

Нимодипин при острых нарушениях мозгового кровообращения: современное состояние проблемы

М.Ю. Максимова

В соответствии с современными представлениями о роли кальциевого каскада в повреждении вещества мозга и контроле состояния тонуса сосудистой стенки показано место одного из ведущих препаратов класса антагонистов кальциевых каналов – нимодипина – в ангионеврологии. Рассмотрены механизмы действия нимодипина, а также результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований, демонстрирующие нейропротекторное и вазодилатирующее действие препарата. Показано, что нимодипин является эффективным лекарственным средством в патогенетической терапии ишемического инсульта и в коррекции вазоспазма при субарахноидальных кровоизлияниях.

Ключевые слова: ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, эксайтотоксичность, блокаторы кальциевых каналов, нимодипин (Нимотоп).

В мировой литературе постоянно подчеркивается недостаточная эффективность любого из существующих методов лечения ишемического инсульта. Это связано со сложностью каскадных биохимических реакций и патофизиологических процессов, происходящих в очень короткий промежуток времени, от момента развития очаговой ишемии до формирования необратимых изменений – инфаркта мозга. Не меньшее значение имеет сложное и также зависящее от времени рассогласование между церебральным кровотоком и метаболизмом, возникающее в участке церебральной ишемии на разных стадиях ее развития. В этих условиях решающее значение приобретают оптимальные сроки начала терапевтического вмешательства и его продолжительность.

Главной целью терапии ишемического инсульта в настоящее время является максимальное ограничение области формирующегося инфаркта мозга для достижения функционального исхода с минимальными неврологическими нарушениями. При этом конкретные задачи состоят в восстановлении церебрального кровотока в области ишемии (реперфузия) и поддержании метаболизма ткани мозга на уровне, обеспечивающем ее жизнеспособность и защиту от структурных изменений (нейропротекция).

Наряду с совершенствованием методов восстановления церебрального кровотока в первые часы развития ишемического инсульта, связанных с созданием эффективных тромболитических препаратов, в последнее время достигнут большой прогресс в понимании сложных патофизиологических механизмов ишемии нервной ткани. Результаты многочисленных экспериментальных исследований, проведенных с использованием различных моделей

как *in vitro*, так и *in vivo*, свидетельствуют о том, что гибель нервной ткани при ишемии мозга происходит в результате сложного каскада патофизиологических процессов, имеющих определенные временные и пространственные характеристики. При этом основные патогенетические механизмы указанного каскада включают эксайтотоксичность, перинфарктную деполяризацию, воспаление и апоптоз [1].

Локальное нарушение кровотока ограничивает или прекращает доставку в соответствующие области мозга необходимых субстратов, в частности кислорода и глюкозы, что приводит к резкому снижению уровня аденозинтрифосфата (АТФ) и других фосфатов-макроэрггов, нарушению энергозависимого ионного транспорта с увеличением экстрацеллюлярной концентрации ионов калия (K^+) и деполяризации нейронов и нейроглии, что, в свою очередь, способствует увеличению высвобождения из нервных клеток возбуждающих аминокислот, прежде всего глутамата. Нарушение энергозависимых процессов обратного поглощения глутамата еще более увеличивает его накопление в экстрацеллюлярном пространстве. Развивающаяся в результате этого избыточная активация глутаматных рецепторов на поверхности клеточных мембран является триггером эксайтотоксических механизмов, имеющих ведущее значение в гибели нервных клеток при ишемии мозга. При этом ключевым компонентом таких механизмов, как установлено в большом количестве экспериментальных исследований, является массивный приток в нейроны ионов кальция (Ca^{2+}) через связанные с глутаматными рецепторами кальциевые каналы. Повышение внутриклеточного уровня Ca^{2+} , выполняющего функции вторичного мессенджера, приводит к структурным изменениям нервных клеток в результате активации различных ферментов. Активация протеолитических ферментов лежит в основе распада как цитоскелетных белков, так и матриксных белков экстра-

Марина Юрьевна Максимова – профессор, гл. науч. сотр. Научного центра неврологии РАМН, Москва.

целлюлярного пространства. Активация фосфолипазы A_2 и циклооксигеназы генерирует свободнорадикальные соединения, в свою очередь продуцирующие перекисное окисление липидов и повреждение клеточных мембран. Процесс окисления арахидоновой кислоты, осуществляемый по циклооксигеназному и липооксигеназному пути, в итоге приводит к накоплению простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов, оказывающих выраженное вазоактивное действие. Так, тромбоксан A_2 и лейкотриены вызывают сужение церебральных сосудов. Наряду с этим свободные кислородные радикалы могут выполнять роль сигнальных молекул, являющихся триггерами отсроченных процессов гибели нервной ткани, включающих воспаление и апоптоз [1].

