



БЕЛОЗЕРЦЕВ ЮРИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

Заведующий кафедрой фармакологии Читинской государственной академии, доктор медицинских наук, профессор. Действительный член Российской академии естественных наук, член Президиума Российского научного общества фармакологов. Автор более 180 научных публикаций.

Под его руководством защищено 2 докторские и 11 кандидатских диссертаций.

УДК 615.015: 616.831

Белозерцев Ю.А., Юнцев С.В.

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО И НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЦНС

РЕЗЮМЕ. Приведены результаты исследований, выполненных в рамках программы "Разработка лекарственных средств, оказывающих многофакторное нейропротекторное и ноотропное действие при заболеваниях ЦНС".

Коллектив кафедры фармакологии в течение 5 лет выполняет программу исследований "Разработка лекарственных средств, оказывающих многофакторное нейропротекторное и ноотропное действие при заболеваниях ЦНС". В рамках этой программы проведены фундаментальные исследования, в которых выявлены особенности действия церебропротекторов и ноотропов на ишемические, гипоксические, судорожные и когнитивные нарушения в условиях различной патологии мозга.

Прикладные работы были посвящены сравнительному изучению нейропротекторных и адаптивных свойств: вазодилататоров (антагонисты ионов кальция: магния сульфат, нимодипин, панангин; ингибиторы АПФ: каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, церебральные вазоактивные препараты: кавинтон, имигран, сермион, инстенон); гамкмиметиков и ноотропов (баклофен, ацедипрол, пантогам, мезапам, зопиклон, фенибут, пирацетам, нооглютил, беглимин, пиридитол); антиоксиданты и антигипоксанты (неоселен, изонитрозин, оксибутират натрия); иммунорегуляторы (имунофан, тималин, вилон, эпителон) и тиреоидные гормоны (трийодтиронин, L-тироксин, тиреокомб).

Известно, что основными факторами, определяющими исходы черепно-мозговой травмы и инсульта, считаются вторично возникающие ише-

мия, гипоксия с гиперкапнией, судороги, повышение внутричерепного давления, посттравматическая энцефалопатия. С целью коррекции этих синдромов традиционно применяют барбитураты, кортикоステроиды, бензодиазепины, вазоактивные вещества, нейрометаболики. Однако, указанные препараты обладают, как правило, узко специфическим нейропротекторным действием в отношении одного из многих факторов вторичного повреждения мозга. Вместе с тем, вызываемые ими изменения в нервной ткани могут усиливать дезинтеграцию мозга либо подавлять саногенетические механизмы, ограничивающие вторичные повреждения ЦНС (4, 10).

Вместе с тем, рациональная терапевтическая стратегия не может определяться лекарственным воздействием на одно звено патогенеза вторичных повреждений мозга, а полипрагмазия несет большую опасность для больных (5). Считается, что на фоне значительных метаболических изменений в нервной ткани могут возникнуть осложнения и нежелательные эффекты фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия препаратов. С современных позиций для фармакотерапии последствий ишемического инсульта необходимы средства с многофакторным действием, что может обеспечить эффективное восстановление метаболического и ионного гомеостаза нервной ткани, пластичности нейронов и нервно-психического статуса пациентов.

Среди изученных 32 препаратов выделены гамкмиметики ацедипрол, зопиклон, баклофен, ингибитор АПФ трандолаприл и иммунорегулятор имунофан, которые оказывают выраженный протекторный эффект при ишемическом повреж-

дении мозга в ранний период черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и локального ишемического инсульта (ЛИИ). Препараты увеличивают продолжительность агонального дыхания на 49-119,7% и его частоту на 15-38% при полной ишемии головного мозга. Эффективность препарата сравнения вазодилататора нимодипина, используемого в качестве вазоактивного средства при черепно-мозговой травме, была отчетливо ниже (на 17,8- 22%). Максимальное увеличение продолжительности агонального дыхания (на 119,7%) наблюдалось при курсовом применении ацедипрола в дозе 100 мг\кг/сутки. Ряд препаратов показали умеренную антиишемическую активность в условиях травмы и локального инсульта - вазодилататоры магния сульфат, панангин, нимодипин, кавинтон и нейрометаболики нооглютил, беглимин.

