

М.М. Дьяконов, П.Д. Шабанов

К вопросу о нейропротекторном действии пептидных препаратов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматриваются вопросы фармакодинамики и фармакокинетики пептидных препаратов актовегина, кортексина и церебролизина. На основании экспериментальных и клинических данных, а также математических расчетов доказано, что среди пептидных препаратов кортексин обладает наиболее оптимальным спектром фармакологического действия, основу которого составляют нейропротекторный, противосудорожный и ноотропный эффекты препарата. Приведены данные по пептидной нагрузке организма при курсовом введении пептидных препаратов.

Ключевые слова: пептидные препараты, актовегин, кортексин, церебролизин, фармакодинамика, фармакокинетика, нейропротекция.

В последние 10–15 лет в практике российской медицины широкое применение получил отечественный препарат кортексин, относящийся к группе пептидных нейропротекторов. Этот препарат, созданный учеными Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 1970-е гг., первоначально крайне медленно внедрялся в практику здравоохранения, т.к. имел конкретное ведомственное предназначение и широкое его применение в неврологии, неонатологии, педиатрии и нейрохирургии относится лишь к 2000-м гг. В последние 5 лет кортексин стал также активно использоваться в психиатрии, терапии, офтальмологии и наркологии.

Хорошо известно, что не только в неврологии, но и в терапии и педиатрии из препаратов пептидной структуры в основном «царствуют» церебролизин и актовегин. Несмотря на их популярность, во врачебной аудитории не часто раздаются вопросы о фармакокинетики этих препаратов. Видимо, большинство практических врачей и специалистов полностью устраивают объяснения, представленные в соответствующих лекарственных справочниках, а именно: «с помощью фармакокинетических методов невозможно изучить характеристики активных компонентов препарата актовегин, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме» [1]; «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» [14].

Понятно, что такой подход и трактовка, которую представили изготовители актовегина и церебролизина, с полным основанием может быть отнесен и к другим пептидным препаратам, в частности, к кортек-

сину. Однако исследования последнего десятилетия позволяют этот вопрос изучить конкретнее. Для лучшего понимания последующего материала хотелось бы обратить внимание на дозировки используемых пептидных препаратов на примере терапии больных с ишемическим инсультом, где одним из основных средств терапии являются пептидные препараты: актовегин – 20–50 мл внутривенно в течение 2 недель [1]; церебролизин – 10–50 мл внутривенно до 20 дней [14]; кортексин – 10 мг внутримышечно в течение 10 дней [7]; кортексин – 10 мг + 10 мг внутримышечно в течение 10 дней [11]. Дозировка кортексина по 10 мг внутримышечно утром и днем применима с учетом теории пептидного каскада и использована А.В. Белкиным, В.И. Скворцовой и А.А. Скоромцом в плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании, доказавшем высокую эффективность препарата [11].

Нетрудно подсчитать, что курсовые дозировки рассматриваемых препаратов будут следующие: актовегин – от 280 до 700 мл, церебролизин – от 200 до 1000 мл, кортексин – от 0,2 до 0,4 г. При сравнении курсовых дозировок можно констатировать, что актовегин и церебролизин в большой мере используются как средства «заместительной» терапии, тогда как фармакодинамические свойства кортексина проявляются в конкретном, адресном нейропротекторном и нейрорепарационном воздействии на область поврежденного, страдающего нейрона. Объяснение этого механизма кортексина проистекает из теории «пептидного каскада», которую в свое время активно развивали И.П. Ашмарин и Ф.И. Комаров [2, 6] и которая до настоящего времени поддерживается большинством исследователей – фармакологов, нейрофизиологов 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 [4, 8] указывается на наличие пробочных эффектов в случаях применения актовегина и церебролизина, говорит о неполной их сбалансированности и, следовательно, о неполной адекватности для лечения конкретного больного в применяемой дозировке. В этом плане рассматривать актовегин как полипептидный препарат представляется не совсем правильным, так как это гемодериват (препарат, произведенный из крови животных), и его «адресное» применение при ишемическом инсульте в такой же степени «адресное», как, например, при терапии трофических язв и радиационных циститов (см. инструкцию по применению препарата) [1].

