

Комплексная нейроцитопротекция в аспекте фармакодинамики

В.В. Афанасьев, С.А. Румянцева, В.А. Ступин, Е.Р. Баранцевич, Е.В. Силина
СПб МАПО, Санкт-Петербург, РФ
ФУВ РГМУ, Москва, РФ
РГМУ, Москва, РФ

Резюме. В статье предложена схема оценки вектора главного действия при комбинированном применении лекарственных веществ, согласно которой определение односистемного и разносистемного коэргизма является основой для разработки оптимальных комбинаций нейроцитопротекторов (НЦП). Схема позволяет сделать вывод о том, что некоторые комбинации лекарственных препаратов, используемые при лечении ишемического инсульта (ИИ), не являются коэргичными по механизмам своего действия и могут снижать силу действия друг друга. Оптимальное сочетание НЦП должно снижать проявления последствий гипоксического каскада в первую очередь в промежуточном обмене веществ, в образовании гидроперекисей липидов и медиаторном дисбалансе. Этого можно достичь, применяя «рецептуру» или комбинацию препаратов, ингредиенты которой необходимо назначать в определенной последовательности. Вектор главного действия ингредиентов успешной комбинации НЦП должен быть однонаправленным. Последовательность назначения ингредиентов комбинации определяется по основным показателям их фармакометрии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, односистемный/разносистемный коэргизм, комбинации нейроцитопротекторов, фармакометрия.

1. Введение. Следует четко различать нейропротекцию (систему мероприятий по своевременному и направленному воздействию на системном и церебральном уровнях на факторы патогенеза, нарушающие нейрональный гомеостаз) [Румянцева С.А., 2002] и нейроцитопротекторы (рецепторотропные средства с метаболотропным компонентом действия, способные снижать интенсивность патохимических реакций гипоксии) [Афанасьев В.В., 2002]. В настоящей работе мы рассмотрим некоторые нейроцитопротекторы (НЦП) и их комбинации, изученные нами в течении 15 лет, при ишемическом инсульте в условиях догоспитального этапа и отделения экстренной помощи. Мы представим материалы, опубликованные нашим коллективом ранее, а также рассмотрим новые разработки, осуществляемые в настоящее время.

Существует мнение о том, что в зарубежной практике НЦП используются ограниченно.

© В.В. Афанасьев, С.А. Румянцева, В.А. Ступин, Е.Р. Баранцевич, Е.В. Силина

Ниже мы приводим диаграмму, опровергающую это мнение (рис. 1).

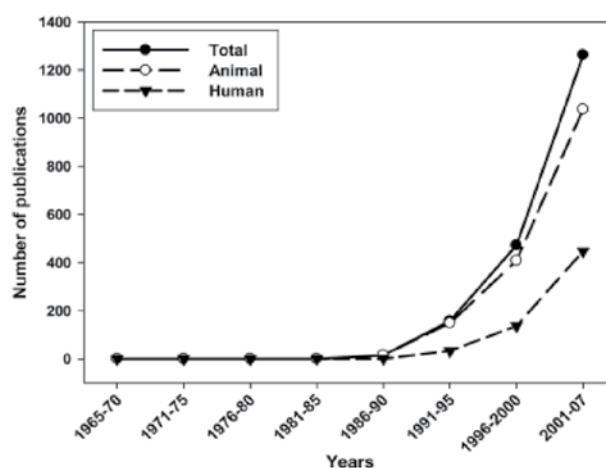


Рисунок 1 Число публикаций, посвященных экспериментальному и клиническому изучению лечебного действия НЦП (по данным зарубежных исследований). По оси ординат — количество публикаций; по оси абсцисс — годы публикаций до 2007 г. (цит. по PubMed, 2007)

Фармакологическая защита может включать любые воздействия на элементы клеточного кластера, повышающие его жизнестойкость (резистентность): активацию альтернативных метаболических путей в качестве источников энергии, стабилизацию структуры мембран, воздействие на лиганд- и вольтаж-контролируемые каналы, на системы процесса трансмембранного обеспечения, изменение пострецепторных механизмов, внутриклеточный массоперенос, ядерную транскрипцию и т.д., и поэтому поиск средств фармакологической защиты мозга от гипоксии и ишемии является одной из актуальных задач, которые пытаются решить во многих странах мира. НЦП считают лекарственными препаратами, первичными механизмами действия которых являются антигипоксическая, антиоксидантная защита клеточного кластера, наряду с антиэксайтотоксическим действием. Препарата, в спектре действия которого имелись бы перечисленные свойства, не существует, поэтому цитопротекторная терапия — это рецептура, ингредиенты которой должны назначаться в определенной последовательности.

При планировании комбинированной терапии НЦП важно учитывать основные правила при ее исполнении. Первое: взаимодействие препаратов, протекающее в пределах одной рецепторной системы, вызывает односистемное действие. При этом оно может протекать как с усилением действия «главного» препарата, так и с ослаблением его действия. Только в постсинаптических системах взаимодействие между препаратами может происходить как минимум в 4 точках. Так, агонисты, или «миметики» — холин-, адрен-, ГАМК-, пурин-, цитокинергических систем и т.д. — окажут противоположное действие по отношению к антагонистам, или «литикам» этих же систем. Такой вид взаимодействия называют конкурентным (или односи-

стемным) антагонизмом. На примере глиатилина он представлен на рис. 2.

При вторичной профилактике инсульта усиление действия глиатилина можно достичь путем комбинации его с препаратами антагонистами ангиотензинергических систем, которые противодействуют холинергическим структурам ЦНС. Для мужчин зрелого возраста введение в комбинацию препаратов, действующих на пострецепторные механизмы, например стабилизаторы уровня цГМФ, причем включение в комбинацию виагры принесет дополнительный эквивалент цитопротекторного действия, существенно улучшив качество жизни пациента (рис. 2, п. 3).

При проведении фармакотерапии очень часто используется разносистемное взаимо-

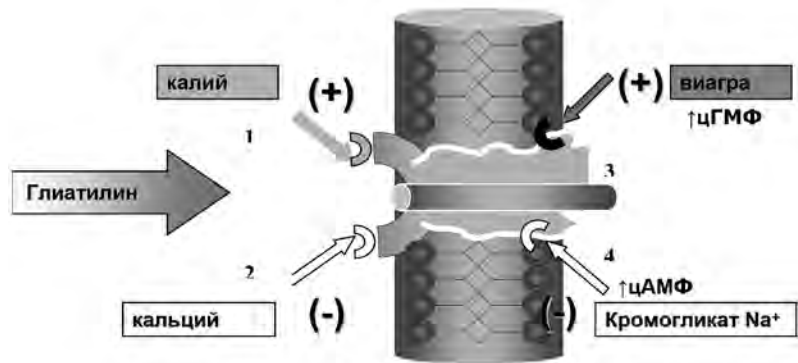


Рисунок 2 Односистемные взаимодействия в постсинаптическом рецепторе: 1 — аллостерический коэргизм глиатилина и калия; 2 — аллостерическое ингибирование между глиатилином и кальцием; 3 — пострецепторный коэргизм глиатилина и виагры; 4 — пострецепторное ингибирование между глиатилином и кромогликатом натрия



Рисунок 3 Разносистемные взаимодействия в постсинаптических рецепторах: 1 — разносистемный коэргизм глиатилина и рибоксина; 2 — разносистемный антагонизм между глиатилином и эуфиллином; 3 — аллостерический коэргизм глиатилина и никотинамида; 4 — аллостерическое ингибирование между глиатилином и низким pO_2 арт.

действие препаратов, которое на примере глиатилина представлено на рис. 3.

Расчет коэргичности в действии НЦП — первый шаг в обеспечении рациональной фармакотерапии. Он позволяет комбинировать препараты и их дозы, определяемые по вектору главного действия.

При планировании нейроцитопротекции важно помнить, что препараты, которые больной принимал до возникновения инсульта, например эналаприл или золпидем, некоторые антибиотики, нейролептики (т.е. «миметики» и «литики», влияющие на различные рецепторные системы), могут оказывать сходное системное действие, способное изменить силу действия НЦП при остром инсульте. В таких случаях дозами цитопротекторов (и других препаратов) необходимо рассчитывать, увеличивая или уменьшая их (рис. 4).

