



Нейропептидная терапия хронической ишемии мозга у пациентов пожилого возраста

М.В. Путилина

Адрес для переписки: Марина Викторовна Путилина, profput@mail.ru

В статье обсуждаются вопросы ранней медикаментозной терапии и профилактики цереброваскулярных заболеваний, тесно сопряженных с проблемой старения. Отмечается, что в геронтологической практике необходимо использовать лекарственные средства, максимально адаптированные к организму пожилых больных, полимодальные по механизму действия, воздействующие как на процессы нейропротекции, так и на нейропластичность и нейротрофику. На примере препарата Церебролизин рассматриваются возможности нейропептидной терапии цереброваскулярных заболеваний у пожилых пациентов.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, хроническая ишемия головного мозга, пожилой возраст, пептиды, Церебролизин

Цереброваскулярные заболевания являются одной из приоритетных проблем современной медицины. Анализ заболеваемости отдельными формами нарушений мозгового кровообращения показывает, что первое место по распространенности занимает хроническая ишемия головного мозга. При хронической ишемии головного мозга четко прослеживается корреляция между выраженностью неврологической симптоматики и возрастом пациента. Данная зависимость отражает возрастные проявления дисфункций сердечно-сосудистой и других висцеральных систем, воздействующих на состояние и функции головного мозга [1]. С возрастом постепенно накапливаются заболевания, особенно хронические, снижаются возможности адаптации как к экзогенным, так и к эндогенным воздействиям. У пожилых людей наблюдается склонность к медленно нарастающим, вялотекущим пато-

логическим процессам [2]. Клинико-эпидемиологические исследования показывают, что у пациентов старшей возрастной группы на одного больного приходится в среднем от двух до четырех заболеваний, каждое из которых может быть или самостоятельной причиной хронической ишемии головного мозга, или коморбидным фоном для других. Очень часто у пациентов пожилого и старческого возраста трудно выделить один фактор риска хронической ишемии головного мозга, чаще встречаются комбинации двух, а иногда и трех факторов [3]. Для таких больных характерно вовлечение в патологический процесс нескольких органов и систем, что может проявляться широким спектром неврологических и соматических нарушений [4]. В то же время большинство болезней в пожилом и старческом возрасте имеют скудную клиническую картину [5]. Не случайно у пожилых больных даже острые нарушения мозгового кро-

вообращения нередко возникают в период ночного сна, при перемене положения тела, после физической нагрузки [6]. Факторами, провоцирующими прогрессирование хронической ишемии головного мозга у пожилых пациентов, могут быть колебания атмосферного давления и температуры воздуха, незначительные травмы головы или даже просто падение на улице, острые респираторные инфекции [7].

Как известно, в основе развития цереброваскулярных заболеваний лежат возрастные изменения сосудов мозга (артерий, вен, капилляров), метаболизма и трофики нейронов, нейромедиаторных систем и т.д. Именно нарушения метаболических и белоксинтетических процессов в сосудистой стенке и нейронах обуславливают последующие морфологические повреждения – атеросклеротические либо нейродегенеративные поражения, которые становятся фундаментом дальнейшего развития и манифестации того или иного заболевания. Однако не меньшее значение имеет нарушение процессов нейрогуморальной регуляции, в частности сосудистого тонуса и адаптационных возможностей сосудистого русла.

Сочетание морфологического и функционального компонентов, их выраженность, соотношение и региональная специфичность определяют предрасположенность к тому или иному заболеванию (например, болезни Альцгеймера). Основным признаком, отличающим сосудистые изменения у лиц пожилого возраста от первично-дегенеративных, является локальность.