В условиях черепно-мозговой травмы и локального инсульта мозга достоверное увеличение резервного времени отмечается после назначения ацедипрола, (на 41%), зопиклона (на 101%) баклофена (на 65%), трандолаприла (на 34%) и имунофана (на 33%), что сравнимо с эффектом антигипоксического препарата сравнения натрия оксибутират. Ряд ингибиторов АПФ эналаприл и фозиноприл, нейрометаболики изонитрозин и беглимин, также значительно повышают выносливость к гипоксии.

Ингибитор АПФ трандолаприл, иммунорегулятор имунофан и гамкмиметики ацедипрол, зопиклон, баклофен обладают выраженными противосудорожными свойствами в посттравматический и постинсультный период. Измерение устойчивости головного мозга к электросудорогам на фоне действия этих препаратов, выявило уменьшение на 69- 85% продолжительности тонической экстензии. 7 дневное введение ацедипрола, зопиклона, баклофена и имунофана предупреждает развитие судорожной реакции в 58-76% случаев. Эксперименты показали, что противосудорожный эффект баклофена, имунофана и трандолаприла не уступает действию препарата сравнения магния сульфата. Ацедипрол и зопиклон обладают наиболее высокой противосудорожной активностью, а панангин, кавинтон, антагонист ионов кальция магния сульфат и баклофен - умеренное.

Согласно полученным данным в отличие от симптоматических средств с избирательно вазоактивным (нимодипин), антигипоксическим (натрия оксибутират) или противосудорожным действием (магния сульфат) гамкмиметики зопиклон,

ацедипрол и баклофен, иммунорегулятор имунофан, ингибитор АПФ трандолаприл, обладают многофакторным протекторным эффектом. Их позитивное влияние на течение ишемии, гипоксии, гиперкапнии и судорог не уступает или превосходит по силе действия перечисленным выше препаратам сравнения, которые входят в стандарты лечения в остром периоде ЧМТ и ЛИИ. Федеральной службой по интеллектуальной собственности выдано 2 патента на новые нейропротекторы с многофакторными свойствами исполнителям программы "Разработка лекарственных средств, оказывающих многофакторное нейропротекторное и ноотропное действие при заболеваниях ЦНС", монографии и статьи (2, 3, 5, 6, 7, 8, 12, 13).

В серии опытов проведен поиск новых способов уменьшения потребления этанола в постабstinентный период. Известен медикаментозный способ профилактики алкоголизма, который заключается в назначении препаратов для выработки реакции отвращения к алкогольным напиткам. С этой целью используют дисульфирам и препараты с дисульфирамподобным действием (метронидазол, фуразолидон, пирроксан, тинидазол), сенсибилизирующие чувствительность организма к алкоголю и способствующие выработке реакций отвращения к нему. Одновременный прием этих средств и алкоголя вызывает аверсивную реакцию от 30 минут до нескольких часов. Недостатками этого метода активной терапии алкоголизма является быстрое развитие резистентности к действию апоморфина (через 5-10 сеансов) и серьезные побочные эффекты. Кроме того, недостатком активной противоалкогольной терапии на основе апоморфина является небольшая длительность ремиссии (1).

Для повышения эффективности противоалкогольной терапии перед назначением больным раствора апоморфина гидрохлорида в наших исследованиях применялся фуросемид. Его комбинация с апоморфином гидрохлоридом в 2,5 раза ускоряет выработку условной тошнотно-рвотной реакции у больных хроническим алкоголизмом, уменьшает в 2,5 раза количество назначаемого апоморфина гидрохлорида, способного вызвать тяжелые побочные эффекты, и почти в 3 раза чаще воспроизводит условный тошнотно-рвотный рефлекс отвращения к алкоголю через 75-80 суток от момента окончания терапии.