Поэтому рассмотрим два близких по происхождению полипептидных препарата – кортексин и церебролизин, поскольку они изготавливаются из головного мозга животных: кортексин – из коры головного мозга телёнка, а 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 этого комплекса, но в различных публикациях, связанных с применением церебролизина, указывается, что этот комплекс на 15% состоит из собственно пептидов мозга свиньи и на 85% из различных аминокислот. Можно легко сосчитать, что курсовая доза пептидов (см. выше) при назначении кортексина составит от 100 до 200 мг, а церебролизина – от 29,1 до 150,5 г (!). И несмотря на то, что фермента пептидазы в организме человека имеется в достаточном количестве, указанные различия в дозировках получаемых препаратов, по нашему мнению, объясняют наличие побочного действия церебролизина, его неадекватность общему белковому пулу организма, что вызывает напряжение обмена веществ, тем более, что этот препарат широко назначается далеко не самым здоровым пациентам.

Небезынтересно, что инструкция по применению церебролизина не даёт ответа на вопрос о стабилизирующем средстве (или консерванте), которое позволяет в течение 5 лет в жидкой среде (!) полностью сохранять «полифункциональное действие» препарата.

Рассматривая фармакокинетику кортексина, обратим внимание на следующие моменты:

1. Внутримышечно вводится 10 мг кортексина, что с учётом коэффициента диссоциации (то есть гидролиза препарата, который является обязательным процессом во всех случаях введения в организм любого вещества) это составит исключительно малую величину – 10–12 г. Образовавшаяся в результате гидролиза и одновременного действия аминопептидаз совершенно мизерная величина препарата кортексин в дальнейшем с кровью (а другого пути быть не может)

проникает через гематоэнцефалический барьер в головной мозг в область повреждённого нейрона, а в рассматриваемом случае – в область пенумбры.

2. Доказано ($p < 0,05$), что в зоне ишемического поражения мозга (пенумбры) кортексин снижает уровень апоптоза нейронов, вызванного избыточным накоплением глутамата, выполняющего роль эксайтотоксина [5].

3. Известно, что важнейшим звеном в патологических процессах, протекающих при ишемии мозга, является снижение синтеза и увеличение расхода аденозинтрифосфата (АТФ) [13], и в этом звене фармакодинамики доказана ($p < 0,05$) способность кортексина запускать процессы естественного восстановления АТФ в митохондриях нервных клеток [5].

4. Одновременно установлено, что кортексин значительно замедляет развитие отсроченной кальциевой дисрегуляции глутамата в очаге поражения, что реально позволяет увеличить продолжительность терапевтического «окна» [9]. Это подтверждается на практике успешностью применения кортексина при остром нарушении мозгового кровообращения уже на догоспитальном этапе.

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, сохраняя её, способствует, в итоге, репаративным процессам [12].

Вышеперечисленные механизмы действия кортексина в клиничко-биологическом плане проявляются нейропротекторными свойствами (нейропротекция, активация репаративных процессов, ускорение восстановления нарушенных функций нейрона и т.д.), выраженным противосудорожным эффектом и чётким ноотропным действием (улучшение памяти, внимания, мышления, повышение способности к обучению). В процессе изучения электрогенеза головного мозга у пациентов было определено, что через 30–40 мин после инъекции действие кортексина на зону ишемии постепенно снижается, но при этом начинает проявляться вторичный механизм действия препарата (пептидный каскад) путём активации сохранившихся структур головного мозга, что реально и чётко отмечает врачебный персонал по клинической картине, а также фиксируется при исследовании неврологического статуса с помощью различных тестов и программ [10].

Обобщая вышеизложенные моменты, описывающие фармакологические характеристики кортексина, можно чётко выделить его влияние на первичную и вторичную нейропротекцию. Так, известно, что пер-

вичная нейропротекция направлена на прерывание ранних процессов ишемического каскада [10, 12–14], а вторичная – на прерывание отсроченной гибели нейронов, деблокирование NMDA-рецепторов [5, 12], удаление свободных радикалов [3], расширение терапевтического «окна» [9, 10]. Можно также выделить и двухуровневый механизм действия кортексина – клеточный (воздействие на метаболизм нейронов) и центральный, регуляторный (воздействие на обмен нейромедиаторов – дофамина, серотонина, ГАМК).

С точки зрения теории пептидного каскада [2, 6], которая базируется на многочисленных исследованиях клинической эффективности пептидов, можно сделать вывод, что кортексин, так же как 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 препарата, что проявляется как в клинической картине заболевания (табл.).

На основании существующих официальных документов, прежде всего, инструкций по применению препаратов, которые, как известно, подготовлены фармацевтическими компаниями-разработчиками и производителями, с учётом максимально стандартизированных подходов современного здравоохранения и новых научных данных по фармакокинетике, авторами изложена позиция, позволяющая лечащему врачу быть максимально информированным при решении вопросов о назначении нейропротекторов пептидной природы.

