

## Оптимальные стратегии нейропротекции на всех этапах неврологического лечения

22 сентября 2022 г. в рамках XXIV конгресса с международным участием «Давиденковские чтения», одного из крупнейших мероприятий в области неврологии, привлечшего широкий круг специалистов из России и зарубежья, состоялся симпозиум «Реновация мозга. Новые возможности нейропротекции при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения», посвященный современным возможностям применения в клинической неврологической практике полипептидов коры головного мозга скота. Сопредседателями симпозиума выступили профессор Афанасьев Василий Владимирович (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия), представивший доклад «Эффективные пептидергические комбинации: что важно знать практикующему неврологу», доцент Пугачева Екатерина Леонидовна (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия) с сообщением «Алгоритмы применения пептидных нейропротекторов в амбулаторной неврологии» и профессор Голдобин Виталий Витальевич (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия), рассказавший о применении нейропептидов в остром и восстановительном периодах церебральных инсультов. В статье представлены эти доклады.

**Э**ффективные пептидергические комбинации: что важно знать практикующему неврологу (В.В. Афанасьев).

Пептиды — специальные молекулы, состоящие из аминокислот, внутренние и внешние регуляторы физиологических процессов в организме. К пептидным соединениям относятся тысячи разнообразных агентов, каждый из которых оказывает важное биологическое действие. В частности, это: соединения, обладающие гормональной активностью (глюкагон, окситоцин, вазопрессин и др.); вещества, регулирующие пищеварительные процессы (гастрин, желудочный ингибирующий пептид и др.); пептиды, регулирующие аппетит (эндорфины, нейропептид-Y, лептин и др.); соединения, обладающие обезболивающим эффектом (опиоидные пептиды); пептиды, которые регулируют артериальное давление и тонус сосудов (ангиотензин II, брадикинин и др.); пептиды, которые обладают противоопухолевыми и противовоспалительными свойствами (луназин); пептиды, регулирующие высшую нервную деятельность, биохимические процессы, связанные с механизмами памяти, обучения, возникновением чувства страха, ярости и др., а также связанные с поддержанием общего гомеостаза организма (дельта-сон индуцирующий пептид) и пр.

Все эти вещества также можно назвать «регуляторными пептидами». Для них характерна определенная кинетика фармакологического действия в виде образования многокомпонентных молекулярных каскадов из функционально активных метаболитов. Этим объясняют длительность эффектов короткоживущих пептидов. Проще говоря, попавший в организм пептид запускает каскад образования сигнальных молекул, сменяющих одна другую, и этот процесс продолжается длительное время, пока от первичного вещества уже ничего не остается. После того как пептид связывается с рецепторами, избыток его разрушается специальными ферментами — аминоклотазами, которые очень активны в любой из сред организма человека. Эта особенность пептидов исключает возможность их передозировки, т. е. препараты пептидной природы обладают очень хорошим профилем безопасности.

В данном сообщении речь пойдет об одной из групп пептидов — нейроцитопротекторах. Из названия группы очевидно их физиологическое предназначение — защита



нейронов и других клеток организма от неблагоприятных факторов, от клеточной гибели (апоптоза). Эту роль играет целый ряд пептидов, в частности полипептиды коры головного мозга скота (ПКГМС), например препарат Ренобрейн® СМ (далее — Ренобрейн®), аналог фрагмента адренокортикотропного гормона (АКТГ<sub>4-10</sub>), синтезированный аналог эндогенного пептида тафтцина, этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина и некоторые другие вещества.

В состав ПКГМС входят наиболее значимые для практической медицины группы пептидов, в частности нейротрофины. К ним относятся: фактор роста нервов, который отвечает за рост и дифференцировку холинергических нейронов; нейротрофический фактор мозга, благодаря которому происходят дифференцировка большинства растущих нейронов — синаптогенез, аксональный рост, ретроградный аксональный транспорт и контроль деполаризующих нейротрансмиттерных систем мозга. Глиальный нейротрофический фактор, в свою очередь, препятствует нейродегенерации катехоламинергических нейронов.

