



**Модуль: фармакологии**

# Основные нейропротективные средства Препараты, направленные на улучшение регенераторно-репаративных процессов в ЦНС



Лектор: д.м.н. Изатова А.Е.  
Факультет «Общая медицина»  
3 курс

2013 г

# План

- Принципы лекарственной терапии при инсультах
- Основные направления дифференцированной терапии острых нарушений мозгового кровообращения
- Нейрометаболические средства: ноотропы и церебропротекторы (пирацетам, глицин, семакс, церебролизин и др.), механизм действия, показания, противопоказания
- Особенности применения у детей

# Патогенетическая терапия острых нарушений мозгового кровообращения

Два основных направления

```
graph TD; A[Два основных направления] --> B[Улучшение перфузии ткани мозга]; A --> C[Церебропротективная терапия];
```

Улучшение перфузии  
ткани мозга

Церебропротективная  
терапия

# Ишемический инсульт

## Комплекс лечебных мероприятий

Базисная терапия

Патогенетическая  
терапия

# Базисная (недифференцированная) терапия

**включает три тесно взаимосвязанных компонента:**

**1. Меры, направленные на экстренную коррекцию нарушений жизненно важных функций:**

- нормализация дыхания, гемодинамики, глотания**
- купирование эпилептического статуса**

# **Базисная (недифференцированная) терапия**

**2. Меры, направленные на устранение нарушений гомеостаза, возникающих вследствие инсульта:**

- снижение внутричерепного давления**
- коррекцию водно-электролитного баланса**
- кислотно-основного состояния**
- предупреждение инфекции и осложнений**
- устранение вегетативных гиперреакций, психомоторного возбуждения, рвоты, икоты**

# Базисная (недифференцированная) терапия

3. **Метаболическая защита, направленная на купирование дисфункции мозга, вызванной острым нарушением церебрального кровообращения: применение**
- **антигипоксантов**
  - **антиоксидантов**
  - **антагонистов кальция**
  - **нейротрофических и мембраностабилизирующих препаратов**
  - **антагонистов глутамата**

## Основные направления

### дифференцированной терапии острых нарушений мозгового кровообращения

- Восстановление адекватного кровоснабжения в зоне ишемической полутени и ограничение размеров очага ишемии
- Нормализация реологических и свертывающих свойств крови
- Защита нейронов от повреждающего действия ишемии
- Стимуляция репаративных процессов в нервной ткани (церебропротективная терапия)



- **Характер реперфузионной терапии определяется патогенетическим характером инсульта**
- **При тромботическом или эмболическом поражении мозговых сосудов направлением выбора является тромболизис**
- **В этом случае эффективным было применение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA), анкорда, гепарина**

# поддержания церебральной перфузии

(Ин-т неврологии РАМН, 2002)



# Пентоксифиллин

- косвенно и слабо влияет на тонус сосудов, но играет важную роль в ликвидации нарушений мозгового кровообращения
- улучшает реологические свойства крови
- препятствует агрегации (и адгезии) тромбоцитов и эритроцитов
- делает эритроциты более эластичными, что обеспечивает их лучшее прохождение по капиллярам

# Вазодилататоры

- снижают сопротивление церебральных сосудов
- способствуют лучшей оксигенации ткани головного и спинного мозга, нормализации метаболических процессов в ишемизированной и перинфарктной зонах
- применяют и при острой, и при хронической формах нарушения мозгового кровообращения
- При остром геморрагическом церебральном инсульте вводятся парентерально только после стихания острых явлений (обычно через 5-7 дней).
- **в больших дозах могут снизить системное АД и ухудшить мозговой кровоток**

**Нейропротективная  
терапия**

```
graph TD; A[Нейропротективная терапия] --> B[Первичная нейропротекция]; B --> C[Вторичная церебропротекция];
```

**Первичная  
нейропротекция**

**Вторичная  
церебропротекция**

# нейропротективная терапия

## ● Первичная нейропротекция

- начинается с первых минут ишемии
- продолжается на протяжении первых 3 дней инсульта
- особенно активно — в первые 12 часов