Например: больной Г., 75 лет, длительное время принимает эуфиллин (240 мг x 2 р.д.) + цитихолин (500 мг 1 р.д.), их стимулирующее действие на гемодинамику и ЧСС нивелируется приемом эналаприла (10 мг x 2 р.д.) и индопамида (2,5 мг 1 р.д.). При АД 150/100 мм. рт. ст и ЧСС 82 уд/мин у больного развился острый инсульт. На догоспитальном этапе ему были назначены эуфиллин (2,4% — 10 мл), после чего АД составило 180/110 мм рт. ст., ЧСС — 102 уд/мин.

Комбинирование НЦП является одним из условий их эффективного действия (Румянцев С.А., 2005; Кузнецов А.Н., 2006; Афанасьев В.В., 2007; Adibhatla, 2005). Однако на практике выполнить фармакологически правильное сочетание препаратов не всегда возможно не только по экономическим, но и по ряду других причин, таких как:

- отсутствие общепризнанной классификации НЦП;
- непринятие во внимание предшествующей развитию острого инсульта терапии (например, гликозидами, антикоагулянтами, противовоспалительными, антигипертензивными препаратами);
- отсутствие рационального подхода к разработке комбинаций НЦП по фармакодинамике, при разнонаправленном действии векторов главного действия применяемых веществ, что создает условия для развития нежелательных эффектов и отмены терапии НЦП;
- отсутствие рационального подхода к комбинированию НЦП по фармакокинетике, когда одно вещество, включая препараты предшествующей инсульту терапии, нивелирует действие другого вещества, или наоборот, чрезмерно его усиливает (при этом усиление эффектов может быть как благоприятным, так и нежелательным).

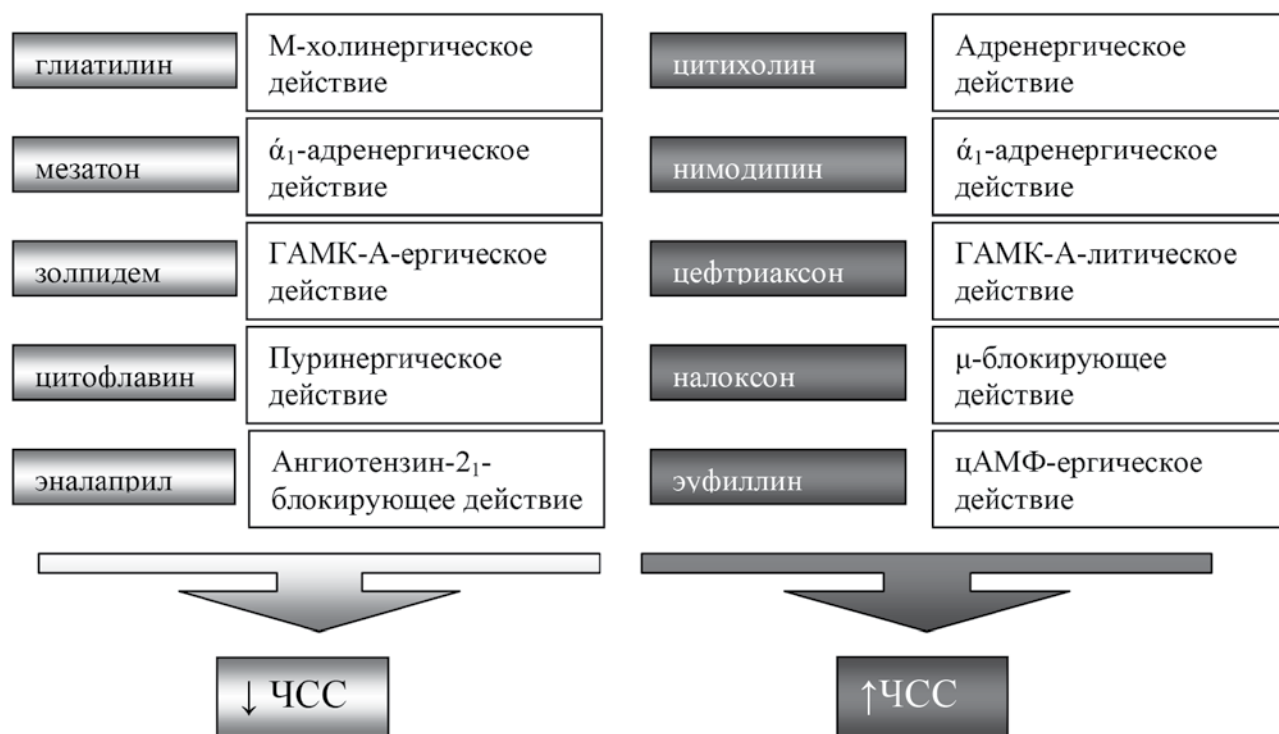


Рисунок 4 Сходное действие на ЧСС различных синаптотропных препаратов

2. Концепт. Использование комбинаций препаратов с различными механизмами действия позволяет устранять системные дисбалансы метаболических, оксидативных и медиаторных нарушений, имеющие место при ишемическом инсульте (ИИ), а анализ рецепторотропных механизмов действия ингредиентов комбинаций нейроцитопротекторов (Landry, 2008) дает возможность сформулировать клинические алгоритмы последовательного назначения разработанных рецептур в остром периоде этого заболевания. Перед представлением читателю некоторых комбинаций, изученных нами ранее, необходимо рассмотреть гипоксические дисбалансы, основные препараты, действующие на них.

2.1. Коэргичность препаратов и ишемический каскад. Помимо представленных выше положений, являющихся общими для всех классов лекарственных средств, существуют специальные положения, свойственные клинической фармакологии ИИ. Последовательность патохимических реакций ишемического каскада и скорость их развития обуславливает необходимость не только расчета вектора главного действия при составлении комбинации НЦП, но и последовательности их введения больному, которое определяют по показателям фармакокинетики ингредиентов комбинации.

Ишемический каскад, возникающий при ИИ, формирует как минимум три систем-

ных дисбаланса (или «инсультных» аутокоидоза), на компоненты которых мы можем частично повлиять уже на догоспитальном этапе (рис. 5). К ним относятся:

- метаболический дисбаланс и его последствия;
- мембранный (или гидропероксидный) дисбаланс;
- лиганд-рецепторный (или медиаторный) дисбаланс.

В рутинной клинической практике влияние на цитокиновый, апоптозный дисбаланс и другие аутокоидозы представляется задачей будущего.

На этапах ишемического каскада могут преобладать клинические проявления какого-либо из дисбалансов, что характеризуется цепью патохимических реакций, многие из которых хорошо известны (например, накопления лактата при ацидозе или оксидативный стресс при геморрагии). Не вызывает сомнений, что современный НЦП должен представлять собой комбинированный препарат разнонаправленного действия (метаболотропного и нейротропного одновременно) либо комбинацию препаратов, лечебное действие которых должно распространяться на три системных дисбаланса (рис. 6). На самом деле дисбалансов больше, однако на сегодня в реальной практике идеального НЦП, действующего на 5 системных аутокоидозов ИИ, нет (рис. 6).

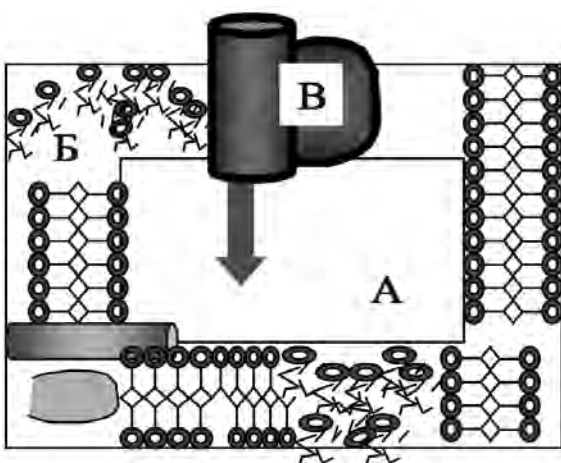


Рисунок 5 Системные нарушения в клеточном кластере при ишемии:
 А — блок гликолиза;
 Б — образование гидроперекисей липидов мембран;
 В — избыточная активность деполаризующих медиаторных систем (эксайтотоксичность)