За счет всех этих эффектов при любом повреждении нервной ткани нейротрофины активно потребляются на ее восстановление. Они противодействуют нейродегенерации, обеспечивают регенерацию нейронов, их питание и пластичность, участвуют в образовании новых связей между нейронами как в головном, так и в спинном мозге.

ПКГМС могут применяться в сочетании с препаратами непептидной природы. К оптимальным лекарственным взаимодействиям с препаратами других групп, чаще всего применяемых в неврологии, относятся:

- ♦ ПКГМС с синаптотропными средствами (холин и глиатилин);
- ♦ ПКГМС с аденозинергическими средствами (рибоксин и цитофлавин);
- ♦ ПКГМС с пуринергическими средствами (нейроурдин и цитиколин);
- ♦ ПКГМС с ГАМК-ергическими средствами (мексидол и баклофен).

При применении ПКГМС в сочетании с вышеприведенными веществами достигается синергический эффект. Это делает ПКГМС крайне актуальным для оптимизации терапии, снижения ее длительности и нагрузки на организм веществами непептидной природы. Сами пептиды, напомним, невозможно передозировать. Все вышеизложенное объясняет актуальность ПКГМС для клинической практики. Следует отметить, что все приводимые сведения давно известны, ПКГМС применяются уже десятки лет и пре-

красно проверены на миллионах пациентов. Нет никаких сомнений в их исключительно высокой безопасности и эффективности, в особенности в сочетании с другими лекарственными агентами.

Особенности действия ПКГМС позволяют применять их в самых различных областях клинической медицины, в том числе в токсикологии, для лечения когнитивных нарушений и абстинентных синдромов. Но этими областями применение ПКГМС отнюдь не ограничено, о чем подробно будет сказано ниже. Говоря о препарате Ренобрейн<sup>®</sup>, можно отметить, что это первый полный аналог ПКГМС. Хорошо известно и изучено его ноотропное, нейропротективное, антиоксидантное и тканеспецифическое действие.

Ренобрейн<sup>®</sup> улучшает высшие функции головного мозга, процессы обучения и памяти, концентрацию внимания, устойчивость при различных стрессовых воздействиях, защищает нейроны от поражения различными эндогенными нейротоксическими факторами (глутамат, ионы кальция, свободные радикалы), уменьшает токсические эффекты психотропных веществ, ингибирует перекисное окисление липидов в нейронах, повышает выживаемость нейронов в условиях оксидативного стресса и гипоксии, активизирует метаболизм нейронов центральной и периферической нервной системы, репаративные процессы, способствует улучшению функций коры головного мозга и общего тонуса нервной системы.

Все эти эффекты крайне желаемы и важны в клинике многих заболеваний и позволяют рекомендовать данный препарат при самом широком спектре патологических состояний.

#### Алгоритмы применения пептидных нейропротекторов в амбулаторной неврологии (Е.Л. Пугачева).

На системном уровне полипептиды коры головного мозга скота (ПКГМС) оказывают противогипоксическое (метаболическое), ноотропное (белоксинтезирующее), противосудорожное (трофотропное) действие, а также проявляют антиоксидантные свойства за счет связывания с некоторыми свободными радикалами. Можно выделить их пептидергическое, трофотропное и метаболитотропное действие. ПКГМС образуют котрансмиссии с деполяризующими эргическими системами головного мозга, увеличивают гиперполяризующие влияния на мембраны нейронов, снижают эксайтоцитотоксичность. Трофотропное действие проявляется восстановлением нарушенного баланса между возбуждающими и тормозными структурами ЦНС, за счет взаимодействия с дофамин- и 5НТ-системами головного мозга. Что же касается метаболических влияний, то за счет вовлечения аминокислот (и других компонентов препарата) в биохимические циклы энергообеспечения клеток (углеводного и белкового обмена веществ) появляется возможность сохранять жизнеспособность клеточного метаболизма в условиях гипоксии, ишемии и в других экстремальных ситуациях. Механизмы действия ПКГМС обуславливают их клинические эффекты: нормализацию метаболизма глюкозы, частоты сердечных сокращений, уровня артериального давления, состояния гладкой мускулатуры.