# Нейропротективная терапия

- **Вторичная церебропротекция**  
направлена на прерывание отсроченных механизмов гибели нейронов:
  - оксидативного стресса
  - дисбаланса цитокинов
  - иммунных сдвигов
  - трофической дисфункции
  - апоптоза

## Неконкурентные антагонисты NMDA-рецепторов

- Препараты Mg - безопасные и эффективные на сегодняшний день, регулируют кальциевый ток через вольтаж-чувствительные и агонист-зависимые каналы
- Магnezия при остром инсульте безопасна, отсутствуют значимые побочные эффекты, снижает 30-дневную летальность и раннюю летальность
- Важно - появление перорального препарата Mg - ВагнеВ6 (лактат магния+пиридоксина хлоргидрат, улучшает всасывание Mg из ЖКТ и фиксацию его внутри клетки)



# Первичная нейропротекция

- Глицин - естественный активатор тормозных нейротрансмиттерных систем
- Также обладает:
  - общеметаболическим действием
  - связывает низкомолекулярные токсичные продукты (альдегиды, кетоны) в больших количествах образующиеся в процессе ишемии
- Сублингвально в первые дни инсульта - полностью безопасно и позволяет обеспечить противоишемическую защиту мозга у больных с различной локализацией сосудистого поражения и разной тяжестью состояния

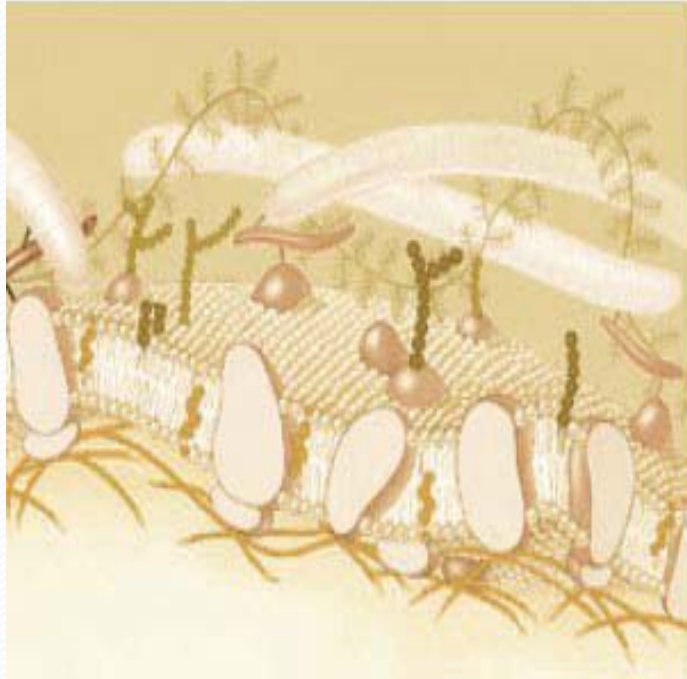
# Глицин

- Применение положительно влияет на клинический исход заболевания
- Снижает показатель 30-дневной летальности,
- Ускоряет регресс:
  - расстройств сознания и других общемозговых симптомов
  - признаков отека мозга
  - очагового дефекта
  - улучшает восстановление нарушенных неврологических функций

# Принцип действия глицина

Обладает:

- Глицин- и ГАМК-ергическим действием
- Альфа1-адреноблокирующим действием
- Антиоксидантным действием
- Антитоксическим действием
- Регулирует деятельность глутаматных (NMDA) рецепторов



- Среди средств первичной церебропротекции наиболее широкое применение в лечении нашли **антагонисты потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа — производные дигидропиридина**

# Блокаторы кальциевых каналов

## Циннаризин, Нимодипин

- оказывают избирательное действие на спазмированные сосуды
- практически не вызывают синдрома «обкрадывания»
- оказывают протективное действие в отношении нейронов мозга, стабилизируют их функциональное состояние
- **Нимодипин** обладает антиоксидантными свойствами

# Нимодипин

- Наиболее изученный препарат этой группы
- Основа фармакологического действия :
  - предотвращает сосудистый спазм после субарахноидального кровоизлияния
  - усиливает фибринолиз
  - тормозит свободнорадикальное окисление
- Снижает явления неврологического и когнитивного дефицита и повышает выживаемость
- И, возможно, снижает смертность больных ишемическим инсультом