В последние годы предложен способ снижения патологической тяги к алкоголю и нормализации неадекватного поведения больных в по-

стабтинентном периоде, в котором в качестве антиалкогольных препаратов предложено использовать метаболические активаторы (винпоцетин + пирацетам и bemitil + пиразидол). У больных с алкогольной зависимостью эти метаболические активаторы в постабстинентном периоде повышают эмоциональную устойчивость, уменьшают когнитивные расстройства, увеличивают психомоторную активность. Однако, использованные нейрометаболики после 2-х недельного курса терапии снижают патологическое влечение к алкоголю примерно у 38% больных с алкогольной зависимостью (9). Существенные недостатки наиболее часто применяемых методов терапии алкоголизма указывают на необходимость поиска новых способов снижения патологического влечения к алкоголю в постабстинентный период и профилактики алкогольного поведения больных.

Нами изучено ежедневное действие комбинации винпоцетина и изонитрозина в течение 14-20 дней на патологическое влечение к этанолу в постабстинентный период. Известно, что винпоцетин оказывает на мозг метаботропное действие, улучшает церебральное кровообращение. Ускоряет регресс неврологической симптоматики при острых расстройствах мозгового кровообращения и энцефалопатии. Изонитрозин улучшает метаболизм мозга, регулирует нейромедиаторные процессы, подавляет процессы липопероксидации и оказывает антигипоксическое действие (4, 5).

Новая стратегия уменьшения патологической зависимости от алкоголя разработана на основе результатов изучении эффектов комбинации винпоцетина с изонитрозином у животных с алкогольной мотивацией. В постабстинентный период действие комбинации препаратов проявляется подавлением патологической тяги к этанолу, снижением интенсивности абстинентной реакции и угнетением алкогольдobbyающего поведения. Снижение патологического влечения к этанолу сохраняется после отмены комбинации препаратов. В Федеральную службу по интеллектуальной собственности и патентам представлены две заявки на изобретение новых способов терапии патологической тяги к алкоголю в постабстинентный период.

В серии опытов резервное время у животных с травмой головы определено после 12-кратного гипоксического тренинга на фоне введения препаратов. Тестирование на следующий день после окончания тренинга и введения веществ показало, что некоторые препараты повышают

устойчивость травмированных крыс к гипоксии с гиперкапнией. В частности, введение мышам с ЧМТ пираметама, беглимина и изонитрозина перед сеансами гипоксического тренинга проявилось после окончания тренировки повышением устойчивости к гипоксии соответственно на 25,2%, 13,3% и 25,7%. С другой стороны, после прекращения тренинга и введения нооглютила, пантогама и пиридитола показатель резервного времени у животных был ниже или равен контролю (11).

В исследованиях изучена перспективность применения гипоксической тренировки (ГТ) для усиления нейропротекторных свойств лекарственных средств с помощью гипокситренировки (ГТ). Выдвинуто предположение, что изменение функционального состояния мозга гипоксическим тренингом позволит расширить спектр действия ноотропов на ишемические, гипоксические и судорожные явления, одновременно активируя восстановление нервно-психического статуса больных (5, 11). Комбинация гипоксической тренировки с отдельными метаболическими активаторами может быть эффективна при вторичных повреждений мозга в случае черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и локальной ишемии мозга.