ПКГМС участвуют в переносе информации к поврежденной части мозга от интактных клеток, регулируют активность нейронов, ускоряют и улучшают качество восстановительного процесса, способствуя выработке правильных физиологических стереотипов (движение, речь, глотание и т. д.).

На основании всего вышеизложенного в клинических условиях проводились оценки лечебного и профилактического эффекта ПКГМС при начальных когнитивных расстройствах, аффективных состояниях, полиморфных двигательных нарушениях у больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом. В результате этой работы было выявлено статистически достоверное улучшение когнитивных функций у 92% пациентов, а также тенденция к снижению титра антител NMDA-рецепторам и GluR1-рецепторам, установлена прямая корреляция между улучшением качества жизни, когнитивных функций и снижением титра антител.

Разработаны и применяются оптимальные сочетания препаратов, позволяющих неврологу получать желаемый клинический эффект. Так, для снижения активности NMDA применяется комбинация ПКГМС и глиатилина. Здесь достигается суммация нейротрофогергического действия и благоприятных сигнальных каскадов в нервной ткани. Антиоксидантное действие усиливается при сочетании назначения ПКГМС и тиогаммы, ПКГМС с танаканом, ПКГМС с мексидолом. Это происходит вследствие разнонаправленного антиоксидантного действия, обеспечения гликолиза в нейронах и потенцирования 5НТ-активности. Использование в клинической практике сочетания ПКГМС с рибофлавином позволяет скорректировать энергетический дефицит (снижение выработки АТФ) и за счет антиоксидантного действия снизить вред, наносимый свободными радикалами кислорода. Происходит это вследствие прямого действия сигнальных молекул, повышающих функциональное состояние нейронов и глиальных клеток, и вследствие этого нервной системы в целом, благодаря чему антиоксидантный и прочие эффекты усиливаются.

Основные группы пациентов на амбулаторном приеме, применение у которых сочетаний ПКГМС с различными препаратами будет целесообразно и эффективно, следующие: пациенты пожилого и старческого возраста с когнитивными изменениями, пациенты с астенией и расстройствами внимания, пациенты с хронической ишемией мозга и постгипоксическими состояниями, пациенты с психастенией, а также астенией с диссомнией.

Пациентам пожилого и старческого возраста с легкими когнитивными изменениями целесообразно назначать комбинацию ПКГМС (10 мг) с глиатилином (600 мг) и цитофлавином (2 таблетки утром), пациентам с астенией и расстройствами внимания — ПКГМС (10 мг) и карницетин (6–12 капсул в сутки) с глиатилином 1200 мг/сут.

При хронической ишемии мозга можно применять комбинацию из ПКГМС (20 мг), цитофлавина (2 таблетки 2 р/сут) и глиатилина (600 мг 2 р/сут).

При психастении к ПКГМС (10 мг) можно добавлять комбинацию цитофлавина (2 таблетки 2 р/сут) и милдроната (1 г/сут). Астения с диссомнией может потребовать назначения ПКГМС (10 мг) с тиогаммой (600 мг/сут) и мексидолом (750 мг/сут).

Если говорить об инновациях в неврологической практике, то нужно указать на то, что ПКГМС увеличивают уровень факторов роста и позволяют увеличить время успешной реабилитации после инсульта, кроме того, они потенцируют действие

энергокорректоров. Для сохранения когнитивных функций терапию холинергическими препаратами следует обязательно дополнять ПКГМС. Важно помнить, что ПКГМС также потенцируют и действие антиоксидантов.

Из всего вышеизложенного становятся понятными действие препарата Ренобрейн® и его роль в клинической практике.