- **Однако лечебный эффект нимодипина отмечался только при его назначении в первые 6 часов после развития инсульта**
- **При отсроченном начале терапии наблюдалось достоверное ухудшение прогноза**

# Вторичная нейропротекция

Разработка новых эффективных методов вторичной нейропротекции, направленных на прерывание отсроченных механизмов смерти клеток (отдаленных последствий ишемии):

- избыточного синтеза оксида азота и оксидантного стресса
- иммунных сдвигов
- локального воспаления
- нарушений микроциркуляции и ГЭБ
- трофической дисфункции и апоптоза



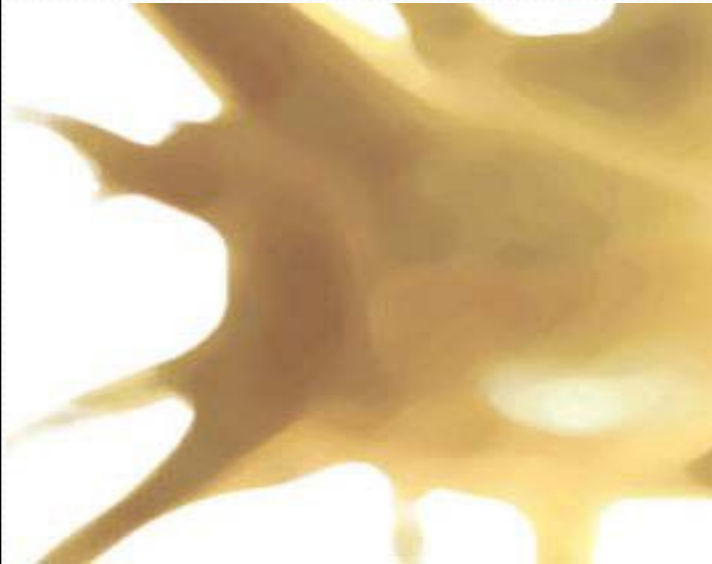
# Основные направления вторичной нейропротекции

- Антиоксидантная терапия (антиоксиданты)
- Торможение местной воспалительной реакции (антагонисты провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии)
- Улучшение трофического обеспечения мозга (нейротрофины)
- Нейроиммуномодуляция (нейропептиды)
- Регуляция рецепторных структур (ганглиозиды)

# Нейрометаболические

## средства

- **«Истинные» ноотропные препараты** (основа - способность улучшать мнестические функции )
- **Ноотропные препараты смешанного действия ("нейропротекторы")** (мнестический эффект + другие, не менее значимые проявления действия)



# Особенности ноотропных средств

- не вызывают:
  - речевое и двигательное возбуждение
  - истощение функциональных возможностей организма
  - развития привыкания и пристрастия
  - беспокойство и расстройство сна (в некоторых случаях)
- малая токсичность
- хорошая сочетаемость с препаратами других групп

# Особенности ноотропных средств

- Практическое отсутствие побочных эффектов и осложнений
- Фармакологическая активность большинства средств этой группы невысока
- Эффекты развиваются постепенно (как правило, после нескольких недель приема)
- Необходимость назначения их в больших дозах и в течение длительного времени

# Ноотропные средства

- **Производные ГАМК и ее аналоги**
  - Пирацетам
  - Аминалон
  - Фенибут
  - Фенотропил
  - Натрия оксибутират
- **Вещества, содержащие витамины**
  - Пиридитол (энцефабол)
  - Пантогам
  - Пикамилон
- **Аминокислотной структуры – глицин**
- **Производные алкалоидов барвинка - кавинтон**

# Классификация веществ с ноотропным действием

## **1. Ноотропные препараты с доминирующим мнестическим эффектом**

**1.1. Пирролидоновые ноотропные препараты (рацетамы), преимущественно метаболического действия (пирацетам, оксирацетам, анирацетам, этирацетам, изоцетам и др.)**

**1.2. Холинэстеразные препараты**

**1.2.1. Усиление синтеза ацетилхолина и его выброса (холин хлорид, фосфотидил-серин, лецитин, ацетил-L-карнитин и др.)**