Атрофические изменения головного мозга при нормальном старении отмечаются уже после 40 лет у мужчин и после 50 лет у женщин [7], а при длительном наличии соматических заболеваний очень часто рано выявляются при компьютерной томографии головного мозга. Хроническая ишемия головного мозга в пожилом возрасте нередко протекает атипично, а потому правильный диагноз ставится не сразу и адекватная терапия начинается несвоевременно. Современная стратегия лечения нарушений мозгового кровообращения у пожилых пациентов направлена главным образом на коррекцию клинических симптомов. Не следует забывать, что запоздалая фармакотерапия выраженных форм энцефалопатий и деменций не способна устранить необратимые изменения ткани мозга у возрастных больных. Поэтому все большую актуальность приобретают поиск и разработка путей ранней медикаментозной терапии и профилактики цереброваскулярных заболеваний, тесно сопряженных с проблемой старения. Однако у пожилых больных эффективность таких мероприятий нередко сводится к минимуму, поскольку они не всегда проводятся с учетом сложной иерархии сочетания возрастных, этиологических факторов и неоднородной клинической картины. Очень часто врачи, назначая то или иное лекарство, забывают о том, что применение одновременно более двух препаратов приводит к развитию нежелательных реакций, а иногда даже ухудшению состояния пациента. В этой связи в геронтологической практике необходимо использовать лекарственные средства, максимально адаптированные к организму пожилых больных, полимодальные по механизму действия, воздействующие как на процессы нейропротекции, так и на нейропластичность и нейротрофику. В связи с вышеизложенным особого внимания заслуживают препараты пептидной структуры. Пептиды – это универсальный «язык», понятный и естественный для живых организмов как на системном, так и на клеточном уровне, что обеспечивает

вектор саногенеза живого организма. В целом совокупность пептидов организма является основой многоуровневой регуляции всех функций организма, в том числе и процессов, обеспечивающих нейропротективный эффект [8]. Они обладают уникальным свойством создавать новые конформации с собственными пептидами организма, не вызывая при этом неблагоприятных последствий, не вступая в антагонистические отношения с другими лекарственными препаратами, не влияя на системную гемодинамику. Одним из наиболее изученных препаратов, содержащих биологически активные нейропептиды, является Церебролизин. Церебролизин – лекарственное средство с доказанной эффективностью на клиническом, биологическом, клеточном, генетическом и молекулярном уровнях [9]. Компоненты препарата проникают через гематоэнцефалический барьер в концентрациях, достаточных для запуска фармакодинамически значимых процессов в центральной нервной системе. Церебролизин обладает нейротрофическими эффектами, которые выражаются в улучшении выживаемости культивируемых нейронов *in vitro*. Периферическое введение Церебролизина приводило к развитию нейропротекторного действия, связанного с ограничением нейрональной дисфункции и поддержанием структурной целостности нейронов после моделирования патологических состояний у животных в ходе доклинических исследований. Кроме того, была обнаружена способность препарата выступать в роли синаптического модулятора: он улучшал целостность нейрональных структур у трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера и усиливал нейрогенез. Фармакодинамические эффекты Церебролизина многофункциональны, однако наиболее изучены нейротрофическое, нейропротективное (коррекция нейрональной дисфункции), нейропластическое (адаптивные ответы на изменяющиеся условия) действие препарата и его позитивное влияние на нейрогенез (усиление дифференциации

клеток-предшественников) [10–12]. Препарат обладает множественными противоишемическими свойствами (регуляция апоптоза, экспрессия нейротрофических факторов, активация энергетического обеспечения нервной клетки и митохондриального потенциала, улучшение функционирования рецепторов глутамата и регулирование концентрации кальция в клетке), улучшает нейротрофическое обеспечение нервного волокна и уменьшает аутоиммунную агрессию, способствуя восстановлению и росту аксонов. В доклинических исследованиях показано, что Церебролизин способен восстанавливать содержание аденозинтрифосфатсинтазы после действия токсических концентраций глутамата в молодых и старых нейронах. Пептиды препарата оказывают прямое и опосредованное нейротрофическое воздействие на клетки, стимулируя рост нейритов или не допуская гибель нейронов, культивируемых в среде, лишенной ростовых факторов. Основные механизмы этого влияния, вероятно, базируются на изменении экспрессии генов, регулирующих синтез собственных нейротрофических факторов, таких как нейротрофический фактор мозга и фактор роста нервов [13]. Особо необходимо отметить эффективность препарата в лечении пациентов с так называемыми болезнями позднего возраста, болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией, что обусловлено его способностью снижать уровень фосфорилирования белка-предшественника амилоида и продукцию бета-амилоидных пептидов. Фармакотерапия этих заболеваний обычно включает ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин, галантамин) и антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин) [14]. Несмотря на то что в научных исследованиях эти препараты оказывают статистически достоверное влияние на когнитивные функции и глобальные показатели при деменции, с клинической точки зрения их эффективность должна быть оценена как умеренная [15]. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы или мемантин не способны про-