*Показаниями к применению препарата Ренобрейн® (в составе комплексной терапии) являются:*

- ◆ нарушения мозгового кровообращения;
- ◆ черепно-мозговая травма и ее последствия;
- ◆ энцефалопатии различного генеза;
- ◆ когнитивные нарушения;
- ◆ нейровоспаление (энцефалиты и энцефаломиелиты);
- ◆ эпилепсия;
- ◆ астенические состояния (надсегментарные вегетативные расстройства).

*У детей дополнительно список показаний (в составе комплексной терапии) включает в себя также:*

- ◆ сниженную способность к обучению;
- ◆ задержку психомоторного и речевого развития;
- ◆ различные формы детского церебрального паралича.

*Общая схема применения у взрослых и детей с массой тела более 20 кг: 10 мг препарата Ренобрейн® 1 р/сут в течение 10 дней внутримышечно. Повторный курс — через 3–6 месяцев при необходимости.*

**Применение нейропептидов в остром и восстановительном периодах церебральных инсультов (В.В. Голдобин).** Церебральный инсульт — актуальная медицинская и социальная проблема. Он занимает 2-е место среди причин смертности по данным на 2019 г., 3-е место среди причин комбинированного показателя смертности и инвалидизации. С 1990 по 2019 г. абсолютное число случаев церебрального инсульта увеличилось на 70%. Заболеваемость и распространенность острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) выше в странах со средним и низким материальным достатком населения. Следует также отметить возросшее влияние повышенного индекса массы тела и абдоминального ожирения на развитие инсульта.



Острый период инсульта — мозговой катастрофы — сопровождается широким спектром патологических состояний и нарушений, включающих ионный дисбаланс, оксидативный стресс, острую эксайтоцитотоксичность, нейровоспаление и гибель нейронов (апоптоз). И именно в остром периоде ОНМК наиболее эффективно врачебное воздействие.

Целью этих вмешательств является восстановление функционирования нервной ткани. Анатомически это область вокруг очага ишемии, зеркальная зона в противоположном полушарии (зона диашиза) и отдаленные участки, функционально связанные с очагом повреждения. В остром периоде вначале проводится по показаниям реперфузионная терапия, эффективная только в период терапевтического окна, вслед за этим выполняется комплекс мер интенсивного лечения, которое включает в себя, разумеется, медикаментозную поддержку.

В дальнейшем, в раннем и позднем восстановительном периоде, помимо сугубо неврологической симптоматики, серьезное влияние на состояние начинают оказывать астенизация, апатия и депрессия, развивающиеся у большинства пациентов. С целью оказания оптимизированной помощи на всех этапах лечения применяются нейротропные, антиоксиданты и антигипоксанты, нейротрансмиттеры; все они имеют зарегистрированные показания для большого числа заболеваний и, что очень важно, требуют грамотного, обоснованного подбора — персонифицированного подхода.

В этих условиях важную роль играют полипептиды коры головного мозга скота (ПКГМС). Наиболее активны пептиды, состоящие из 2–10 аминокислотных остатков. Они способны проникать через гематоэнцефалический барьер, клинически реализуют полимодальное действие, обладают высоким профилем безопасности. В качестве противопоказаний к применению можно упомянуть индивидуальную непереносимость препарата. Особенностью пептидов являются невозможность их передозировки и отсутствие нежелательных межлекарственных взаимодействий. Все перечисленное делает ПКГМС очень важной составляющей комплексного лечения ОНМК на всех его этапах.

Имеются полноценные экспериментальные данные по влиянию ПКГМС на выживаемость и ряд лабораторных показателей у лабораторных животных. В частности, на модели ишемического инсульта применение ПКГМС увеличивало выживаемость на 35–40%, было показано антигипоксическое действие за счет нормализации кровоснабжения. Оптимальная дозировка для достижения положительного эффекта у лабораторных животных составила 1 мл/кг веса. Также очень интересны данные о многоплановом влиянии ПКГМС на очаг экспериментальной ишемии: повышалась выживаемость нейронов коры, улучшались процессы восстановления функциональных связей между областями мозга, регенерация поврежденных волокон и активизировались процессы нейропластичности.