**1.2.2. Агонисты холинэргических рецепторов (оксотреморин, бетанехол, спиропиперидины и др.)**

**1.2.3. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (физостигмин, такрин, амиридин, галантамин, эртастигмин и др.)**

**1.2.4. Вещества со смешанным механизмом действия (деманол, ацеглутамат, фактор роста нерва, бифемалан и др.)**

**1.3. Нейропептиды и их аналоги (эбиратид, соматостатин, вазопрессин, тиролиберин, субстанция P, ангиотензин II, холецистокинин 8, пептидные аналоги пирацетама и др.).**

**1.4. Вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот (глутаминовая кислота, мемантин, милацемид, глицин, D-циклосерин, нооглютил)**

# Классификация веществ с ноотропным действием

## *2. Ноотропные препараты смешанного действия с широким спектром эффектов («нейропротекторы»)*

2.1. **Активаторы метаболизма мозга** (актовегин, инстенон, ацетил-L-карнитин, фосфатидилсерин, эфиры гомопантотеновой кислоты, ксантиновые производные и др.).

2.2. **Церебральные вазодилататоры** (винпоцетин, оксибрал, ницерголин, винконат и др.).

2.3. **Антагонисты кальция** (нимодипин, циннаризин, флунаризин и др.).

2.4. **Антиоксиданты** (мексидол, эксифон, пиритинол, атеровит, меклофеноксат, токоферол).

2.5. **Вещества, влияющие на систему ГАМК** (гаммалон, пантогам, пикамилон, лигам, никотинамид, фенибут, фенотропил, натрия оксибутират, нейробутал и др.).

2.6. **Вещества из разных групп** (этимизол, оротовая кислота, метилглюкооротат, оксиметацил, беглимин, цереброкраст, женьшень, инстенон, экстракт гингко билоба, лимонник и др.).

# Комбинированные ноотропы

- Ноотропные препараты, зарегистрированные в странах СНГ и Евросоюза -комбинации пирацетама с
  - диазепамом (Диапирам)
  - оротовой кислотой (Ороцетам)
  - циннаризином (Фезам)
  - аминалоном (Олатропил)
  
- Комбинации мелатонина с
  - экстрактом валерианы (Юкамен)
  - аминалоном (Бинотропил)
  - пиридоксином (Апик)



- В клинике ОНМК эти препараты доказали свою эффективность в **восстановительный период заболевания**, значительно улучшая процессы энергетического метаболизма мозга и снижая явления когнитивного дефицита
- Ноотропы можно использовать как у больных с **транзиторными ишемическими атаками**, так и **после перенесенного геморрагического или ишемического инсульта**, однако **эффективность этих ЛС — низкая**

# Нейропротективное действие большинства ГАМКергических средств

- **Выраженное метаболитотропное действие**
- **Позитивное влияние на биоэнергетику нейрона**
- **Снижение продуктов оксидативного стресса**

- Однако эти препараты не оказывают выраженного защитного действия в острый период инсульта (кроме глицина)
- А пирацетам, усиливает нейродеструкцию за счет усиления метаболического ацидоза
- Поэтому в клинике их назначают через 48–72 часа или в более отдаленные сроки с целью восстановления когнитивно-мнестических функций и улучшения нейротрофики

# Рацетамы

- **Пирацетам и его лекарственные формы** – входят в рекомендованные схемы терапии ОНМК, ЧМТ, цереброваскулярных нарушений, патологии ЦНС дегенеративного генеза
- Регулируют многие обменные процессы в нервной ткани, но **усиливают эпиготовность у детей, вызывая лактоацидоз, что приводит к отеку – набуханию головного мозга**
- Особенно это характерно при приеме лекарственных форм, содержащих большие дозы пирацетама

# Средства репаративной терапии

- Вторичные нейропротекторы, обладающие трофическими и модуляторными свойствами (нейропептиды), оказывают и регенераторно-репаративное действие, способствуя восстановлению нарушенных функций
- Наряду с ними к средствам репаративной терапии относятся производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – **ноотропы**, особенно при наличии очагового неврологического дефекта

