д. и др. // Экспер. и клин. фармакол. 2007. Т. 70. № 3. С. 13.
22. Танашян М.М. и др. // Вестн. Воен.-мед. акад. 2011. № 3(35). С. 181.

КОРТЕКСИН®

Работу мозга — в здоровое русло



Показания к применению

- нарушения мозгового кровообращения
- черепно-мозговая травма и ее последствия
- энцефалопатии различного генеза
- когнитивные нарушения (расстройства памяти и мышления)
- острые и хронические энцефалиты и энцефаломиелиты
- эпилепсия
- астенические состояния (надсегментарные вегетативные расстройства)
- снижение способности к обучению
- задержка психомоторного и речевого развития у детей
- различные формы детского церебрального паралича



Телефон горячей линии:
8-800-333-43-76
(звонок по России бесплатный)

www.geropharm.ru

**ГЕРОФАРМ**
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