В клинических условиях применение ПКГМС в остром периоде полушарного инсульта с оценкой состояния — по общепринятым шкалам инсульта (NIHSS, шкала Рэнкина, индекс Бартел), проводимой исходно, на 3, 7, 11 и 28-е сутки, по данным МРТ головного мозга в динамике на 1, 3 и 28-е сутки, по результатам электроэнцефалографии на 1, 3, 7, 11, 28-е сутки — показало, что у получавших пептиды пациентов имели место более выраженная клиническая динамика, уменьшение прироста объема очага по данным МРТ и формирование глиозного рубца без ки-

стозного компонента. Со стороны функционального восстановления также следует отметить достоверные и убедительные результаты (см. рисунок).

Терапия неврологических заболеваний должна быть комплексной и многокомпонентной, состоять из подходов и препаратов, обладающих доказанными клиническими эффектами и способностью к лекарственной синергии. ПКГМС являются оптимальным средством для такого подхода.

Другие исследования эффективности применения ПКГМС в отдаленном периоде лечения пациентов с полушарным инсультом показали большую частоту полного восстановления, более успешную бытовую адаптацию, лучшую сохранность бытовых навыков и когнитивных функций. С точки зрения коррекции когнитивных нарушений у таких пациентов также отмечалось улучшение показателей мнестических функций (объем мгновенной памяти и непосредственной памяти).

У пациентов, получающих ПКГМС, можно ожидать в клинике проявление ноотропного действия с улучшением показателей когнитивных функций (памяти, концентрации и устойчивости внимания), а также нейропротективное и антиоксидантное действие. Тканеспецифическое действие проявляется регуляцией метаболизма нейронов, улучшением репаративных процессов, а антиастеническое — отсутствием психомоторного возбуждения и нарушений сна.

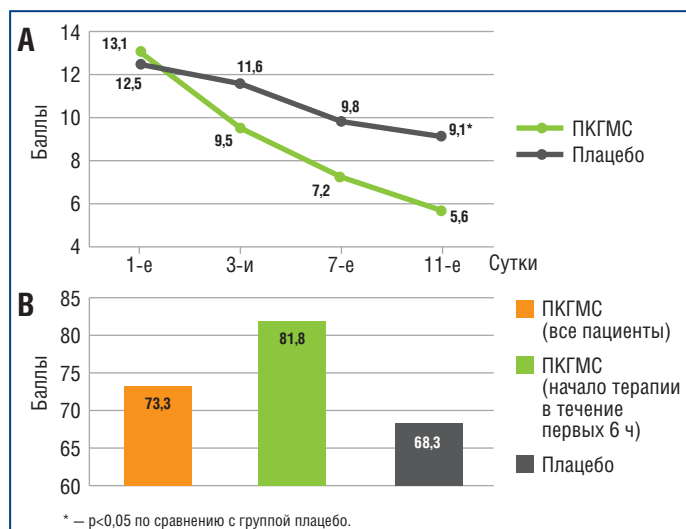
С учетом всех этих особенностей применение препарата Ренобрейн® оправдано и целесообразно на всех этапах лечения церебрального инсульта.

*Ренобрейн® — первый полный аналог полипептидов коры головного мозга скота — представлен в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 10 мг № 10. Один флакон содержит действующее вещество — комплекс пептидных фракций (с молекулярной массой не более 10 000 Да) из коры головного мозга крупного рогатого скота 10 мг, вспомогательное вещество глицин 12 мг.*

*Важно отметить, что препарат (по МНН) входит в клинические рекомендации Минздрава России «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» (2021 г.).*

Согласно этим рекомендациям Ренобрейн® назначается пациентам среднего и пожилого возраста при ишемическом инсульте в каротидном бассейне с тяжестью неврологического дефицита <20 баллов по NIHSS двумя курсами по 20 мг/сут (10 мг + 10 мг) утром и днем с последующим повторным курсом через 10 дней: 10-10-10.