# Ноотропил (пирацетам)

- Обладает многокомпонентным действием:
  - вазоактивным и антиагрегантным
  - быстрым метаболическим (активация энергетического метаболизма и окислительно-восстановительных процессов)
  - отсроченным метаболическим, повышающим пластичность церебральной ткани за счет увеличения плотности рецепторов к нейротрансмиттерам
- Особенно эффективны при ограниченных корковых очагах ишемии, клинически проявляющихся расстройствами высших психических функций, прежде всего речевых, а также двигательным дефицитом

# Производные барвинка малого

## *Винпоцетин (кавинтон)*

- Избирательно усиливают церебральный кровоток (прежде всего ишемизированной области мозга)
- Их часто называют вазоактивными ноотропными средствами
- Винпоцетин не применяется в острейший и острый периоды мозгового инсульта, особенно геморрагического
- Назначают только со 2-3 недели инсульта

# Нооглютил

- **ноотроп нового поколения**
- **по силе ноотропного действия в несколько раз превосходит пирацетам**
- **но вызывает перевозбуждение, беспокойство, страх, бессонницу, нарушает обмен  $\text{Ca}^{++}$  в нервной ткани**



- Ноотропные средства обращены к разуму, угасающему либо в связи с патологическими процессами, либо в результате стресса, вызванного физическими, химическими, биологическими и социальными факторами
- Ноотропные средства оказывают лечебное действие только при длительном курсовом применении
- Эффективность терапии зависит от возраста пациента: чем он моложе, тем лучше ответ на лечение

# Пути и средства коррекции постгипоксических расстройств метаболизма

Для коррекции постгипоксических расстройств метаболизма необходимо  
одномоментное воздействие

на эндотелий

Активация доставки  $O_2$   
и энергосубстратов за  
счет влияния на МК-  
гемореологию,  
антиагрегантную  
активность эндотелия

Трентал,  
зуфиллин, инстенон

Нормализация  
внутриклеточного  $Ca^{2+}$   
гомеостаза  
арахидоновой  
к-ты, ингибирование  
ПЛО, активация  
антиоксидантной  
защиты

Нимотоп,  $MgSO_4$ ,  
мексидол, вит С,  
цитофлавин, вит. Е,  
реамберин

на ткань мозга

Стабилизация  
окислительных  
процессов,  
активация синтеза  
АТФ, введение  
нейромедиаторов

Актовегин,  
глатилин

- С учетом невысокой терапевтической эффективности средств первичной нейропротекции
- Весьма частого отсутствия возможности их применения в пределах «терапевтического окна»
- Наличия у них грубых побочных эффектов, а также специфического действия ноотропов, ростовых факторов
- Важным направлением нейропротекции является **нейропептидная и антиоксидантная терапия**, которую целесообразно использовать в самом раннем периоде ОНМК

# **Антиоксиданты, оказывающие нейропротективное действие**

- 1. «Ловушки» АФК ( $O_2\cdot$ ,  $ONOO^-$ ,  $OH\cdot$ ,  $OCl^-$ ) и свободных радикалов**
- 2. Антиоксидантные ферменты и природные антиоксиданты**
- 3. Ингибиторы образования АФК при нейродеструкции**

# Антиоксидантная терапия

- “Ловушки свободных радикалов и препаратов, разрушающих перекиси (с сульфидными и тиоловыми группами): **унитиол, тиосульфат натрия** и др.
- Вслед за этим показано назначение **токоферолов и каротиноидов**, связывающих катализаторы и инактивирующих кислород.
- проведенных экспериментальных и клинических исследованиях высокую эффективность показали **российские препараты: ЭМОКСИПИН, МЕКСИДОЛ**

- **Арсенал современных средств нейропротекции не удовлетворяет требованиям современной медицины**
- **Современные нейропротекторы:**
  - **не всегда оказывают терапевтическую эффективность в условиях клиники**
  - **имеют ряд побочных эффектов при длительном применении**
  - **невозможно применять в острый период ОНМК из-за отсутствия достоверного лечебного эффекта**