Впервые показано, что короткий курс гипоксического тренинга в ранний период после ЧМТ оказывает антиишемический и антигипоксический эффект, а также уменьшает продолжительность судорожной реакции, возникающей при электростимуляции мозга. Как установлено, курсовое введение эталонного ноотропа пираметамина, нооглютила и беглимина животным, перенесшим черепно-мозговую травму, на фоне гипокситренировки продлевает жизнедеятельность мозга при полной ишемии и увеличивает резервное время при гипоксии с гиперкапнией. Кроме того, комбинация гипокситерапии с этими препаратами устраняет нарушения скорости приобретения новых адаптивных реакций и их отсроченного воспроизведения (5)

ЛИТЕРАТУРА

1. Базисная и клиническая фармакология /Под редакцией Б.Г. Катцунг.- Москва: Бином, 1998.- с. 430-441.
2. Белозерцев Ю.А. Сравнительная оценка нейропротекторного эффекта антигипоксантов в условиях черепно-мозговой травмы / Белозерцев Ю.А., Белозерцев Ф.Ю // Психофармакология и биологическая наркология.-2007-т.7.-

- ч.1.-с. 1607-1608
3. Белозерцев Ф.Ю. Изучение нейропротекторных свойств гамкергических препаратов / Белозерцев Ф.Ю., Юнцев С.В., Белозерцев Ю.А // Сибирский медицинский журнал. - 2005, № 8.- С. 30-32
4. Белозерцев Ф.Ю. Значение нейропротекторов в лечении травматической энцефалопатии / Белозерцев Ф.Ю., Белозерцев Ю.А. // Чита: ИИЦ ЧГМА, 2004.- 84 с
4. Белозерцев Ф.Ю. Сравнительная оценка нейропротекторного действия ноотропов и антагонистов кальция /Белозерцев Ф.Ю., Белозерцев Ю.А., Слободенюк Т.Ф., Юнцев С.В. // Экспериментальная и клиническая фармакология.- 2007.т. 70.- №5.- с. 12-14
5. Белозерцев Ф.Ю. Нейропротекторы и черепно-мозговая травма /Белозерцев Ф.Ю., Белозерцев Ю.А., Ширшов Ю.А. // Чита: ИИЦ ЧГМА, 2007.- 104 с.
6. Белозерцев Ф.Ю. Сравнительная оценка нейропротекторного действия ноотропов и антагонистов кальция / Белозерцев Ф.Ю., Белозерцев Ю.А., Слободенюк Т.Ф., Юнцев С.В., Шабельская В.В. // Экспериментальная и клиническая фармакология.- 2007.т. 70.- №5.- с. 12-14
7. Белозерцев Ф.Ю. Лекарственное средство, оказывающее нейропротекторное и ноотропное действие при черепно-мозговой травме / Белозерцев Ф.Ю., Белозерцев Ю.А. // Патент на изобретение № 2309745 от 25.04.2007
8. Белозерцев Ф.Ю. Лекарственное средство, оказывающее нейропротекторное действие / Белозерцев Ф.Ю., Ширшов Ю.А, Белозерцев Ю.А. // Положительное решение о выдаче патента на изобретение от 08.06.2007 по заявке № 2005/132761
9. Востриков В.В. применение метаболических активаторов у больных с зависимостью от алкоголя в постабстинентном периоде /В.В. Востриков, Н.В. Бушкова, П.Д. Шабанов //Сб. Фармакология - практическому здравоохранению. - Санкт-Петербург,2007.-часть1.-с.1646.
10. Качков И.А., Амчеславский В.Г., Филимонов Б.А. Алгоритмы лечения тяжелой черепно-мозговой травмы // Consilium medicum.- 1999. - т. 1.- № 2.- 85-90
11. Слободенюк Т.Ф. Влияние ноотропов и гипоксического тренинга на функциональное состояние мозга при черепно-мозговой травме // Медицина в Кузбассе. - Кемерово,2005.- 3.- 97-100.
12. Юнцев С.В. Нейропротективные свойства иммунокорректоров при ишемическом повреждении мозга / Юнцев С.В. Белозерцев Ю.А // Психофармакология и биологическая наркология.-2007-т.7.- ч.2.-с. 2021-2022
13. Юнцев С.В. Исследование нейропротективного действия антагонистов кальция в условиях локальной ишемии мозга у крыс / Юнцев С.В., Белозерцев Ю.А. //4rd Intern. Conference "Biological bases of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs".- Suzdal,2006.- Р. 84