

УДК 616.562.10-005-073.5

НИКОНОВ В.В., САВИЦКАЯ И.Б.

Харьковская медицинская академия последипломного образования,
кафедра медицины неотложных состояний, медицины катастроф

РОЛЬ АНТАГОНИСТОВ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ (ПК-МЕРЦ) В ЛЕЧЕНИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ МОЗГА (обзор литературы)

Повреждения мозга травматического и нетравматического (сосудистого) происхождения являются одной из наиболее значимых проблем современной медицины. Актуальность обусловлена высокими показателями смертности и инвалидизации, прежде всего среди лиц трудоспособного возраста.

Возникающие после первичного повреждения головного мозга патофизиологические изменения приводят к вторичным (отсроченным) повреждениям. Интенсивная терапия направлена прежде всего на предотвращение и уменьшение вторичного повреждения мозга. Многочисленными исследованиями доказано, что развивающиеся общие клеточные и тканевые реакции головного мозга при травме и инсульте выглядят идентично с точки зрения патогенетических механизмов [2, 3].

В ответ на исходное повреждение мозга развивается нейронально-глиальная деструкция, которая протекает по законам острого воспаления и носит адапционно-приспособительный характер [2]. При этом важную роль играет нейротрансмиттерный дисбаланс [19]. В ответ на повреждение любого происхождения (травматическое или сосудистое) повышается активность глутаматергических нейронов, увеличивается высвобождение глутамата (возбуждающей аминокислоты) и, как следствие, усугубляется повреждающее воздействие на клетку. По мере истощения адаптационных возможностей развивается ацидоз, ионный дисбаланс, возрастает концентрация возбуждающих аминокислот (в том числе глутамата), образуются свободные радикалы. Окислительные радикалы способствуют высвобождению цитокинов, а также высвобождению пресинаптическими нервными окончаниями избыточного количества глутамата, который оказывает цитотоксическое действие (феномен глутаматной эксайтотоксичности). Агрессивные метаболиты кислорода и продукты перекисного

окисления липидов потенцируют нейротоксический эффект глутамата [1, 6]. Таким образом, нейроны и глия становятся объектом воздействия каскада нейродеструктивных процессов, вызывающих нарушение их структурно-функциональной целостности [1, 2]. Ключевую роль в каскаде клеточного повреждения играет внутриклеточное повышение содержания ионов кальция и натрия.

Возбуждающее действие глутамата опосредуется через рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторы). Интенсивное повреждение клеток, обычно наблюдающееся при травме и инсульте, приводит к набуханию нейронов и их лизису (некрозу) вследствие массивной стимуляции NMDA-рецепторов [11]. В повреждении нейронов, обусловленном NMDA-рецепторами, выделяют два компонента: быстрый натрийзависимый компонент, приводящий к немедленному отеку клетки, и медленный кальцийзависимый компонент, обуславливающий отсроченную деструкцию клетки. В условиях низкой интенсивности активации NMDA-рецепторов кальцийзависимый компонент превалирует [4].

Избыточное накопление кальция внутри клетки в ишемизированных нейронах за счет связывания с внутриклеточным рецептором кальмодулином вызывает активацию клеточных ферментов (протеинкиназ, липаз, нуклеаз), обуславливающих образование NO, свободных радикалов, разрушение внутриклеточных белков, фосфолипидов, нуклеиновых кислот. Комбинация этих патобиохимических процессов приводит к гибели нейронов путем как некроза, так и апоптоза (запрограммированная гибель).

Наряду с совершенствованием организационных мероприятий ведения инсульта и травмы на догоспитальном и госпитальном этапах, внедрением тромболитической терапии в рутинную клиническую

ПК-Мерц

практику лечения острого ишемического инсульта в последние десятилетия интенсивно разрабатываются методы метаболической коррекции патобиохимических нарушений, обусловленных ишемией и реперфузией, медикаментозной защиты нейронов и восстановления функции пораженной ткани мозга. Появился опыт использования лечебных мероприятий, направленных на предупреждение распространения деструктивных процессов вследствие активации ишемического каскада и провоспалительных реакций.

Клинико-биохимическими исследованиями [1] убедительно показано, что повышение уровня глутамата при церебральной ишемии носит двухфазный характер: непосредственно после окклюзии сосуда и после реперфузии (через 2–4 часа). В клинических исследованиях показано, что выраженность второго пика повышения уровня глутамата лучше коррелирует с размерами инфаркта и именно во второй период (первые часы и первые сутки инсульта) коррекция глутаматергической системы может быть максимально эффективной. Очевидно, что применение антагонистов глутаматных рецепторов в условиях ишемии и гипоксии позволит целенаправленно предотвратить или уменьшить указанные патобиохимические процессы.