Неврология



являть болезнь-модифицирующие свойства. К потенциально эффективным средствам для лечения деменции, обладающим болезнь-модифицирующим действием, относится вакцина бета-амилоида, предназначенная для уменьшения накопления нейротоксических и склонных к депонированию форм бета-амилоида. Одна из проблем, возникающих при разработке бета-амилоидной иммунизации для клинического использования, сводится к поиску баланса между эффективностью и токсичностью. Например, после активной вакцинации бета-амилоидом могут возникать аутоиммунные реакции, приводящие к развитию энцефалитов [14]. Использование нейротрофических факторов, вероятно, может «спасать» дегенерирующие нейроны и стимулировать рост аксонов и дендритов, формировать образование новых связей [16].

В нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, длившихся до 28 недель, было обнаружено, что внутривенное введение Церebroлизина пациентам с болезнью Альцгеймера приводит к статистически достоверному улучшению общих показателей эффективности лечения по сравнению с плацебо [17, 18]. При этом оценку производили по шкале оценки состояния пациента на основании впечатления врача и лиц, ухаживающих за пациентом (Clinician's Interview-Based Impression of Change, plus carer interview – CIBIC-plus) и шкале общего клинического впечатления о тяжести или изменении болезни (Clinical Global Impression of Severity/Change – CGIS/C). Дополнительно в некоторых из этих исследований было обнаружено статистически значимое улучшение в когнитивной сфере. Для этого использовались подраздел оценки когнитивного статуса шкалы оценки болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale – ADAS-cog) и ее расширенный вариант (ADAS-cog-plus). Положительное влияние Церebroлизина отмечали у пациентов как с легким, так и со среднетяжелым течением болезни. Причем действие препарата не только на-

блюдалось по окончании курса лечения, но и прослеживалось вплоть до шести месяцев спустя приема последней дозы. Перечисленные эффекты препарата, вероятно, связаны с его болезнь-модифицирующими свойствами: Церebroлизин способствует увеличению нейрональной выживаемости, нейропластичности, нейропротекции и нейрогенеза.

При проведении крупного рандомизированного сравнительного исследования эффективности Церebroлизина, донепезила и их комбинации были выявлены улучшения в общих показателях эффективности лечения (CIBIC-plus) и когнитивной сфере (ADAS-cog-plus) во всех трех группах лечения по сравнению с исходным состоянием [19–20]. Несмотря на то что положительное влияние на когнитивные функции было наибольшим при назначении комбинированного лечения (-2,339), нежели при монотерапии Церebroлизин (-1,708) и донепезилом (-1,258), между тремя группами больных статистически достоверных отличий получено не было. Доля пациентов, у которых были отмечены улучшения по шкале CIBIC-plus, составила 62,7, 64,1 и 37,8% в каждой из групп лечения соответственно. Комбинация Церebroлизина и донепезила хорошо переносилась и продемонстрировала весьма многообещающие результаты. По всей вероятности, клинические исследования, сравнивающие Церebroлизин с мемантином, а также оценивающие их комбинированное использование, будут представлять интерес, особенно для лечения развернутых стадий болезни Альцгеймера.