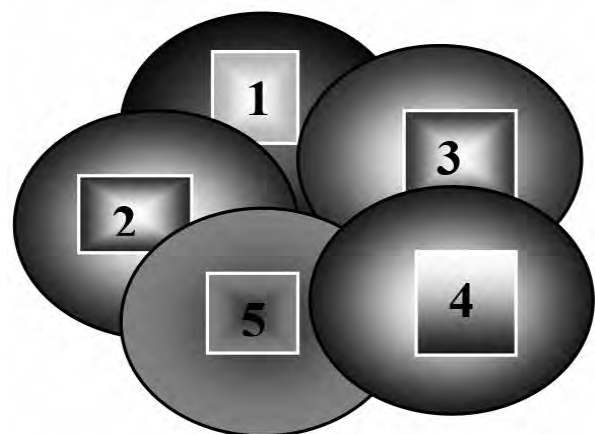


Рисунок 6 «Идеальный» нейроцитопротектор:
 1 — лечение «метаболического» дисбаланса;
 2 — лечение «оксидативного» дисбаланса;
 3 — лечение «медиаторного» дисбаланса;
 4 — лечение «цитокинергического» дисбаланса;
 5 — лечение «апоптозного» дисбаланса

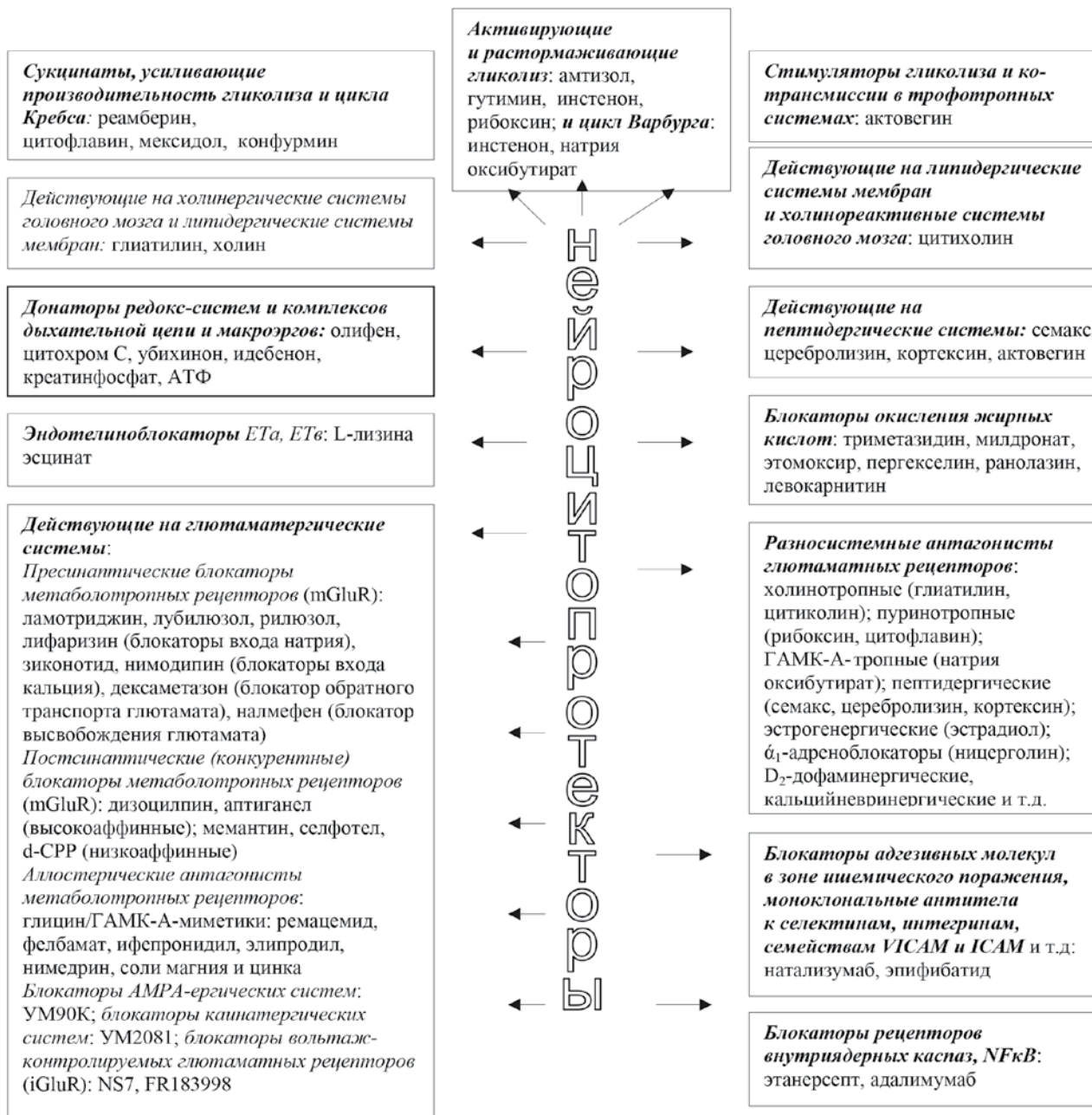


Рисунок 7 Основные классы нейроцитопротекторов

2.2. Общие механизмы цитопротекции. На рис. 7 представлены основные препараты, которые относят к нейроцитопротекторам.

На рис. 8. представлены механизмы действия некоторых препаратов, комбинации которых были изучены на кафедре неотложной медицины МАПО, кафедре неврологии РГМУ и отделе ангионеврологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова (в совместных исследованиях с проф. С.А. Румянцевой и проф. Е.Р. Баранцевичем, проводимых в период с 2007 г. по настоящее время).

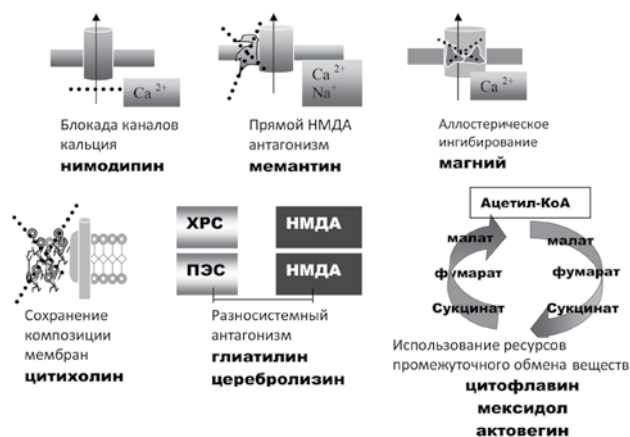


Рисунок 8 Основные классы нейроцитопротекторов

2.3. Препараты, действующие на метаболический дисбаланс (цитофлавин, мексидол, актовегин).

Особенностью цитофлавина является высокое содержание в нем янтарной кислоты (1 г) и наличие двух предшественников дегидрогеназ. Рибоксин, входящий в состав препарата, является синаптотропным средством, действующим на тропотропные пуриnergические системы ЦНС. Помимо этого, рибоксин является акселератором анаэробного гликолиза, существенно увеличивающим скорость его парциальных реакций (Дунаев В.В., 1989). Однако аффинность рибоксина к его рецепторам является низкой, в этом заключается поправимый недостаток цитофлавина. По нашему мнению, в растворы с препаратом необходимо добавлять рибоксин из расчета 20 мл на 70 кг массы тела больного на 10 мл р-ра цитофлавина. Исследования цитофлавина при лечении ИИ показали его эффективность и возможность снижения летальности (8% группа наблюдения; 12% — контроль), при этом сокращалась длительность пребывания больных в ОРИТ (Румянцев С.А. с соавт., 2000-2006; Скоромец А.А. с соавт., 2000-2006). Многие авторы отмечают необходимость раннего назначения препаратов, защищающих клеточный кластер от гипоксии. Для ИИ это непреложное правило, т.к. без гликолиза клеточный кластер гибнет. В исследовании С.А. Румянцева (2000) при раннем назначении цитофлавина была показана динамика регресса очаговых симптомов. Для полной реализации действия цитофлавина необходимо учитывать кинетику его фармакологического действия на парциальные реакции анаэробного гликолиза, особенно на уровне декарбоксилирования пировиноградной кислоты. С этой целью в состав раствора с цитофлавином необходимо добавлять панангин, 5% р-р глюкозы, а также параллельно вводить тиамин и пиридоксин. Следует также отметить, что цитофлавин — нейротропный препарат за счет содержащегося в нем рибоксина, миметика аденозинергических систем. Именно поэтому в состав цитофлавина следует добавлять рибоксин из расчета 2-3 ампулы/70 кг массы тела.