Из антагонистов NMDA-глутаматных рецепторов на сегодняшний день хорошо известны амантадины. В 1967 году препарат изначально был предложен как противовирусное средство (в отношении вирусов гриппа типа А2). В дальнейшем было обнаружено, что он обладает свойством стимуляции выделения дофамина из нейрональных депо, повышает чувствительность рецепторов к дофамину, и даже в условиях дефицита дофамина в базальных ганглиях создаются условия для нормализации происходящих в них нейрофизиологических процессов. Также амантадин является блокаторм NMDA-глутаматных рецепторов. Таким образом, применение препарата обосновано как эффективный подход в терапии экстрапирамидных нарушений при паркинсонизме, в том числе тяжелых форм, дискинезий различного генеза (вызванных приемом леводопы, нейролептиков и т.д.), а также показаны возможности его применения для лечения вторичного паркинсонизма (все случаи паркинсонизма при сосудистой и инфекционной патологии головного мозга, ЧМТ, интоксикации и др.) [8].

Амантадины представлены в виде двух солей — сульфата и гидрохлорида. Из амантадинов гидрохлоридов фармацевтическая промышленность выпускает мидантан, неомидантан, симметред,

амантадин, вирегит; сульфатов — ПК-Мерц. Амантадина сульфат и гидрохлорид достаточно похожи по фармакодинамике, но различаются по фармакокинетике: амантадина сульфат обеспечивает более стабильную концентрацию препарата в плазме и, соответственно, в головном мозге, лучше переносится, вызывает меньше побочных эффектов (отеки, бессонница, галлюцинации, спутанность сознания и др.).

ПК-Мерц является единственным из амантадинов, имеющим инфузионную форму выпуска, что делает его незаменимым для профилактики и лечения осложнений, возникающих на фоне основной противопаркинсонической терапии. Как препарат, обладающий нейротропным механизмом действия, ПК-Мерц эффективен при длительной терапии ОНМК и ЧМТ, а также в периоде реабилитации.

В данном обзоре проведен анализ публикаций, освещающих нейротропные свойства амантадина сульфата (ПК-Мерц) в терапии инсульта и травмы, и содержатся доказательства эффективности его применения. Главная цель анализа — определить, являются ли данные о клинической эффективности препарата достаточными, чтобы выделить его среди других амантадинов и других средств с нейротропными свойствами для лечения инсульта и травмы. Если препарат назначают в ранние сроки возникновения травмы или инсульта, то его применение может предупредить патофизиологические сдвиги и улучшить исход состояния.

Пилотное исследование С.А. Румянцевой и соавторов [9] у 39 больных с тяжелым инсультом (из них у 19 применялся препарат) показало целесообразность включения ПК-Мерца в программу терапии как можно в более ранние сроки от момента возникновения сосудистой катастрофы. Препарат ПК-Мерц применялся в первые 3 часа заболевания в виде инфузионного раствора в дозе 1000 мл (400 мг) в сутки внутривенно капельно в течение 5 суток от момента поступления больного в стационар. Результаты показали, что на фоне применения препарата отмечено снижение уровня тяжести состояния пациентов по шкале SAPS с 14,8 до 6,7 балла в исследуемой группе к 8-м суткам заболевания (в группе сравнения — с 14,9 до 8,9 балла). Динамика неврологического дефицита по шкале NIH была более выраженной у больных, получавших ПК-Мерц, и он убедительно продолжал уменьшаться к 120-м суткам. Положительные тенденции также подтверждены ЭЭГ-мониторингом (у 9 больных непосредственно в момент инфузии ПК-Мерца выросла суммарная мощность амплитуды ЭЭГ на 28 % за счет преимущественной активации дельта- и тета-диапазонов).

ПК-Мерц

В исследовании Кривоноса и соавторов [5] применяли ПК-Мерц инфузионно 500 мл (200 мг) в первый день заболевания (первые 24–48 часов) в течение 3 часов у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. Курс лечения проводился в течение 10 дней. В исследовании приняли участие 33 больных (из них 23 получали ПК-Мерц) с инсультом легкой и средней тяжести. Авторами показана эффективность и безопасность применения препарата (у 2 больных возникло чувство тревоги, у 1 — тошнота, у 1 — снижение АД). На фоне лечения препаратом ПК-Мерц к 10-м суткам заболевания неврологический дефицит по шкале NIH уменьшился на 39,1 % (в контрольной — на 24,4%), через 3 месяца после инсульта регресс был на 58,7 % (соответственно 41,8 % в контрольной группе). При оценке по модифицированной шкале Рэнкина на фоне лечения полное функциональное восстановление достигнуто у 20 % больных, получавших ПК-Мерц, у 50 % больных — через 3 месяца.