Таким образом, из всего представленного материала становится очевидно, что пептидные препараты, в частности ПКГМС, весьма эффективны в неврологической практике, причем как в амбулаторном, так и в стационарном звеньях. Особенностью пептидных препаратов является невозможность передозировки, что обеспечивает их безопасность. Кроме того, препарат Ренобрейн® применяется при широ-



**Рисунок.** Результаты применения ПКГМС у пациентов с полушарным инсультом (по данным Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А. и др. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;22:32–38).

А — динамика по шкале NIHSS, В — функциональная активность по индексу Бартел на 28-е сутки от начала развития инсульта

ком спектре неврологических показаний, в частности в амбулаторном звене при хроническом нарушении мозгового кровообращения, при энцефалопатии различного генеза, когнитивных нарушениях, эпилепсии, астенических состояниях в составе комплексной терапии. У детей список показаний дополнительно включает сниженную способность к обучению, задержку психомоторного и речевого развития, а также различные формы детского церебрального паралича. При оказании стационарной помощи препарат эффективен в составе комплексной терапии острых нарушений мозгового кровообращения, при черепно-мозговой травме, невровоспалении. Несомненным плюсом является то, что Ренобрейн® повышает доступность терапии для российских пациентов в области неврологии. ▲

#### Рекомендуемая литература

- Lau J.L., Dunn M.K. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorg Med Chem.* 2018;26(10):2700–2707. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.06.052.
- Войтенков В.Б., Михалева И.И. Дельта-сон индуцирующий пептид: прошлое, настоящее, будущее. Екатеринбург: ВУМАН; 2019.
- Силина Е.В., Афанасьев В.В., Зимин И.А. Нейропротекторы и ноотропные препараты в лечении цереброваскулярных заболеваний. М.; 2018.
- Erak M., Bellmann-Sickert K., Els-Heindl S., Beck-Sickinger A.G. Peptide chemistry toolbox — Transforming natural peptides into peptide therapeutics. *Bioorg Med Chem.* 2018;26(10):2759–2765. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.01.012.
- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- Guzik A., Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):15–39. DOI: 10.1212/CON.0000000000000416.
- Ковальчук В.В., Лалаян Т.В., Смолко Д.Г. Функциональное состояние пациентов после инсульта: возможности современных подходов к терапии. Эффективная фармакотерапия. 2013;15:8–12.
- Екушева Е.В., Вендрова М.И., Данилов А.Б., Вейн А.М. Вклад правого и левого полушарий головного мозга в полиморфизм и гетерогенность пирамидного синдрома. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004;104(3):8–12.
- Ekusheva E.V., Danilov A.B., Vein A.M. Hemiparesis syndrome: clinical-pathophysiological analysis. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002;102(11):18.
- Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых, 2021.

# Ренобрейн®

Полипептид для активации  
и защиты нейронов



НОВИНКА 2022

ЖНВЛП

ВХОДИТ В КР МЗ РФ<sup>1</sup>



## ПОВЫШАЕТ

выживаемость нейронов  
и активирует их  
метаболизм<sup>2</sup>



## ЗАЩИЩАЕТ

нейроны от поражения  
различными факторами<sup>2</sup>



## УВЕЛИЧИВАЕТ

доступность  
терапии<sup>3</sup>

**SAMSON  
85 MED**

<sup>1</sup> Входит в клинические рекомендации МЗ РФ «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых», 2021 г.

<sup>2</sup> В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Ренобрейн®СМ

<sup>3</sup> В соответствии с зарегистрированной ценой ЖНВЛП

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.  
ООО «Самсон-Мед», Россия, 196158, г. Санкт-Петербург, Московское шоссе, д. 13, тел. 8-800-1000-554, <https://samsonmed.ru>