Особенностью мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипирина сукцинат) является прямое антиоксидантное действие, которое

проявляется снижением уровня гидропероксидов мембран, и увеличение содержания полярных фракций их липидов (фосфатидилсерина и фосфатидилинозита). За счет этого снижается вязкость мембраны и изменяется взаимосвязь мембран с рецепторами — интегральными белками, содержащимися в них, особенно ГАМКергическими, бензодиазепиновыми и рецепторами фосфодиэстераз. В результате этого улучшается лиганд-рецепторное взаимодействие, с чем связывают анксиолитический и антиамнестический эффекты мексидола. Отмечено, что антиоксидантное действие мексидола проявляется быстрее, чем у цитофлавина, однако сила противогипоксического эффекта мексидола уступает таковому у цитофлавина (в т.ч. в пересчете на эквивалентное содержание сукцината в мексидоле и цитофлавине). Это обстоятельство, подмеченное клинически и доказанное биохимическими исследованиями, послужило основанием для комбинации мексидола и цитофлавина при ИИ с целью реализации антиоксидантного и антигипоксического потенциалов обоих препаратов (Тумак В.А., 2007). Также отмечено, что максимальный терапевтический эффект мексидола в большей мере проявляется у больных с исходным повышенным содержанием продуктов ПОЛ и/или истощенной антиоксидантной защитой (Смирнова И.Н. с соавт., 2006). Это свойство препарата является важным, так как у больных с полушарным ИИ к концу 1-х суток часто выявляется гипероксия, возникающая вследствие гипервентиляционного синдрома. При этом существенно снижаются концентрации компонентов антиоксидантных систем, максимально выраженные в острейший период ИИ (Скворцова В.И. с соавт., 2006). Еще одной особенностью мексидола является ГАМК-А-модулирующее (ергическое) действие, которое обуславливает его анксиолитические свойства, сопоставимые, а иногда и превышающие эффекты бензодиазепинов (Незнамов Н.Г. с соавт., 1997; Воронина Т.А., 2009). Это действие можно использовать в изолированном виде (у возбужденных больных) и в комбинациях с ГАМК-миметиками (и другими средствами) для усиления действия последних. Отметим, что ГАМК-А-блокаторы способны снижать эффективность мексидола, что сле-

Таблица Препараты, способные усиливать и снижать действие мексидола

Подтип рецепторов	Миметики ГАМКергических рецепторов	Блокаторы ГАМКергических рецепторов
ГАМК-А	<p><i>Прямые ГАМК-А-миметики:</i> мусцимол, прогабид, габапентин, натрия оксibuтират, фенибут, толибут, этomidат, пропофол</p> <p><i>Блокаторы ГАМК-трансаминазы:</i> вигабатрин, вальпроевая кислота</p> <p><i>Блокаторы обратного захвата ГАМК:</i> вальпроат натрия, тиагабин, SKF-89976</p> <p><i>ГАМК-А-сенситизирующие средства:</i> барбитураты, бензодиазепины, мепротан, дифенин, карбамазепин, этанол, общие анестетики, пропофол, глюкокортикоиды</p>	<p><i>Прямые ГАМК-А-блокаторы:</i> бикикуллин, пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны, имипенем, налидиксовая кислота</p> <p><i>Блокаторы пиридоксинкиназы:</i> изониазид, гидразины</p> <p><i>Блокаторы декарбоксилазы альфакетоглутаровой кислоты:</i> гидразины, гептил, изониазид</p>
ГАМК-В	<i>ГАМК-В-миметики:</i> баклофен	<i>Прямые блокаторы ГАМК-В:</i> факлофен

дует учитывать при комбинированной терапии и в связи с этим избегать совместного назначения мексидола и ГАМК-А-блокаторов. Учитывая принцип реципрокности в действии рецепторных (в частности, ГАМКергических систем), можно заключить, что ГАМК-В-миметики также способны изменять силу действия мексидола. Это обстоятельство, на наш взгляд, является очень важным в понимании механизмов действия многокомпонентных комбинаций препаратов других групп и мексидола, поэтому в таблице мы приводим перечень ГАМКергических средств.

В спектре действия актовегина имеется метаболотропное действие (усиление анаэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования, возникающее за счет транспорта глюкозы в клетку, а затем в митохондрию), а также пептидергическое и рецепторотропное действие. Поэтому актовегин особенно эффективен у больных с ишемическо-гипоксическими поражениями разного генеза, в том числе у больных с церебральной ишемией, обусловленной как церебральным атеросклерозом, так и сахарным диабетом, т.е. он эффективен как при дефиците кислорода, так и внутримитохондриальном дефиците

глюкозы, возникающем при инсулинорезистентности и сахарном диабете. Нейротрофическое действие актовегина осуществляется за счет наличия в нем:

- прекурсоров (предшественников) пуриновых оснований;
- предшественников и собственно ферментных комплексов.

Синаптотропное действие актовегина связано:

- с активацией им тропной нейротрансмиссии ацетилхолина;
- стимуляцией таурин- и глицинергических функций, что создает противодействие медиаторному дисбалансу, вызванному постишемической гиперактивностью НМДА-рецепторов;
- потенцированием действия аденозина, которое обеспечивает наличие в актовегине пула пуриновых и пиримидиновых оснований.

Актовегин активизирует супероксиддисмутазу (СОД), одного из структурообразующих ферментов в системе антиоксидантной защиты. Наконец, актовегин блокирует каспазу-3 — ключевой фермент в химических реакциях апоптоза.

Именно составом актовегина обусловлена его фармакодинамика, обеспечивающая клиническую эффективность этого препарата. Ферментные комплексы актовегина, такие как гипоксантин и фосфорибозилтрансфераза, обеспечивают энергетическую компоненту синаптической передачи. Эти ферменты участвуют в синтезе вторичных посредников метаболотропных рецепторов, действующих через интранейрональные Gi-белки. Основная функция Gi-белков заключается в изменении градиента концентраций нейрональных и аксональных мембран. Предшественники синтезов многих реакций обмена веществ позволяют (при назначении препарата в высоких дозах!) обеспечить работу других метаболотропных шунтов, в частности аланинового и орнитинового, так как и эти и другие аминокислоты также входят в состав препарата. Таким образом, в результате применения только актовегина больной получает многокомпонентную комбинированную терапию «в одном флаконе». Можно сказать, что актовегин выполняет роль «метаболической подстилки» для раскрытия действия прямых конкурентных агонистов

трофотропных систем: холин-, пурин-, пептидергических и других веществ, т.е. эффективно комбинировать препарат с НЦП других групп, усиливая его действие, а также с другими средствами, действие которых осуществляется через Gi-белки (сартаны, блокаторы АПФ, соли оротовой кислоты).

Важно подчеркнуть, что в терапии критических состояний любого генеза предпочтение следует отдавать инфузионным формам актовегина. Именно инфузия актовегина позволяет проводить субстратную питающую перфузию, «жизненно» необходимую для поддержания тканевого гомеостаза и стабильности функционирования организма в условиях гипоксии и ишемии.

Как и у других НЦП, широта терапевтического действия актовегина очень велика, что позволяет применять его в больших дозах (2000-4000 мг/сут и выше). Токсичность препарата крайне низка, что обуславливает безопасность его длительного (многодневного, многонедельного и многомесячного) использования в клинической практике.

Наиболее эффективно и безопасно внутривенное медленное (капельное) введение 1000 мг актовегина в 400,0 мл глюкозы или физиологического раствора на протяжении 2-3 часов. Скорость введения препарата составляет при этом 60-80 капель в минуту, что позволяет обеспечить постоянную концентрацию препарата в крови и избежать незначительной гипогликемии, которая может возникать при струйном введении препарата в результате быстрой реализации инсулиноподобного действия препарата.