Литература

1. Актовегин // Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М.: АстраФармСервис, 2010. – С. Б–225.
2. Ашмарин, И.П. Современное состояние гипотезы о функциональном континууме регуляторных пептидов / И.П. Ашмарин, М.Ф. Обухова // Вестн. РАМН. – 1994. – № 10. – С. 28–34.
3. Байбак, А.В. Цитопротекторное и нейротрофическое действие кортексина и ретиналамина в культуре клеток феохромоцитомы крысы PC12 / А.В. Байбак, С.В. Шрам // Тез. докл. 2-го Рос. симп. по химии и биологии пептидов. – СПб., 2005. – С. 140.

Таблица

Сравнительная характеристика кортексина и церебролизина

Показатель	Кортексин	Церебролизин
Исходное сырьё	корковая часть головного мозга телят (весь массив)	головной мозг свиньи
Форма препарата	порошок	раствор
Ингредиенты	кортексин (субстанция) 10 мг (48%) – пептиды глицин (стабилизатор) 12 мг (52%) – аминокислота	комплекс пептидов – 15% свободные аминокислоты – 85%
Способ введения	внутримышечно	внутривенно (в основном)
Условия введения	помещение больничного типа, амбулаторно	помещение больничного типа, высокая асептика
Средства введения	одноразовые шприцы	системы и растворы для внутривенного введения
Дозировки на курс лечения (инсульт)	10–20 мг ежедневно, курсом в 10 дней	от 10 до 50 мл и более ежедневно, курсом от 10–14 до 20 дней
Общее количество пептидов на курс лечения (напряженность метаболизма)	100–200 мг	от 29100 до 150500 мг
Эффективность терапии: клинические реакции	2–3 сутки	6–8 сутки
ЭЭГ	2–3 сутки	6–8 сутки
шкала Бартель	с 3–5 суток	с 7–10 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	малая эффективность в неонатологии гиперактивность в детской неврологии лихорадка, головная боль, спутанность сознания, галлюцинации [8]

Примечание: ЭЭГ – электроэнцефалограмма; MMSE – шкала оценки когнитивного статуса.

4. Видаль-специалист: Справочник. Сер. Неврология и психиатрия. – М.: АстраФармСервис, 2005. – 672 с.
5. Гранстрем, О.К. Кортиксин: нейропротекция на молекулярном уровне / О.К. Гранстрем и др. // Нейроиммунология. – 2010. – Т. 8, № 1, 2. – С. 34–40.
6. Комаров, Ф.И. Применение пептидных биорегуляторов в клинической медицине / Ф.И. Комаров // Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма: матер. Междунар. симп. – СПб.: Наука, 1996. – С. 48.
7. Кортиксин // Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М.: АстраФармСервис, 2010. – С. Б–712.
8. Левин, О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии: Справочник / О.С. Левин. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 336 с.
9. Пинелис, В.Г. Влияние кортиксина на выживаемость культивируемых нейронов мозга, подвергнутых токсическому действию глутамата или лишенных ростовых факторов / В.Г. Пинелис [и др.] // Пептидная нейропротекция. – СПб.: Наука, 2009. – С. 107–125.
10. Скоромец, А.А. Неврологический статус и его интерпретация: учебное руководство для врачей / А.А. Скоромец. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 240 с.
11. Скоромец, А.А. Кортиксин: новые возможности в лечении ишемического инсульта / А.А. Скоромец [и др.] // Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. – СПб.: Наука, 2007. – С. 7–16.
12. Скоромец, Т.А. Вторичные нарушения мозгового кровообращения в остром периоде черепно-мозговой травмы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.А. Скоромец. – СПб., 2002. – 38 с.
13. Сорокина, Е.Г. Изменение синтеза АТФ в зернистых клетках мозжечка при гиперстимуляции глутаматных рецепторов: возможное участие NO и нитритных ионов / Е.Г. Сорокина [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2007. – № 4. – С. 419–422.
14. Церебролизин // Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: АстраФармСервис, 2010. С. Б–1396.

M.M. Diakonov, P.D. Shabanov

To the question of neuroprotective action of peptide drugs

Abstract. The questions of pharmacodynamics and pharmacokinetics of peptide drugs actovegine, cortexin and cerebrolysin are observed in the paper. According to experimental and clinical data as well as mathematic calculation, cortexin has an attractive spectrum of pharmacological action based on its neuroprotective, anticonvulsant and nootropic effects. The findings concerning peptide load following course administration of peptide drugs are discussed too.

Key words: peptide drugs, actovegine, cortexin, cerebrolysin, pharmacodynamics, pharmacokinetics, neuroprotection.

Контактный телефон: 8-812-598-68-48; e-mail: mm@geropharm.ru