



ГОУ ВПО
«РНИМУ им.
Н.И. Пирогова»
Минздравсоцразвития
России, НИИ
цереброваскулярной
патологии и инсульта

Возможности нейропептидной цитопротекции при церебральном инсульте

К.м.н. И.М. ШЕТОВА

Одним из самых перспективных методов лечения больных в остром периоде церебрального инсульта является цитопротективная терапия. К нейропротективным препаратам относятся и препараты с нейромодуляторными свойствами – нейропептиды (Кортексин). Многолетний опыт использования препарата как в экспериментальных условиях, так и в клинической практике продемонстрировал хорошую переносимость, практически полное отсутствие побочных эффектов (даже при назначении больших доз), высокую эффективность у больных с острыми и хроническими заболеваниями центральной нервной системы.

Несмотря на прогрессивное развитие и внедрение новых технологий диагностики, лечения и профилактики, церебральный инсульт остается основной причиной смертности и стойкой утраты трудоспособности во многих развитых странах мира [1]. Согласно результатам многих тысяч исследований, конечный результат во многом зависит от комплексного подхода к лечению ишемического инсульта, который включает базисную терапию, подразумевающую коррекцию основных жизненно важных функций организма (дыхания, артериального давления, уровня глюкозы крови), реперфузионную терапию (применение антиагрегантов, антикоагулянтов и тканевых активаторов плазминогена), цитопротек-

цию, реабилитацию и вторичную профилактику [2].

Детальное изучение механизмов церебрального повреждения в условиях острой фокальной ишемии позволило сделать вывод о том, что в результате постоянной окклюзии сосуда, питающего мозг, практически сразу повреждается ткань головного мозга и запускается каскадный механизм, длящийся до нескольких суток. Таким образом, инсульт – это неотложное состояние, поэтому помощь пациенту с инсультом должна быть экстренной, поэтапной и комплексной. Из всех методов лечения больных в остром периоде ишемического инсульта наибольшей степенью доказательности обладает тромболитическая терапия, включающая как системное

(внутривенное), так и селективное (внутриартериальное) введение тромболитика [3]. Однако далеко не всем пациентам возможно проведение эффективной реперфузионной терапии в силу узости терапевтического окна и наличия широкого спектра противопоказаний к тромболитической терапии в основном из-за опасности геморрагических осложнений. К тому же в некоторых случаях после успешной реканализации после проведенной тромболитической терапии восстановления кровотока в ишемизированной ткани мозга не происходит [4]. Описан также феномен реперфузионного повреждения ткани мозга вследствие реперфузионной терапии [5]. Все перечисленные факторы обуславливают необходимость разработки новых и совершенствования уже имеющихся способов защиты ткани головного мозга в условиях острой фокальной ишемии. Цитопротективная терапия является одним из самых перспективных методов лечения больных в остром периоде церебрального инсульта. Основная мишень цитопротекции – практически все клетки головного мозга: нейроны, глиальные и эндотелиальные клетки. Целью цитопротективной терапии является защита клеток в условиях острого фокально-



го ишемического повреждения и усиление репаративных возможностей ткани головного мозга.

Несмотря на детальное описание еще в конце 1990-х гг. этапов ишемического каскада, разворачивающегося в остром периоде инсульта, и разработку большого числа препаратов с потенциальными цитопротективными свойствами, направленными на блокирование этих этапов, цитопротективная терапия на сегодняшний день так и не приобрела желаемую степень доказательности в лечении больных с инсультом. По мнению большинства исследователей, неудачи многих клинических испытаний безопасности и эффективности цитопротекторов обусловлены несколькими факторами: поздним назначением препарата; неадекватными дозами; отсутствием эффективной базисной и реперфузионной терапии; использованием грубых шкал для оценки эффективности цитопротективной терапии (пригодных лишь для оценки эффекта реперфузионной терапии); использованием в экспериментальной стадии клинического испытания адекватных моделей острой фокальной ишемии [6].