Выявленные положительные эффекты Церebroлизина в отношении модуляции развития нейродегенеративных процессов при болезни Альцгеймера были подтверждены в недавнем метаанализе, который включил результаты шести исследований (n = 772). Церebroлизин вводился внутривенно в дозе 30 мл в режиме «пять дней в неделю» в течение четырех недель. Церebroлизин продемонстрировал «глобальное преимущество» по сравнению с плацебо в отношении состояния

когнитивных функций (оценивались по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination) и ADAS-cog-plus) и общего функционирования (оценивались по шкалам CGI и CIBIC-plus). Объединенный критерий эффективности Церebroлизина на четвертой неделе (окончание терапии) составил взвешенное среднее 0,57 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,61; p = 0,0006), на шестом месяце – 0,5 (95% ДИ 0,53–0,61; p = 0,0010) [21].

Сбалансированность пептидов Церebroлизина, многоплановость тонких механизмов действия объясняют не только терапевтическую эффективность, но и отсутствие выраженных побочных действий препарата.

Курс лечения Церebroлизин составляет от 10 до 20 дней. Пациентам пожилого и старческого возраста назначают по 5–10 мл ежедневно внутривенно. Такая схема терапии очень удобна, не требует больших финансовых затрат, связанных с уходом или транспортировкой пожилых пациентов. Ввиду экономической доступности препарата у врачей появляется возможность проводить и базовую, и специфическую терапию противодementными препаратами. Применение Церebroлизина также может служить эффективным путем предупреждения прогрессирования возрастных изменений мозга, то есть трансформации «физиологического» старения в «патологическое».

Суммируя вышеизложенное, можно утверждать, что в связи с новыми тенденциями в геронтологии и настоящее время большое внимание уделяется предотвращению или торможению перехода организма из состояния «предболезни» в болезнь. Фармакологическое воздействие особенно эффективно, пока накопление нарушений в деятельности органов и систем на молекулярном и биохимическом уровнях в результате воздействия процесса старения, стресса или патологического фактора (например, атеросклероза) еще не перешло в стадию заболевания, но для этого уже созданы все предпосылки [22]. *



Церебролизин®

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЕ ЗДОРОВЬЕ

препарат с доказанным нейротрофическим действием

Нейропротекция

Нейропластичность

Нейрогенез

Нейротрофичность

Церебролизин® Нейроревитализация

Реклама Рег. ул.: П. № 013827/01 от 08.07.2007



«ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия)
Представительство компании:
127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1
Телефон: (495) 933 87 02, факс: (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com

Церебролизин® (Cerebrolysin®). Регистрационный номер: П N013827/01. Раствор для инъекций (ампулы и флаконы). 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, хроническая цереброваскулярная недостаточность, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей, гиперактивность и дефицит внимания у детей; в комплексной терапии – при эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Индивидуальная непереносимость препарата; острая почечная недостаточность; эпилептический статус. В период беременности и кормления грудью применять с осторожностью. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно, внутривенно капельно). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Для повышения эффективности лечения могут быть проведены повторные курсы. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: При чрезмерно быстром введении в редких случаях возможно ощущение жара, потливость, головокружение и др. Крайне редко отмечались аллергические реакции, проявляющиеся головной болью. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ. А-4866 Унтеррах, Австрия, Европа.

* Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению.