Интересные данные получены при использовании ПК-Мерца при вегетативном статусе (апатическом синдроме) и «малом сознании», одном из актуальнейших состояний в нейрореаниматологии.

Согласно теории патологических систем Г.Н. Крыжановского [12], кома — универсальная саногенетическая антипатологическая система, формирующаяся в ответ на различные повреждения мозга. Являясь неустойчивым состоянием, она либо полностью регрессирует до ясного сознания, либо трансформируется в более стабильную патологическую систему вегетативного статуса. Наряду с вегетативным статусом выделяют понятие «малое сознание» — состояние глубокого качественного нарушения сознания с сохранением минимальных поведенческих реакций (движение пальцев, зажмуривание глаз по команде), наличие признаков когнитивно обусловленного поведения [13, 19–21].

В многочисленных исследованиях [14–18] различной степени доказательности обоснована целесообразность применения антагониста глутаматных NMDA-рецепторов для лечения больных с тяжелым повреждением мозга и находящихся в вегетативном статусе или «малом сознании». Представляет большой интерес российское мультицентровое проспективное нерандомизированное неконтролируемое открытое исследование по типу «до — после» по изучению эффективности амантадина сульфата (ПК-Мерц) для восстановления сознания при нейрореанимационной реабилитации у пациентов с тяжелой церебральной недостаточностью [7]. В исследовании принимали участие 5 центров, всего включено 28 пациентов (17 больных с ЧМТ, 5 — с

постгипоксической энцефалопатией, 6 — с ОНМК). ПК-Мерц применялся в первые трое суток по 400 мг внутривенно капельно, затем по 2 таблетки 2 раза в день (таблетки 100 мг, суточная доза 400 мг вводилась через зонд) с 4-х по 10-е сутки, с 11-х по 28-е сутки по 1 таблетке 2 раза в день. На фоне лечения препаратом ПК-Мерц улучшились клиническое состояние, нейрофизиологические показатели и исход заболевания: по шкале комы Глазго наблюдалось достоверное повышение уровня сознания уже к 3-м суткам, на 7-е сутки статистически достоверно появились чередование фаз сна и бодрствования, защитное мигание и наблюдение за движущимися предметами и людьми, на 14-е сутки — выведение руки из неудобного положения, оральная фаза глотания и мимические реакции.

Целесообразность включения препаратов амантидинов в комплексную терапию травматического повреждения мозга объясняется повышением у больных титров антител к изолированному и очищенному фрагменту NMDA-рецепторов, нарастающих через 48 часов и на 4–7-е сутки с момента травмы. Нейротоксический эффект глутамата при этом проявляется через взаимодействие со специфическим нейрорецептором, имеющим белковую структуру, изменением клеточного метаболизма, активацией мембранной проницаемости, перемещением кальция внутрь клетки. Эти изменения свидетельствуют об участии глутаматного комплекса и процесса перекисного окисления липидов в мембраноповреждающих механизмах при травме ЦНС и служат своеобразным тестом при установлении факта травматического воздействия на головной мозг. Применение амантидина в дозе 200 мг в сутки вызывало у больных улучшение памяти, внимания после приема препарата в течение 6–12 недель [8, 10].

J.M. Meuthaler с соавторами [14] представлены результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по изучению эффективности амантидина при тяжелой черепно-мозговой травме. В исследовании приняли участие 35 пациентов с травматическим повреждением мозга вследствие ДТП. Амантидин назначался в дозе 200 мг внутривенно 2 раза в сутки в течение 6 недель. Получены обнадеживающие статистически достоверные результаты в виде существенного улучшения по шкалам функциональной независимости и недееспособности, достоверные различия по шкале комы Глазго. Аналогичные выводы сделаны D. Steube и соавторами [18] в результате открытого проспективного исследования 38 пациентов с травматическим повреждением головного мозга и тяжелыми расстройствами бодрости.

ПК-Мерц

Подтверждены нейропротективные свойства амантадина [22] в открытом рандомизированном сравнительном ретроспективном исследовании у 68 пациентов в коме после тяжелой черепно-мозговой травмы. Показано, что инфузии ПК-Мерца улучшают прогноз при церебральной коме вследствие травмы: в исследуемой группе улучшались показатели по шкале комы Глазго в течение 24 часов после первой дозы с 4,8 до 10,7 балла (в контрольной — с 5,0 до 8,6 балла). Процент больных с восстановленным сознанием достоверно отличался в пользу пациентов, получавших амантадин, — 60,6 против 33,3 % контрольной группы, а также достоверно уменьшилось число летальных исходов у больных, получавших амантадин (6 против 51,5 % случаев в контрольной группе).