Тем не менее на современном этапе разработано несколько лекарственных групп препаратов с потенциальными нейропротективными эффектами, комбинированным действием, низким спектром побочных эффектов, доказавших свою эффективность в некрупных локальных клинических испытаниях. К ним относятся: антагонисты глутаматных рецепторов (магния сульфат), регуляторы нейротрансмиттерных систем (глицин), антиоксиданты (мексидол, цитофлавин и др.), препараты с мембраностабилизирующим действием (цитиколин, глиталин), препараты с нейромодуляторными свойствами – нейропептиды (Церебролизин, Семакс и Кортексин).

Открытие нейротрофических пептидных факторов побудило к формированию новой стратегии – пептидергической, или нейротрофной, терапии нейродегенеративных патологий. Однако до сих пор роль

нейропептидов и значение пептидергических механизмов в развитии дегенеративных изменений в ткани головного мозга изучена не до конца. Известно, что повреждение структур как центральной, так и периферической нервной системы вызывает значительные изменения в экспрессии нейропептидов. Кроме того, нейропептиды участвуют в запуске апоптоза [7].

К нейропептидам относят любые пептиды, локализованные в нервной ткани и участвующие в регуляции функций ЦНС. В настоящее время известно около 100 нейропептидов, которые синтезируются различными популяциями нейронов мозга млекопитающих. Их молекулы, представляющие собой короткие аминокислотные цепи, «нарезаются» из более крупных белковых молекул-предшественников ферментами протеолиза (процессинг нейропептидов) «в нужном месте и в нужное время» в зависимости от потребностей организма. Нейропептиды существуют всего несколько секунд, но длительность их эффекта, действие даже в малых концентрациях, отсутствие необходимости длительных курсов терапии (большинство нейропептидов назначаются в течение 7–10 дней), низкий процент возникновения нежелательных явлений делает их особенно привлекательными при назначении в остром периоде инсульта [8]. Пептиды участвуют в передаче информации, как и нейромедиаторы, однако, в отличие от последних, могут принимать участие в регуляции поведения. Обычно нейропептиды взаимодействуют с рецепторами посредством связывания с G-белком. Медиаторы воздействуют на возбудимость других нейронов, либо деполяризуя, либо гиперполяризуя их, тогда как нейропептиды обладают более широким спектром действия: они могут влиять на генную экспрессию, местный кровоток, образование синапсов и морфологию клеток нейроглии.

Регуляторные пептиды контролируют экспрессию вторичных клеточных переносчиков, цитокинов

и других сигнальных молекул, а также запуск генетических программ апоптоза, антиапоптозной защиты, усиление нейротрофического обеспечения. Такие регуляторные (модуляторные) влияния способствуют слаженной работе сложных и часто разнонаправленных молекулярно-биохимических механизмов, восстанавливая их нормальный баланс. Нейропептиды имеют несколько групп связывания, предназначенных для разных клеточных рецепторов, что объясняет их полифункциональность. Физиологическая активность нейропептидов во много раз превышает действие непептидных соединений.

Основной мишенью действия нейропептидов является глиальная ткань, что обуславливает необходимость их применения не только в остром периоде нарушения мозгового кровообращения, но и в раннем и в позднем восстановительных периодах на фоне мультидисциплинарных реабилитационных мероприятий, что, вероятно, будет способствовать увеличению пластичности ткани головного мозга, образованию новых ассоциативных связей.

Одним из самых известных препаратов нейропептидной природы является Кортексин, разработанный коллективом ученых Военно-медицинской академии под руководством академика РАМН Ф.И. Комарова. Кортексин производится из коры головного мозга крупного рогатого скота и содержит комплекс левовращающихся аминокислот и полипептидов с низкой молекулярной массой (от 1 до 10 кДа), что позволяет препарату проникать через гематоэнцефалический барьер.

Многолетний опыт использования препарата как в экспериментальных условиях (на моделях острой фокальной ишемии головного мозга и у животных с судорожным синдромом), так и в клинической практике (у больных с церебральным инсультом, эпилепсией, хроническими формами нарушений мозгового кровообращения) подтверждает хорошую переносимость



Кортексина, практическое отсутствие побочных эффектов (даже при назначении больших доз), высокую эффективность у больных с острыми и хроническими заболеваниями центральной нервной системы.