2.4. Препараты, действующие на медиаторный дисбаланс (глиатилин, холина хлорид, метионин)¹. В условиях ИИ глиатилин проявляет холинергическое, нейротрофическое и метаболотропное действие, позволяющее сохранять и частично воссоздавать функции центральных (и периферических) ХРС, увеличивая пул трофотропных синаптических систем. Глиатилин прочно занял свою нишу в лечении ИИ, однако мы хотели бы обратить внимание на то, что действие препарата «полностью раскрывается» лишь в определенных условиях. Место синтеза ацетилхолина находится на уровне шунта биотрансформации

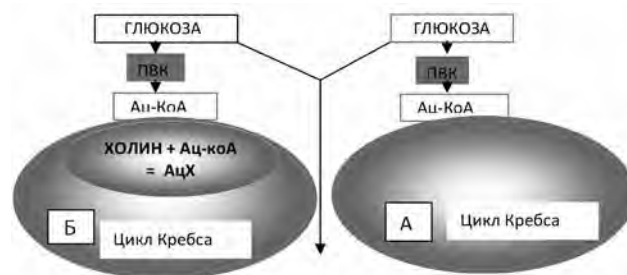


Рисунок 9 Общность механизмов действия

цитофлавина (А) и глиатилина (Б) и условия для реализации действия препаратов:

Ац-КоА — ацетилкоэнзим А; АцХ — ацетилхолин

пировиноградной кислоты, и образование Ацетил-КоА (без которого синтез ацетилхолина невозможен) тесно связано с кислородным обменом, состоянием КОС и скоростью гликолиза. Если цитофлавин достигает C_{max} через 1 мин, то для глиатилина необходимо 0,24 ч (Gatti, 1992). В настоящей работе мы не приводим подробных сведений о фармакокинетики препаратов, однако расчет показателей их фармакометрии позволяет заключить, что назначение глиатилина должно осуществляться на «подготовленную» почву, с тем чтобы последующий синтез АцХ протекал гладко. Иными словами, перед назначением препарата целесообразно провести оксигенотерапию и стимулировать гликолиз (рибоксинном и/или цитофлавином) (рис. 9). Чтобы концентрация глиатилина не «растрчивалась» на синтезы компонентов фосфатидилхолина, а расходовалась преимущественно на образование АцХ, перед введением глиатилина целесообразно назначать цитиколин. Однако эта комбинация отработана пока не до конца и требует дальнейшего клинического подтверждения, которое выполняется в настоящее время (Климанцев С.А., 2009).

Оптимальные условия для раскрытия механизма действия глиатилина: наличие субстратов гликолиза; pO_2 арт.; pCO_2 арт., достаточные концентрации холина, ацетил-КоА и активности холинацитилазы. Также для повышения эффективности глиатилин целесообразно назначать в насыщающих и поддерживающих дозах длительно, т.е. через инфузomat. Это позволяет обеспечить его стабильную концентрацию в плазме крови больного, что поддерживает активность холинергических систем, противодействующих гиперактивности глутамата на протя-

¹ Цитихолин будет рассмотрен в разделе, посвященном липидергическим системам.

жении первых дней острого инсульта. Кроме того, повышает эффективность препарата, т.к. именно у больных в острейшей стадии инсульта происходит каскадная активация глутаматергических систем. Но пока эта версия применения глиатилина отработана не до конца и нуждается в дополнительном клиническом подтверждении.

Важно помнить, что высокие дозы глиатилина могут не оказывать ожидаемого действия, если в пресинаптической части холинергических систем нарушен массоперенос (например, при деменции) или имеет место дефицит субстратов и ферментов гликолиза (например, при ИИ), а также если больной попросту был голодным. Наоборот, ED_{50} (средняя терапевтическая доза) препарата может оказать неожиданно выраженное действие, если сенсibilизированы постсинаптические рецепторы ХРС (например, предшествующим приемом дигоксина) или в комбинации с препаратами, снижающими концентрацию Gi-белков (β -адреномиметики).

Широта терапевтического действия глиатилина велика, имеется дозозависимый эффект, поэтому в острой ситуации дозы глиатилина могут колебаться от 1 до 3 грамм в сутки. Длительность назначения препарата зависит от тяжести состояния больного и характера заболевания. Парентеральное введение проводят в течение 5-10 и более дней с последующим переходом на пероральный прием (таблетки в дозе 400 мг утром и вечером). Курс энтерального приема глиатилина может быть очень длительным и составлять 180 дней и более. Независимо от того, какой была исходная доза препарата, ее снижение должно быть медленным, т.к. глиатилин является классическим синаптотропным средством. Исследования И.Ю. Лукьяновой (2007) показали, что кратковременное воздействие на систему пострецепторной передачи через Gi-белки агонистами тропотропных систем (семаксом, мемантином, рибоксином и т.д.) позволяет частично восстановить силу действия глиатилина у пожилых больных.

2.5. Пептидергические препараты

активируют образование различных факторов роста, таких как NGF и/или их рецепторы (BDNF, Trk), влияя на прогрессирование апоптоза. Так, актовегин непосредственно блокирует цистеиновые протеинкиназы

или каспазы клеточного апоптоза; семакс и кортексин взаимодействуют с BDNF- и Trk-рецепторами; церебролизин также оказывает действие на цистеиновые киназы и снижает образование FAS-лигандов (внутриклеточных связей, являющихся сигнальными системами, активирующими апоптоз).

Вся система нейротрофических влияний является очень сложной, на сегодня в ней еще много неясного. Применить к ней фармакологическую логику, подобную той, что существует в прогнозировании эффектов синаптотропных рецепторных систем, пока не представляется возможным. Вместе с тем многие из перечисленных препаратов прошли оценку временем и доказали свою высокую клиническую эффективность у многих тысяч пациентов.

Церебролизин при гипоксии и ишемии стабилизирует компоненты плазмона клетки [генетического аппарата цитоплазмы] (Vega, 2003) и ослабляет действие FasL-лигандов (передаточных механизмов информации от поврежденной клетки к здоровой), за счет чего снижает интенсивность апоптоза (Сотникова И.И., 2008). Помимо этого, церебролизин замедляет течение внутриклеточных кальцийзависимых реакций с цитолитической направленностью, блокируя пул кальпаинов, тем самым сохраняет структуру и функцию органелл. Сочетание нейропротективного действия с нейротрофическим и нейрорегенераторным обеспечивает особые свойства этого препарата. Также важно подчеркнуть, что пресинаптический перенос очень многих медиаторов, аутокоидов и, возможно, нейротрофинов осуществляется пептидергическими компонентами, за счет этого возникает возможность комбинированного применения церебролизина с холинотропными и другими средствами.

Назначение церебролизина в высоких дозах достоверно коррелирует с более отчетливым регрессом неврологических симптомов к окончанию острого периода ишемического инсульта, а также достоверно улучшает функциональное восстановление и навыки самообслуживания больных в отдаленном постинсультном периоде. Считают, что наиболее эффективной (и при этом хорошо переносимой) является доза, составляющая 50 мл/сут (Skvortsova, et al., 2004; Ladurner, et al., 2005; Gusev, et al., 2007).

Очень важно отметить исследование CASTA, проведенное на большом количестве больных с острым инсультом ($n=1096$), в котором были представлены сведения о снижении летальности в группе тяжелых больных на 9,6% по сравнению с другими группами и группой плацебо, при этом у выживших пациентов регистрировалось отчетливое улучшение показателей шкалы NIH.

2.6. Липидергические препараты. Это относительно новая группа средств, появившаяся после исследований липидомики (науки о липидергических системах биомембран). Основным представителем — цитиколин — препарат, позволяющий сохранять композиционные свойства мембран клеточных кластеров (нейрональных, миокардиальных, гепатоцитарных), поддерживая этим их каркасные и матричные функции. Одновременно с этим цитиколин — участник медиаторной ацетилхолиновой передачи, однако мембранотропные свойства цитиколина, несомненно, выражены больше. Защита липидных составляющих клеточных мембран — главный фармакологический механизм действия препарата, из которого проистекают все другие свойства. Этот механизм заключается в восстановлении концентрации фосфатидилхолина (ФТХ) биологических мембран. Все другие виды действия цитиколина являются следствием сохранения пула фосфатидилхолина. К другим механизмам действия цитиколина относятся:

- снижение концентрации фосфолипазы A_2 и фосфолипазы C;
- гидролиз арахидоновой кислоты, обладающей повреждающим действием на клеточные органеллы и их мембраны при ишемии и гипоксии;
- повышение активности сфингомиелиназы, стимулирующей синтез главного компонента структур оболочек проводящих путей нервной системы — миелина.

Так, по данным Cohadon (1982), назначенный в условиях ишемии цитиколин увеличивает активность мембранных антипортов (в частности, Na/K -АТФазы) и снижает отек головного мозга без последующего синдрома «рикошета». Сохранение «каркаса» мембраны позволяет сохранить рецепторы, вмонтированные в ее состав, и обеспечить коррекцию лиганд-рецепторного дисбаланса при ишемии. Рандомизированные исследования

цитиколина показали, что его относительно раннее назначение (в первые 24 часа) от момента появления клинических симптомов острого ишемического инсульта увеличивает вероятность полного восстановления в группе наблюдения (25,2%) по сравнению с контролем (20,2%). Продолжительность терапии в этих исследованиях составляла от 3 до 6 месяцев, но выраженный регресс симптоматики был отмечен в период первых 30 суток, сохраняясь и нарастая к 3-му месяцу лечения. Особенно выражен эффект действия цитиколина при среднем и тяжелом течении заболевания, когда выраженность очаговых неврологических расстройств по шкале NIHSS составляет >8 баллов (Davalos, et al., 2002). Аналогичное влияние выявлено у цитиколина при терапии ЧМТ с отеком головного мозга (Cohadon, 1985).