В связи с изложенным создание Ca^{2+} -стабилизирующих препаратов, которые бы легко проходили через гематоэнцефалический барьер и селективно активировали рецепторы нейротрофических факторов, признается весьма перспективным подходом к лечению ишемического инсульта. Введение блокаторов кальциевых каналов служит способом воздействия на нарушенные процессы метаболизма и кровотока в области ишемии мозга.

Одним из наиболее известных блокаторов кальциевых каналов является Нимотоп (действующее вещество – нимодипин, производное дигидропиридина, “Байер”, Германия). С 1984 г. препарат разрешен для применения с целью профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения (НМК). Препарат избирательно взаимодействует с кальциевыми каналами L-типа и блокирует поступление ионов кальция внутрь клетки. Благодаря тому, что нимодипин снижает внутриклеточное содержание кальция в миоцитах сосудистой стенки, он оказывает вазодилатирующий эффект.

В рамках экспериментальной ангионеврологии изучена возможность воздействия разных блокаторов кальциевых каналов на исходы очаговой или глобальной ишемии мозга, а также их способность уменьшать величину инфаркта, влиять на метаболизм, кровоток и функции мозга. На модели инфаркта мозга, полученной в результате окклюзии средней мозговой артерии у крыс со спонтанной гипертензией в условиях контролируемого исследования, установлено, что антагонисты кальция уменьшают размеры инфаркта в первые 3 сут после окклюзии. Это подтверждено методом магнитно-резонансной томографии, данными последующих гистологических и биохимических исследований [7]. Ставится вопрос о целесообразности использования блокаторов кальциевых каналов с целью уменьшения величины инфаркта мозга в клинических условиях.

В отличие от других блокаторов кальциевых каналов нимодипин обладает наибольшей липофильностью и легко проникает через гематоэнцефалический барьер [4].

Исследована способность нимодипина предотвращать увеличение концентрации свободных жирных кислот и другие метаболические нарушения во время ишемии мозга и влиять на восстановление его функций и метаболизм по-

сле рециркуляции. Оказалось, что нимодипин ускоряет восстановление электроэнцефалографических показателей после рециркуляции. Блокаторы кальциевых каналов не влияют на содержание свободных жирных кислот и снижение концентрации АТФ в период ишемии; после рециркуляции они существенно повышают уровень АТФ. Был сделан вывод о том, что восстановление метаболизма и функций мозга связано с предотвращением постишемической гипоперфузии или с непосредственным действием нимодипина на метаболические процессы во время реперфузии [5].

Таким образом, нимодипин уменьшает величину инфаркта мозга, предотвращает спазм церебральных артерий и тем самым постишемическую гипоперфузию, а также уменьшает метаболические нарушения во время рециркуляции, увеличивает мозговой кровоток. Его введение в высоких дозах приводит к снижению летальности при очаговой ишемии мозга. Нимодипин препятствует развитию цитотоксического изменения корковых нейронов во время реперфузии и обладает нейропротекционными свойствами [8].

Появились клинические работы, свидетельствующие о благоприятном влиянии нимодипина на исходы ишемического инсульта. Отмечено, что нимодипин существенно снижает смертность от инсульта. Это объясняется благоприятным действием на метаболизм нейронов в области, пограничной с областью ишемии мозга, а также на кровоснабжение в полушарии за счет перераспределения крови из областей с гиперперфузией в область ишемии. В результате исследования эффектов нимодипина при лечении больных с ишемическим инсультом выявлено, что смертность больных, леченных нимодипином, была в 3 раза ниже, чем больных, получавших плацебо [4]. Всё это свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения механизмов терапевтического действия блокаторов кальциевых каналов и расширения клинических испытаний их эффективности при ишемическом инсульте.

Показания к применению нимодипина при НМК связаны также с его потенциалом в отношении вазодилатации. Увеличение количества свободного кальция в цитоплазме миоцитов сосудистой стенки повышает активность ряда внутриклеточных ферментов, в том числе АТФазную активность миозина. Тем самым увеличивается интенсивность его взаимодействия с актином, что приводит к повышению тонуса гладкомышечных клеток с развитием спазма церебральных артерий. Сократительная способность сосудистой стенки, ее тонус в основном определяют периферическое сопротивление току крови. Нарушения тонического напряжения сосудистой стенки в виде спазма могут стать причиной нарушений системной и регионарной гемодинамики.