Ранний опыт применения препарата Кортексин в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе, по данным проспективного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, выявил значительно лучшее восстановление неврологических функций (как очаговых, так и общемозговых симптомов) у пациентов, получавших 20 мг Кортексина в сутки (в виде внутримышечных инъекций), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Наиболее высоким был процент функционального восстановления у пациентов, которым цитопротективная терапия проводилась в максимально ранние сроки от развития острого нарушения мозгового кровообращения (в первые 6 часов). Интересно, что лучшие показатели восстановления наблюдались у пациентов с корковой и корково-подкорковой локализацией очага, что, вероятно, свидетельствует о высокой органоспецифичности Кортексина. В этом же исследовании продемонстрировано сниже-

ние темпа прироста объема очага ишемии по данным МРТ головного мозга в острейшем периоде ишемического инсульта [9].

Учитывая существенный вклад иммунологических механизмов в формирование очага ишемического повреждения головного мозга на этапах отдаленных последствий ишемии (локальное воспаление, микроциркуляторные нарушения, повреждение ГЭБ и аутоиммунная агрессия), интересным представлялось изучение влияния нейропептидных препаратов, обладающих противовоспалительными, иммуномодулирующими и нейротрофическими эффектами, на течение процессов иммунного воспаления. Целью одного из последних исследований явилось изучение клинико-иммунологического статуса и эффективности Кортексина в лечении больных в остром периоде ишемического инсульта. В ходе исследования у 300 пациентов наряду с динамической оценкой неврологического статуса изучали содержание антител к основному белку миелина в сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода. В условиях острой фокальной ишемии повреждение миелина обусловлено аутоиммунной агрессией иммунокомпетентных клеток.

Основной белок миелина является наиболее иммуногенным; активация иммунокомпетентных клеток приводит к выработке антител к нему. Появление их в крови указывает на повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и недостаточное нейротрофическое обеспечение головного мозга. Снижение же уровня антител к ОБМ может свидетельствовать о процессах ремиелинизации. Результаты исследования выявили высокий уровень антител у всех пациентов в острейшем периоде инсульта. Динамическое наблюдение за пациентами продемонстрировало снижение содержания антител к ОБМ после 10-дневного курса лечения Кортексином в дозе 10 мг в сутки, что также сопровождалось достоверным улучшением неврологических функций [10]. Следует отметить, что ни в одном из клинических испытаний безопасности и эффективности препарата Кортексин не зафиксировано нежелательных явлений или побочных эффектов на фоне введения препарата.

Согласно инструкции, препарат Кортексин вводится внутримышечно. Однако в настоящее время подходить к завершению клиническое испытание, целью которого является изучение безопасности и эффективности внутривенной формы препарата, что делает его более доступным в острейшем периоде инсульта в условиях отделений интенсивной терапии.

Еще раз подчеркнем, что нейропептиды являются соединениями с высокой органоспецифичностью, полифункциональностью и физиологической активностью. Низкий процент токсических и побочных эффектов, высокая степень проницаемости через гематоэнцефалический барьер, выраженные противовоспалительные, антиоксидантные, модуляторные и нейротрофические эффекты делают эти нейропептиды, особенно привлекательными в терапии острого периода ишемического инсульта. ✱

Литература
→ С. 59

NB

Кортексин содержит комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, проникающих через гематоэнцефалический барьер непосредственно к нервным клеткам. Препарат оказывает следующие действия:

- ноотропное (улучшает высшие функции головного мозга, процессы обучения и памяти, концентрацию внимания, устойчивость при различных стрессовых воздействиях);
- нейропротекторное (защищает нейроны от поражения различными эндогенными нейротоксическими факторами, уменьшает токсические эффекты психотропных веществ);
- антиоксидантное (ингибирует перекисное окисление липидов в нейронах, повышает выживаемость нейронов в условиях оксидативного стресса и гипоксии);
- тканеспецифическое (активирует метаболизм нейронов центральной и периферической нервной системы, репаративные процессы, способствует улучшению функций коры головного мозга и общего тонуса нервной системы).