Отличие цитиколина от многокомпонентных фосфолипидных субстанций, таких как эссенциале, эслирона, эмульсий жиров, заключается в том, что он является «монолипидом». Только цитиколин направленно протезирует реакции цикла Кэннеди, поддерживающие уровень фосфатидилхолина.

Элементы фармакометрии цитиколина позволяют сделать важные практические выводы:

- при биотрансформации цитиколина образуется незначительное количество ацетилхолина (АцХ);
- экзогенный цитиколин трансформируется в холин уже через 20 мин после в/в введения. Это означает, что комбинировать цитиколин с другими холинотропными средствами наиболее рационально через 20 мин после начала введения.

2.7. Блокаторы каналов кальция. Это отдельная группа препаратов, стандартом терапии среди которых (при САК) является нимодипин. Его механизм действия заключается в блокаде вольтаж-зависимых центральных и периферических каналов кальция, причем центральные каналы нимодипин блокирует преимущественно в коре головного мозга и в гиппокампе. Чтобы быть максимально эффективной, терапия нимодипином должна быть начата уже на уровне инициации кальций-глутаматного каскада, до того как сформировались гипоксические аутокоидозы. Нимодипин обладает малой шириной терапевтического действия, поэто-

му его дозируют особым образом: насыщающие дозы препарата меньше его поддерживающих доз. Точность выбора дозы и режима ее ведения обеспечивает безопасность терапии нимодипином.

В условиях острого инсульта (ишемического, геморрагического, САК), а также при хронической ишемии препарат значительно улучшает морфологическую и функциональную стабильность нейронов за счет выраженного сосудорасширяющего эффекта, при этом вазодилатация не сопровождается «синдромом обкрадывания», а избирательно расширяет сосуды, улучшающие кровоснабжение в зоне ишемического поражения. Как было показано во многих клинических исследованиях, проводившихся с использованием методов транскраниальной доплерографии совместно с анализом состояния церебральной перфузии, у пациентов с ЧМТ и ОНМК нимодипин улучшает мозговое кровообращение именно в тех областях головного мозга, где имеет место гипоперфузия.

Заметим, что нимодипин купирует ангиоспазм, вызванный такими метаболитами, как серотонин, гистамин, простагландины, что дает возможность использовать его при мигрени и мигренозном статусе, однако метаболотропных эффектов (в т.ч. по повышению уровня АТФ) препарат не оказывает. Это является важным обстоятельством для обоснования фармакологических комбинаций нимодипина с другими цитопротекторами.

Введение нимодипина должно сопровождаться мониторингом АД и осуществляться через инфузомат. Возможно и внутривенное медленное капельное введение нимотопа, но оно должно в обязательном порядке сопровождаться постоянным контролем показателей АД, которое поможет корригировать дозу (в такой ситуации — число капель в минуту), чтобы избежать церебральной гипоперфузии. Схема применения нимотопа при САК — ступенчатая:

- в начале терапии используется инфузионная форма в дозе 1 мг (5 мл) в час;
- при хорошей переносимости, отсутствии значимого снижения АД дозу увеличивают до 2 мг (10 мл) в час в течение 7-14 дней;
- в дальнейшем рекомендован прием таблетированных форм препарата по 2 таблетки (60 мг) 3-6 раз в сутки в течение 7-10 дней (под контролем АД).

Инфузионная форма нимодипина — это «скальпель в руках невролога», особенно при назначении его больным с исходно высокими параметрами системного артериального давления. Существует опасность гипоперфузии здоровых зон, особенно при использовании высоких доз препарата, поэтому назначение нимодипина должно сопровождаться соблюдением трех очень важных компонентов безопасности и эффективности терапии, а именно:

- точного выбора индивидуальной начальной дозы (мг/кг массы тела);
- точного выбора пути и режима введения препарата;
- сроков перехода на прием таблетированных форм и особенностей дозирования во время этого перехода без потери эффективной концентрации препарата в плазме крови.

Первоначальная насыщающая доза может составлять от 30 до 45 мг/кг/ч в составе инфузионной терапии до разрешения или стабилизации симптомов ишемии + 1 день; поддерживающую дозу плавно снижают (в течение 2-3 дней) с последующим переводом больного на пероральную форму нимодипина в течение 7 дней.

Основная опасность при применении нимодипина, особенно в высоких дозах, заключается в угрожающем снижении АД за счет его выраженного вазодилатирующего эффекта, который может сказываться на всех составляющих центральной гемодинамики.

Однако при правильно подобранных дозах и режимах назначения, а также при рациональной сопутствующей фармакотерапии дозозависимая гипотензивная реакция на нимодипин встречается не более чем у 5% больных (Prod. Info Nimotop(R), 2000).

При назначении нимодипина важно помнить, что больные с исходной высокой гипертензией «острее» реагируют на препарат. АД у них снижается сразу же после введения нимодипина, и снижение это может быть более значительным по сравнению со снижением АД у пациентов, тяжелая фоновая гипертензия у которых отсутствует (Allen, et al., 1983; Gelmers, 1985).

Пути профилактики нарушений гемодинамики при назначении нимодипина:

- комбинированная терапия с энергодающими цитопротекторами (актовегином, цитофлавином, цитиколином);

- правильное дозирование препарата, его режим назначения и его раздельное (от других фармакологических веществ) введение через инфузomat;
- сопутствующий мониторинг системной гемодинамики (не только АД и ЧСС);
- правильное разведение препарата, введение его через полиэтиленовые системы и рациональное сочетание с препаратами других фармакологических групп;
- объем стандартной инфузионной терапии при применении нимотопа не должен быть менее 1000 мл/сут;
- параллельно с непрерывным внутривенным введением нимодипина можно вводить р-ры натрия хлорида и другие солевые растворы, р-ры глюкозы, маннитол, декстраны, другие коллоиды;
- при снижении АД ниже запрограммированных цифр можно снижать дозу нимодипина до 0,5 мг/ч и менее, но препарат не отменять (в том числе при проведении анестезии, хирургических вмешательств и ангиографии);
- при первом применении нимотопа у врачебной бригады должна быть готовность к введению средств инотропной поддержки и волюм-терапии на случай, если снижение АД становится неуправляемым.

Совокупность положений, представленных на рис. 2, 3 и 8, а также краткое изложение основных элементов фармакодинамики НЦП определило цель данной работы.

3. Цель работы: сформулировать рабочую гипотезу, позволяющую эффективно комбинировать НЦП при остром ишемическом инсульте (ИИ), в том числе при лечении больных на догоспитальном этапе (ДГЭ).

4. Задачи исследования:

- определить основные классы препаратов, способные воздействовать на дисбалансы ишемического каскада, и выявить среди них вещества с однонаправленным вектором главного действия (см. рис. 2, 3 и 8);
- обосновать последовательность назначения наиболее эффективных средств по показателям их фармакометрии (C_{max} , $T_{0,5}$, pKa и т.д.);

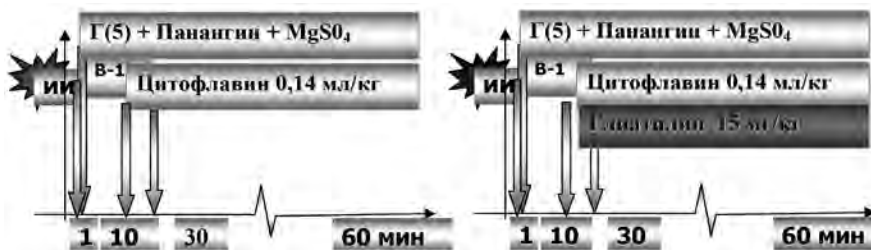


Рисунок 10 Дизайн исследования сочетанного применения цитофлавина и глиатилина на догоспитальном этапе при среднем и тяжелом ИИ

- изучить одну или несколько комбинаций в условиях ДГЭ и стационара при лечении больных с ИИ.

4.1. Комбинация цитофлавин + глиатилин.

В совместных исследованиях комбинация (с предшествующей подготовкой гемодилюцией) была изучена нами на ДГЭ (Афанасьев В.В. с соавт., 2009) — рис. 10.