Литература

1. Казаков Я.Е. Состояние мозгового кровообращения у больных ишемической болезнью сердца в пожилом и старческом возрасте: дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2000.
2. Гайгалайте В., Богуславский Дж. Ишемический инсульт у людей в возрасте 85 лет и старше // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. Т. 102. № 5. С. 17–21.
3. Путилина М.В. Факторы риска, особенности клинического течения и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 5. С. 90–95.
4. Постникова Е.В. Особенности неврологических заболеваний у пожилых людей // Здоровье пожилых людей: проблемы, пути решения: материалы Первой хабаровской краевой геронтологической конференции. Хабаровск, 2000. С. 136–139.
5. Шмырев В.И., Боброва Т.А. Цереброваскулярные нарушения у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией // Клиническая геронтология. 2001. № 10. С. 7–10.
6. Мандрыгина Е.Л. Диагностика и клинические особенности дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов пожилого и старческого возраста: дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
7. Путилина М.В., Солдатов М.А. Некоторые аспекты медикаментозной реабилитации у пациентов пожилого и старческого возраста после инсульта // Фарматека. 2013. № 9. С. 29–34.
8. Colangelo A.M., Bianco M.R., Vitagliano L. et al. A new nerve growth factor-mimetic peptide active on neuropathic pain in rats // J. Neurosci. 2008. Vol. 28. № 11. P. 2698–2709.
9. Громова О.А., Торишин И.Ю., Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата церебролизин при ишемии головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 3. С. 43–50.
10. Rockenstein E., Torrance M., Mante M. et al. Cerebrolysin decreases amyloid-X production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease // J. Neurosci. Res. 2006. Vol. 83. № 7. P. 1252–1261.
11. Hartbauer M., Hutter-Paie B., Windisch M. Effects of Cerebrolysin on the outgrowth and protection of processes of cultured brain neurons // J. Neural. Transm. 2001. Vol. 108. № 5. P. 581–592.
12. Wronski R., Kronawetter S., Hutter-Paier B. et al. A brain derived peptide preparation reduces the translation dependent loss of a cytoskeletal protein in primary cultured chicken neurons // J. Neural. Transm. Suppl. 2000. Vol. 59. P. 263–272.
13. Fumagalli F., Molteni R., Calabrese F. et al. Neurotrophic factors in neurodegenerative disorders: potential for therapy // CNS Drugs. 2008. Vol. 22. № 12. P. 1005–1019.
14. Wisniewski T., Konietzko U. Amyloid-beta immunisation for Alzheimer's disease // Lancet Neurol. 2008. Vol. 7. № 9. P. 805–811.
15. Seow D., Gauthier S. Pharmacotherapy of Alzheimer disease // Can. J. Psychiatry. 2007. Vol. 52. № 10. P. 620–629.
16. Dementia: hope through research / National Institute of Neurological Disorders and Stroke. National institutes of Health // www.ninds.nih.gov/disorders/dementias/detail_dementia.htm?css=print.
17. Cerebrolysin – solution for injection: summary of product characteristics. Unterach, Austria: EBewe Neuro Pharma GmbH, 2009.
18. Jönhagen M.E. Nerve growth factor treatment in dementia // Alzheimer. Dis. Assoc. Disord. 2000. Vol. 14. Suppl. 1. P. S31–38.
19. Alvarez X.A., Cacabelos R., Sampedro C. et al. Efficacy and safety of Cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, controlled trial investigating three dosages of Cerebrolysin // Eur. J. Neurol. 2011. Vol. 18. № 1. P. 59–68.
20. Alvarez X.A., Cacabelos R., Sampedro C. et al. Combination treatment in Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial with Cerebrolysin and donepezil // Curr. Alzheimer. Res. 2011. Vol. 8. № 5. P. 583–591.
21. Gavrilova S.I., Kolykhalov I.V., Korovaitseva G.I. et al. ApoE genotype and efficacy of neurotrophic and cholinergic therapy in Alzheimer's disease // Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova. 2005. Vol. 105. № 4. P. 27–34.
22. Путилина М.В. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях // Врач. 2012. № 4. С. 69–73.

Neuropeptide Therapy of Chronic Cerebral Ischemia in Elderly Patients

M.V. Putilina

Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Marina Viktorovna Putilina, profput@mail.ru

Issues of early medicated therapy and prevention of cerebrovascular diseases closely related to aging are discussed in the paper. It is noted that medicinal products most adapted to elderly people should be used in gerontology. In addition, such drugs should be of polymodal mode of action acting both on neuroprotection as well as neuroplasticity and neurotrophics. Opportunities of neuropeptide therapy in treatment of elderly patients suffering from cerebrovascular diseases are discussed by assessing the drug Cerebrolysin.

Key words: cerebrovascular diseases, chronic cerebral ischemia, elderly age, peptides, Cerebrolysin