В экспериментах на изолированных сосудах нимодипин ингибирует спазм, индуцированный деполяризацией, серотонином, катехоламинами, гистамином, тромбоксаном и цельной кровью. Снижая церебральное сосудистое

сопротивление, препарат увеличивает суммарный полушарный и регионарный мозговой кровоток [8].

В 25–50% случаев вазоспазм развивается в период с 4-го по 15-й день после субарахноидального кровоизлияния и обусловлен вазоконстрикторной реакцией артерий на разрыв сосуда или раздражающим действием крови, излившейся в подпаутинное пространство. Вазоспазм также приводит к снижению чувствительности церебральных сосудов к CO_2 . Отсроченная ишемия наблюдается приблизительно у 1/3 больных с субарахноидальными кровоизлияниями и в половине случаев приводит к тяжелым неврологическим нарушениям [2].

Риск развития инфаркта мозга после субарахноидального кровоизлияния определяется в большой степени уровнем исходного мозгового кровотока. При низком мозговом кровотоке (менее 30 мл/100 г ткани/мин) прогноз особенно неблагоприятный. Отсроченная ишемия может быть подтверждена с помощью транскраниальной доплерографии или ангиографии. Транскраниальную доплерографию рекомендуется проводить в динамике НМК каждые 24–48 ч. Скорость кровотока, превышающая 120 см/с, как правило, свидетельствует о развитии вазоспазма, при повышении линейной скорости кровотока более 200 см/с определяется инфаркт мозга, обуславливающий нарастающие неврологические нарушения [9]. Быстрое увеличение скорости кровотока на 50 см/с и более в течение 24 ч является предиктором развития вазоспазма [3].

Эффективность применения нимодипина при субарахноидальных кровоизлияниях подтверждена в многочисленных исследованиях. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании оценивали эффективность применения нимодипина в дозе 60 мг каждые 4 ч в течение 21 дня у 554 пациентов (группа плацебо – 276 больных и группа Нимотопа – 278 больных) с субарахноидальным кровоизлиянием. Лечение начинали в первые 96 ч от начала НМК. Период наблюдения составил 3 мес. Среди боль-

ных, получавших нимодипин, инфаркты мозга были выявлены у 22% лиц по сравнению с 33% в группе плацебо [6].

Для профилактики вазоспазмолитическую терапию нимодипином следует начинать не позднее чем через 4 дня после субарахноидального кровоизлияния и продолжать в течение 21 дня.

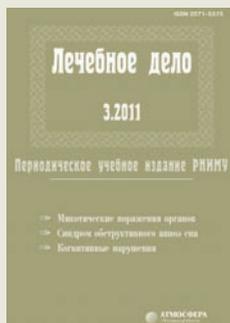
Кокрановский анализ 16 исследований (3361 пациент), в которых сравнивали блокаторы кальциевых каналов и плацебо, показал, что применение блокаторов кальциевых каналов уменьшает риск плохого восстановления функциональной активности. Различий между пероральным и внутривенным применением Нимотопа выявлено не было [2].

Специфическая особенность нимодипина, отличающая его от других блокаторов кальциевых каналов, состоит в том, что его спазмолитическое действие на церебральные сосуды намного сильнее, чем на периферические и коронарные сосуды. Этим и определяется его значительный терапевтический потенциал применительно к ангионеврологии.

Таким образом, блокатор кальциевых каналов нимодипин, оказывающий нейропротекторное и вазодилатирующее действие, является эффективным лекарственным средством в терапии ишемического инсульта и вазоспазма при субарахноидальных кровоизлияниях.

Список литературы

1. Болдырев А.А. // Успехи физиол. наук. 2003. № 3. С. 21.
2. Dorhout Mees S. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. V. 3. CD000277.
3. Ekelund A. et al. // Br. J. Neurosurg. 1996. V. 10. P. 19.
4. Lopez-Arrieta J. // Evidence-Based Dementia Practice. Oxford, 2002. P. 537–540.
5. Mabe H. et al. // Stroke. 1986. V. 17. P. 501.
6. Pickard J.D. et al. // Br. Med. J. 1989. V. 298. P. 636.
7. Sauter A., Rudin M. // Stroke. 1986. V. 17. P. 1228.
8. Scriabine A. Pharmacology Overview: Nimodipine in CNS Indications. Berlin, 1991. S. 1–7.
9. Suarez J.I. et al. // N. Engl. J. Med. 2006. V. 354. P. 387. ●



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб.

Подписной индекс 20832