Таким образом, клиническая эффективность антагонистов NMDA-глутаматных рецепторов (ПК-Мерц) в терапии повреждений мозга (травматического или сосудистого происхождения) была подтверждена у достаточного количества больных, получавших данный препарат в процессе проведения контролируемых исследований и с использованием контрольных лекарственных средств или плацебо. Клинические результаты применения амантадина были лучше или как минимум не хуже таковых, полученных в контрольных группах, и превосходили результаты, полученные в группах применения плацебо. Наблюдавшееся при этом значительное клиническое улучшение при лечении инсульта и травмы позволяет выделить амантадины, обладающие нейропротективными свойствами, как эффективное средство для коррекции нарушений сознания и бдительности вследствие травматического или сосудистого повреждения мозга. Раннее применение антагонистов глутаматных рецепторов обеспечивает снижение тяжести и уменьшение размеров первичных и вторичных повреждений мозга.

Включение этого препарата в комплекс лечения острой церебральной недостаточности совместно с цитопротекторами, биофлавоноидами и донаторами холина позволит снизить летальность, уменьшить количество осложнений и улучшить прогноз у больных с ЧМТ и ОНМК.

Список литературы

1. Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга. — М., 2003. — 200 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М., 2001. — 327 с.
3. Крылов В.В., Лебедев В.В. Неотложная нейрохирургия. — М., 2000. — 568 с.
4. Педаченко Є.Г., Шлапак І.П., Гук А.П., Пилипенко М.М. Черепно-мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги. — К., 2007. — 312 с.

5. Кривонос О.В., Амосова Н.А., Смоленцева И.Г. Применение антагониста глутаматных NMDA-рецепторов ПК-Мерц в остром периоде инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109, № 4. — С. 72-74.

6. Башкатова В.Г., Раевская К.С. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата // Биохимия. — 1998. — Т. 63, № 7. — С. 1020-1028.

7. Белкин А.А., Щеголев А.В., Кондратьев А.Н. и др. ПК-Мерц при вегетативном статусе и «малом сознании» // Интенсивная терапия. — 2004. — № 1. — С. 15-19.

8. Карабань И.Н. Применение блокатора глутаматных рецепторов амантадина в неврологии // Междунар. невролог. журнал. — 2012. — № 2. — С. 195-201.

9. Румянцева С.А., Боневольская Н.Г. Новые направления в патогенетической терапии инсульта // Атмосфера. Нервные болезни: журнал для практич. врачей. — 2006. — № 4. — С. 29-34.

10. White B.C., Sullivan J.M., DeGracia D.J. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury // J. Neurol. Scien. — 2000. — V. 179. — P. 1-33.

11. Lees K.R. Management of acute stroke // Lancet Neurology. — 2002. — V. 1. — P. 41-50.

12. Крыжановский Г.Н. Патологические интеграции в центральной нервной системе. Мозг. Теоретические и клинические аспекты. — М., 2003. — С. 52-67.

13. Giacino J.T., Ashwal S. et al. The minimally conscious state. Definition and diagnostic criteria // Neurology. — 2002. — V. 58. — P. 349-350.

14. Meythaler J.M., Brunner R.C., Johnson A., Novack T.A. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial // J. Head Trauma Rehabil. — 2002. — V. 17(4). — P. 300-313.

15. Beers S.R. et al. Neurobehavioral effects of amantadine after pediatric traumatic brain injury: a preliminary report // J. Head Trauma Rehabil. — 2005. — V. 20(5). — P. 450-463.

16. Patrick P.D. et al. The use of dopamine enhancing medications with children in low response states following brain injury // Brain Inj. — 2003. — V. 17(6). — P. 497-506.

17. Schneider W.N. et al. Cognitive and behavioural efficacy of amantadine in acute traumatic brain injury: an initial double-blind placebo-controlled study // Brain Inj. — 1999. — V. 13(11). — P. 863-872.

18. Steube D., Gortelmeyer R. The influence of amantadine sulfate on disturbances of arousal after severe traumatic brain injury // Neurology. — 2000. — V. 6(6). — P. 307-312.

19. Whyte J. et al. Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: A multicenter study // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2005. — V. 86(3). — P. 453-462.

20. Di H.B., Yu S.M., Weng X.C., Laureys S., Yu D., Li J.Q., Qin P.M., Zhu Y.H., Zhang S.Z., Chen Y.Z. Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states // Neurology. — 2007. — V. 68(12). — P. 895-899.

21. Sara M., Sacco S., Cipolla F., Onorati P., Scopetta C., Albertini G., Carolei A. An unexpected recovery from permanent vegetative state // Brain Inj. — 2007. — V. 21(1). — P. 101-103.

22. Saniova B., Drobny M. Biochemical and clinical improvement of cytotoxic state by amantadine sulphate // Cellular and Molecular Neurobiology. — 2006. — V. 26. — P. 1475-1482.

Получено 06.07.12 □

ПК-Мерц