Установлено, что применение цитопроективной терапии в составе цитофлавина и глиатилина (Ц+Г) оказывало положительное действие на скорость и степень восстановления сознания, неврологического дефицита и последующей социальной адаптации больных (рис. 11).

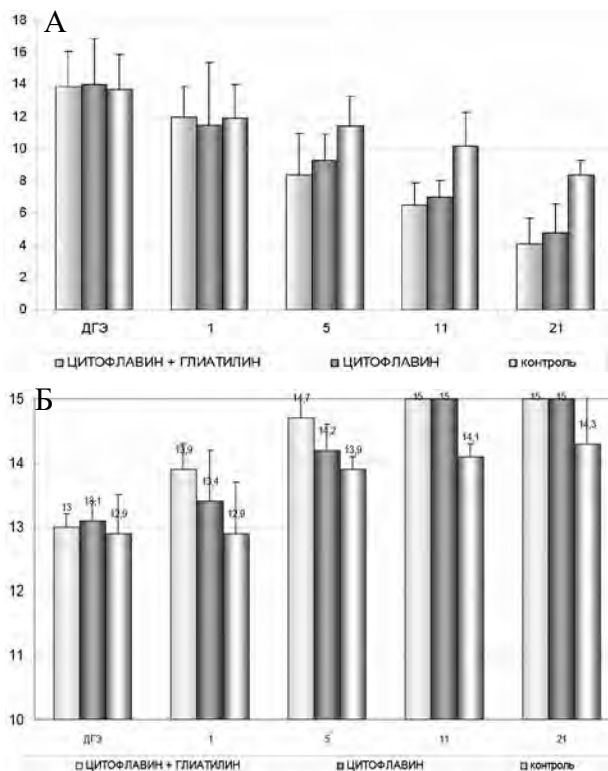


Рисунок 11 Влияние комбинации глиатилина и цитофлавина на динамику шкалы NIHSS (А) и шкалы Глазго (Б); $M \pm m$; $f_1; f_2$

Назначение комбинации Ц+Г не сопровождалось изменением параметров гемодинамики; увеличивало показатели кислородного обмена с 30 мин от начала проведения терапии на ДГЭ; изменяло вегетативный баланс за счет увеличения холинергического звена по спектру очень низких частот (в 1,8 раза); снижало показатели оксидативного дисбаланса (в 1,2 раза); расширяло «терапевтическое окно». В настоящее время исследования продолжаются, т.к. по фармакогенезу сочетание глиатилина и цитофлавина представляет собой коэргичную, фармакологически обоснованную комбинацию веществ с одинаковым направлением векторов главного действия.

4.2. Комбинация цитиколин (1 г в/в) + мексидол (100 мг в/в) + лизина эсцинат (30 мл в/в) [по материалам проф. Никонова В.В. с соавт., 2007].

Изучена комбинация цитиколина (1 г в/в), мексидола, лизина эсцината [тотального блокатора эндотелиновых рецепторов] при ИИ (рис. 12).

4.3. Комбинация цитиколин (2 г в/в) + цитофлавин (20 мл) изучена в совместной работе с С.А. Климанцевым (2009), где была использована комбинация цитиколина и цитофлавина в условиях ДГЭ. В настоящее время исследование продолжается (рис. 13 — предварительные результаты).

Ниже рассмотрены комбинации, изучение которых продолжается в настоящее время с оценкой их фармакогенеза.

4.4. Сочетание цитофлавина (10 мл) и актовегина (2 г). На рис. 14 представлена симметрия фармакодинамики препаратов.

Примечание: у препаратов имеются общие точки «узнавания» в реакциях гликолиза и цикла Кребса. Активация гликолиза цитофлавином обеспечивает глюконеогенез и биотрансформацию аминокислот, входящих в состав актовегина.

Недостатки комбинации: возможность развития гипогликемии, нет условий декарбоксилирования ПВК.

Оптимальные условия для реализации: введение в состав комбинации изотониче-

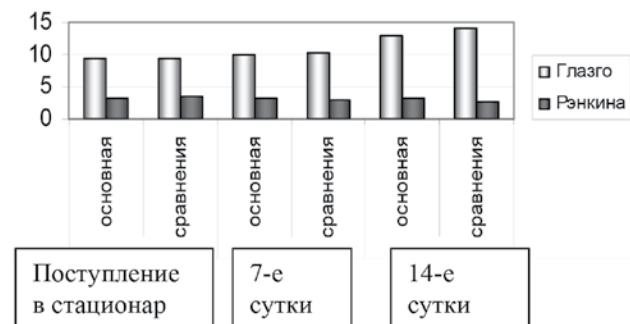


Рисунок 12 Сочетание цитиколина, мексидола и лизина эсцината при среднетяжелом ИИ (цит. по Никонову В.В. с соавт., 2007)

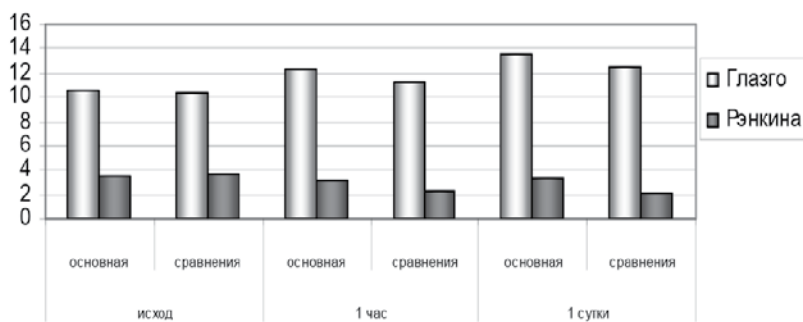


Рисунок 13 Сочетание цитиколина и цитофлавина при среднетяжелом ИИ (цит. по Климанцеву С.А. с соавт., 2009 — результаты предварительных исследований)

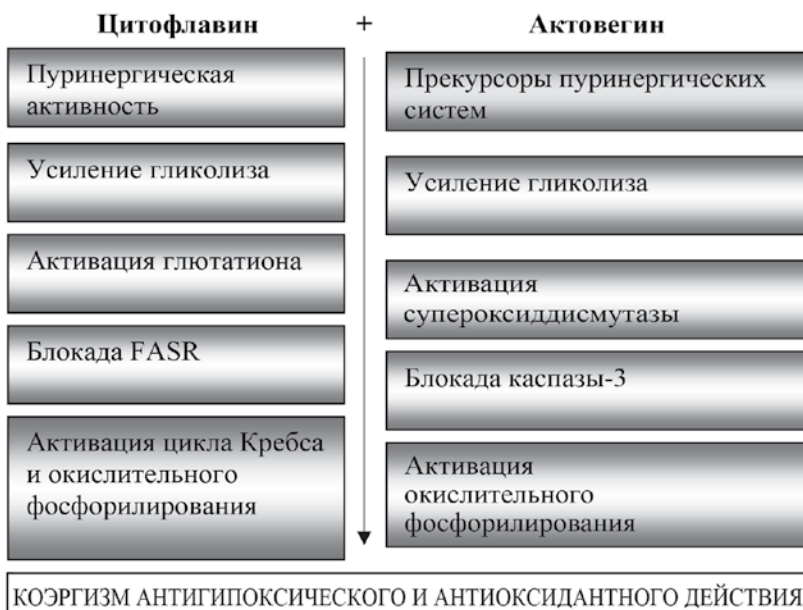


Рисунок 14 Коэргичное действия цитофлавина и актовегина при инсульте (Румянцева С.А. с соавт., 2009): FASR — рецепторы, участвующие в апоптозе

ских р-ров глюкозы и NaCl, тиамин, липоевой к-ты, пиридоксина, а также панангина, особенно у пациентов, принимавших диуретики.

Меры предосторожности: в сочетании с холинергическими средствами (дигоксин, глиатилином, аминостигмином и др.) возможно развитие аддитивного действия таурина на проводящую систему миокарда. В сочетании с гипогликемизирующими препаратами — риск развития гипогликемии. На фоне действия этанола необходим контроль уровня глюкозы и калия плазмы крови.

Области применения: ИИ, ЧМТ, ХСН, ААС, кардиохирургические операции, реперфузионный синдром.

4.5. Сочетание глиатилина (1 г) и церебролизина (10 мл). На рис. 15 представлена симметрия фармакодинамики препаратов.