- Среди перспективных средств нейропротекции наравне с магнием, рамацемидом, ноопентом и некоторыми нейроантиоксидантами можно выделить и такие **нейропептиды, как семакс, церебролизин и цереброкурин**, обладающие высокой **нейропротективной, антиоксидантной и ноотропной активностью**
- Родоначальником этой группы является **церебролизин**

# Белковые гидролизаты

*Церебролизин, актовегин, солкосерил*

- Проникают через ГЭБ непосредственно к нервным клеткам
- Повышают эффективность аэробного энергетического метаболизма мозга
- Улучшают внутриклеточный транспорт глюкозы и синтез белка
- Защищают нейроны от повреждающего действия лактоацидоза
- Модулируют активность эндогенных факторов роста, взаимодействие с системами нейропептидов и нейромедиаторов



# Белковые гидролизаты

- Предотвращают образование свободных радикалов и снижают концентрацию продуктов перекисного окисления липидов
- Оказывают положительное влияние на гомеостаз микроэлементов (Mg, K), обладающих антиоксидантными свойствами
- Повышают переживаемость и предотвращают гибель нейронов в условиях гипоксии и ишемии
- Стимулируют ангиогенез
- Способствуют реваскуляризации ишемизированных тканей

# Белковые гидролизаты

- Снижают повреждающее нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата)
- Оказывают положительное влияние при нарушениях познавательных функций
- Улучшают концентрацию внимания, процессы запоминания и воспроизведения информации, связанные с кратковременной памятью
- Активизируют процесс умственной деятельности
- Улучшают настроение

# Нежелательные эффекты

- Аллергические реакции
- Парентерально вводить с особой осторожностью - возможность развития **анафилактической реакции и нарушения электролитного баланса**
- Внутримышечно можно вводить взрослому пациенту не более 5 мл препаратов (их растворы обладают гипертоническими свойствами)

# Семакс (АКТГ 4–10)

- Российский нейропротективный и ноотропный препарат неистощающего типа из группы нейропептидов
- Синтетический аналог фрагмента АКТГ(4–10) – гептапептид, лишенный гормональной активности
- Эндогенный регулятор функций ЦНС и обладает: нейромодуляторной и нейротрофической активностью, ярко выраженным ноотропным эффектом
- Усиливает экспрессию гена ацетилхолинэстеразы

# Семакс (АКТГ 4–10)

- В условиях модельной патологии:
  - снижает летальность и развитие неврологического дефицита
  - снижает активность NO-синтазы и накопление в мозге продуктов окислительной модификации белка
  - усиливает экспрессию гена супероксиддисмутазы

# Антиоксиданты

- Перспективный антиоксидант - селеноорганическое соединение **Эбселен**:
  - подавляет перекисное окисление фосфолипидов и фермента липоксигеназы
  - улучшает функциональный исход инсульта, если назначается в первые сутки заболевания, а при раннем назначении (в первые 6 часов) достоверно уменьшает объем церебрального инфаркта
- В качестве антиоксиданта может быть использован **Карнитина хлорид**
- **$\alpha$ -липоевая кислота (АЛК)** – тиоловое соединение с прямым действием

# Литература

## Основная:

- Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. – 10-е изд., перераб., доп. и испр. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008 - 752 с.
- Маркова И.В., Неженцев М.В. Фармакология. С-Петербург. 2001. - 415 с.

## Дополнительная:

- Машковский М.Д. Лекарственные средства. Издание пятнадцатое. - М.: Новая волна, 2007. т. 1-2. – 1206 с.
- Гудман Г., Гилман Г. Клиническая фармакология. Перевод 10-го издания. М. «Практика». 2006. - 1648 с.
- Аляутдин Р.Н. Фармакология. Учебник. Москва. Изд. Дом «ГЭОТАР-МЕД». 2004.-591 с.
- Клиническая фармакология. /Под ред. В.Г.Кукеса. – ГЭОТАР.: Медицина, 2004. – 517 с.
- Л.В.Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова, И.А.Зупанец, В.Н. Хоменко «Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии» -Издательство «Мегаполис» Харьков 2002.-с.782
- «Протоколы диагностики и лечения заболеваний» (для организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь) – Алматы, 2007. – 599 с.