Примечание: пресинаптическое перемещение АцХ контролируется пептидергическими системами, представляющими собой сложный ансамбль противовесов. Церебролизин усиливает транспорт и высвобождение АцХ в пресинаптическую щель, препятствуя его потерям. Он также блокирует взаимодействие FAS-лигандов с их рецепторами, однако этот эффект протекает на уровне ядра клетки и требует больших доз церебролизина.

Недостатки комбинации: сочетание препаратов не оказывает действия на промежуточный обмен в зоне повреждения и не влияет на проявления оксидативного стресса прямым путем.

Оптимальные условия для реализации: необходима стимуляция и дальнейшее растворивание гликолиза, а также субстраты для его осуществления, обеспечивающие эффективность работы глиатилина.

Меры предосторожности: сама комбинация является безопасной, если дозы глиатилина не выходят за рамки средних терапевтических.

Области применения: ИИ, расстройства внимания у детей.

4.6. Сочетание нимодипина и цитиколина. На рис. 16 представлена симметрия фармакодинамики препаратов.

Примечание: каналы кальция представляют собой вольтаж-контролируемые рецепторы, которые находятся в составе биологических мембран. Цитиколин обеспечивает композицию мембран нейронов, глии и «закоривание» рецепторов в их составе.

Недостатки комбинации: данная рецептура самодостаточна. Цитиколин на фоне некоторых синаптотропных средств (см. выше) может препятствовать снижению АД, вызываемого действием нимодипина.

Оптимальные условия для реализации: при САК фармакотерапия осуществляется после назначения комбинации.

Меры предосторожности: обычные, которые предпринимают при назначении нимодипина.

Области применения: ИИ, САК, ЧМТ.

Заключение. Ранее нами была предложена схема оценки вектора главного действия (рис. 13) при комбинированном применении лекарственных веществ, согласно которой определение односистемного и разнораспределенного коэргизма (см. рис. 2, 3 и 8)



Рисунок 15 Аддитивное действие глиатилина и церебролизина (цит. по Скоромец А.П., 2009)

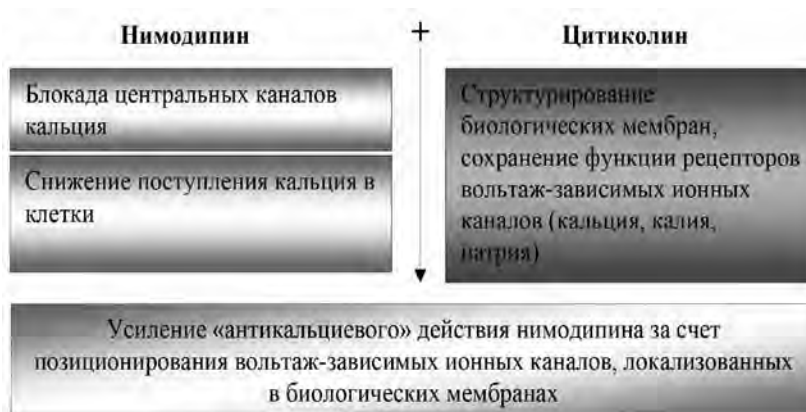


Рисунок 16 Усиление антикальциевого действия нимодипина за счет сохранения конформации рецепторов (здесь вольтаж-зависимых кальциевых каналов) каналов (Афанасьев В.В. с соавт., 2008)

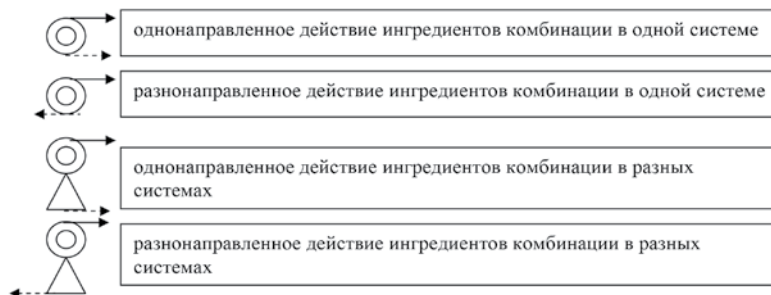


Рисунок 17 Принцип анализа фармакогенеза при разработке многокомпонентных комбинаций лекарственных препаратов. Где: — препарат «А», - - - -> препарат «Б»

нерациональные комбинации	
Глиатилин + Клофелин = $\Sigma(-)$ (\uparrow CholR)	(\uparrow α -2R)
Церебролизин + Глицин = $\Sigma(-)$ (\downarrow NMDA)	(\uparrow NMDA)
Ноотропил + Галантамин = $\Sigma(-)$ (\uparrow GABA-AR)	(\uparrow NCholR)
рациональные комбинации	
Мемантин + Ноотропил = $\Sigma(+)$ (\downarrow NMDA-бл)	(\uparrow ГАМК-А-мим)
Цитофлавин + Глиатилин = $\Sigma(+)$ (гликолиз)	(ц. Линнена)
Нимодипин + Церебролизин = $\Sigma(+)$ (β -а6)	(AT-2 ₁ бл)

Рисунок 18 Примеры рациональных и нерациональных сочетаний некоторых нейроцитопротекторов

является основой для разработки оптимальных комбинаций НЦП (рис. 17).

Представленная схема позволяет сделать вывод о том, что некоторые комбинации лекарственных препаратов, используемые при лечении ИИ, не являются коэргичными по механизмам своего действия и могут снижать силу действия друг друга (рис. 18).

Выводы

На основании изложенного выше можно сделать следующие выводы:

1. Оптимальное сочетание НЦП должно снижать проявления последствий гипоксического каскада в первую очередь в промежуточном обмене веществ, в образовании гидроперекисей липидов и медиаторном

дисбалансе. Этого можно достичь, применяя «рецептуру» или комбинацию препаратов, ингредиенты которой необходимо назначать в определенной последовательности.

2. Вектор главного действия ингредиентов успешной комбинации НЦП должен быть однонаправленным.

3. Последовательность назначения ингредиентов комбинации определяется по основным показателям их фармакометрии ($T_{0,5}$, C_{max} и $EД_{50}$).

Список использованной литературы

1. Афанасьев В.В., Румянцева С.А., Лукьянова И.Ю., Климанцев С.А., Силина Е.В. Нейроцитопротекция на догоспитальном этапе при ишемическом инсульте. М-лы конф. «Скорая медицинская помощь, 2009». — СПб, 2009.
2. Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю., Крензелок Э., Ерышев С.А. Побочные эффекты лекарственных веществ, возникающие при их взаимодействии. Часть 2. Правила фармакодинамики // Скорая медицинская помощь. — 2004. — № 1. — С. 8-17.
3. Дунаев В.В., Тишкин В.С., Евдокимов Е.И. К механизму действия рибоксина // Фарм. и токс. — 1989. — Т. 52. — С. 56-58.
4. Кузнецов А.Н. Следует ли использовать нейропротекторные препараты в клинической практике // Неврологический журнал. — 2004. — № 5. — С. 4-11.
5. Наточин Ю.В. Архитектура физиологических функций: тот же фундамент, новые грани // Рос. Физ. Журн. — 2000. — Т. 88 (2). — С. 129-143.
6. Никонов В.В., Савицкая И.Б. Новые возможности комбинированной нейропротекции при ишемическом инсульте // Нейронауки: теоретичні і практичні аспекти. — 2007. — Т. 3, № 1-2. — С. 85-88.
7. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход. — СПб, 2002. — 77 с.
8. Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Патология комплексной цитопротекции при ишемии мозга // Невропатол. и Психиатр. — 2009.
9. Adibhatla R.M., Hatcher J. Role of lipids in brain injury and diseases // Future Lipidol. — 2007. — Vol. 2 (4). — P. 403-422.
10. Advenier C., Rigoli D. Antihistaminiques // Sem. Hop. — Vol. 63, № 21. — P. 1699-1710.
11. Davalos A., Castillo J. Alvarez-Sabin J. Oral citicholine in acute uschemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinincal trials // Stroke. — 2002. — Vol. 33 (12). — P. 2850-2857.
12. Gatti G., Barzaghi N., Acuto G. et al. A comparative study of free plasma choline levels following intramuscular administration of L-a-glycerolphosphorylcholine and citicoline in normal volunteers // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. — 1992. — Vol. 30. — P. 331-335.
13. Kendell E., Swartz J., Jessel T. Principles of Neural Sciences // Appleton and Lange. — 2000. — 1134 p.

Надійшла до редакції 10.10.2017 року