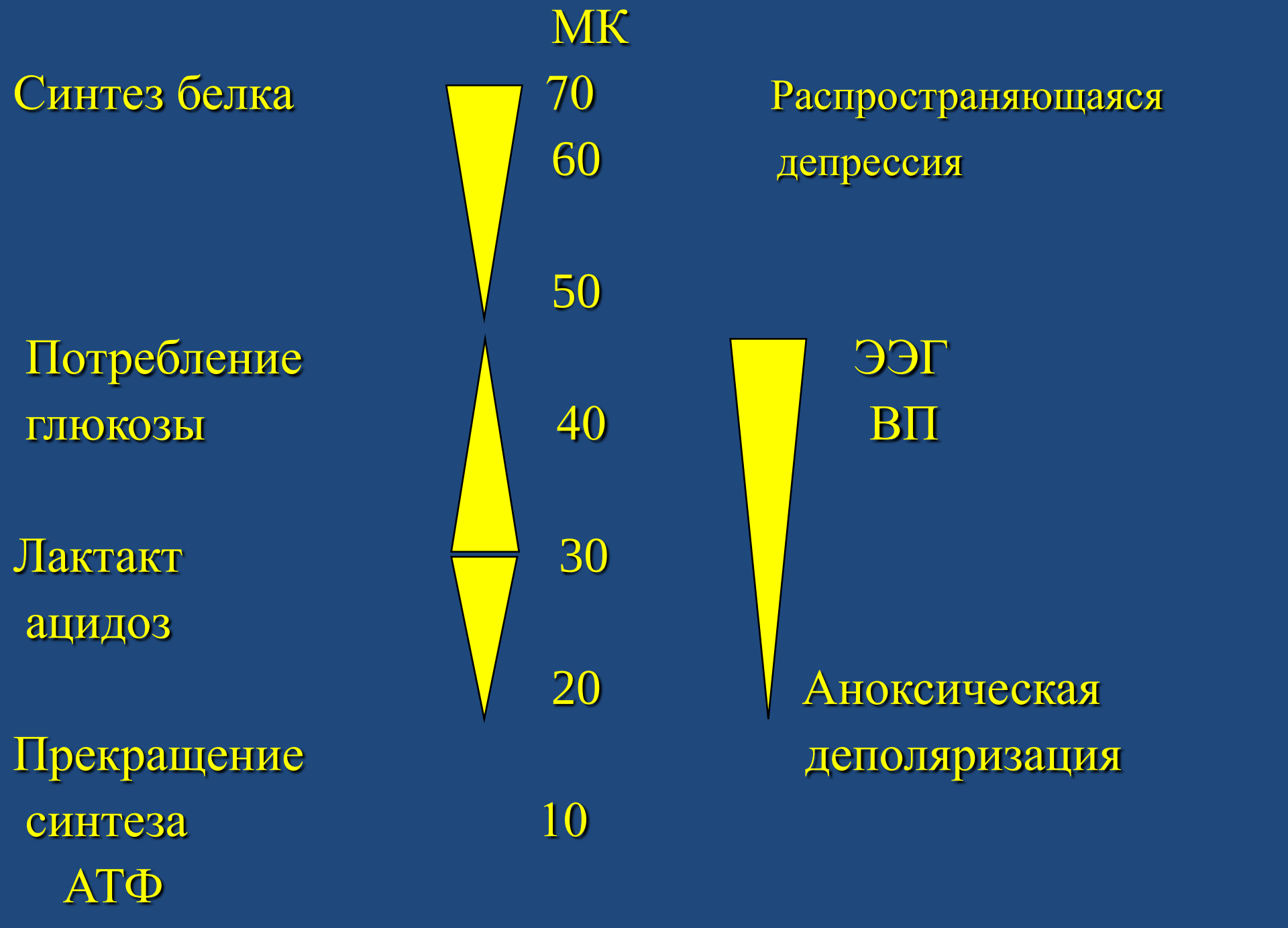
ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИЯ
современное состояние проблемы

Кондратьев А.Н.
Псков
Май 2017г


МК
Синтез белка
70
60
Распространяющаяся депрессия
50
Потребление глюкозы
40
ЭЭГ
ВП
Лактакт ацидоз
30
20
Аноксическая деполяризация
Прекращение синтеза АТФ
10

- эксайтотоксичность
- оксидативный и нитрооксидативный стресс
- периинфарктная деполяризация
- воспаление
- апоптоз (параптоз)

В экспериментальной модели временной промежуток между началом патологического процесса и первым терапевтическим действием четко определены, что почти невозможно в клинике

- В эксперименте используются, главным образом, молодые и здоровые животные.
- В клинической практике лечатся пациенты разных возрастных групп, с разнообразной сопутствующей патологией, с потенциальной и реальной возможностью непредвиденных отрицательных эффектов используемых препаратов.

Методологические проблемы, связанные с разницей в критериях, используемых для оценки эффективности церебропротективных препаратов у животных и людей

- В клинических исследованиях одни и те же препараты оцениваются различно, в зависимости от выбранных критериев тяжести, течения заболевания.
- Обычная для эксперимента практика гистологических исследований ограничена в клинике.

Изучение механизмов адаптации и саногенеза, которые неизбежно, также как и патологические процессы, запускаются ишемическим поражением, показали, что разделение молекулярных изменений на однозначно плохие и хорошие является неоправданным упрощением.

- Практически во всех известных нам исследованиях эффективность церебротекции оценивалась по уровню восстановления сознания.
- Между тем, сознание – только одна из функций мозга, хотя и важнейшая.
- Сознание не зависит напрямую от количества функционирующих нейронов как и от сохранности структур мозга.

- Сознание - результат функциональной организации деятельности нейронов.
- Необходимая организация может отсутствовать при достаточной сохранности массы нейронов и их метаболизма, т.е. с точки зрения обычных критериев церебропротекция в значительном количестве исследований довольно успешна.
- Как на этот процесс влияет функциональная организация деятельности мозга?

«Конечным этапом формирования сигнальной связи является протоплазма клеток. Эволюция изменила лишь «средства доставки» информации, но ее конечная обработка осуществляется во всех случаях на одних и тех же путях и даже, пожалуй, одним и тем же молекулярным способом»

Анохин П.К.

Сигнальные связи и средства доставки информации

- Иерархия в ЦНС
- Нервно-рефлекторные
- Нервно-гуморальные:

  - на системном уровне
  - на органическом уровне
- Гуморальные сигнальные связи

Системный уровень

- кровь
- лимфа

Органно-тканевой

- интестициональная жидкость
- ликвор

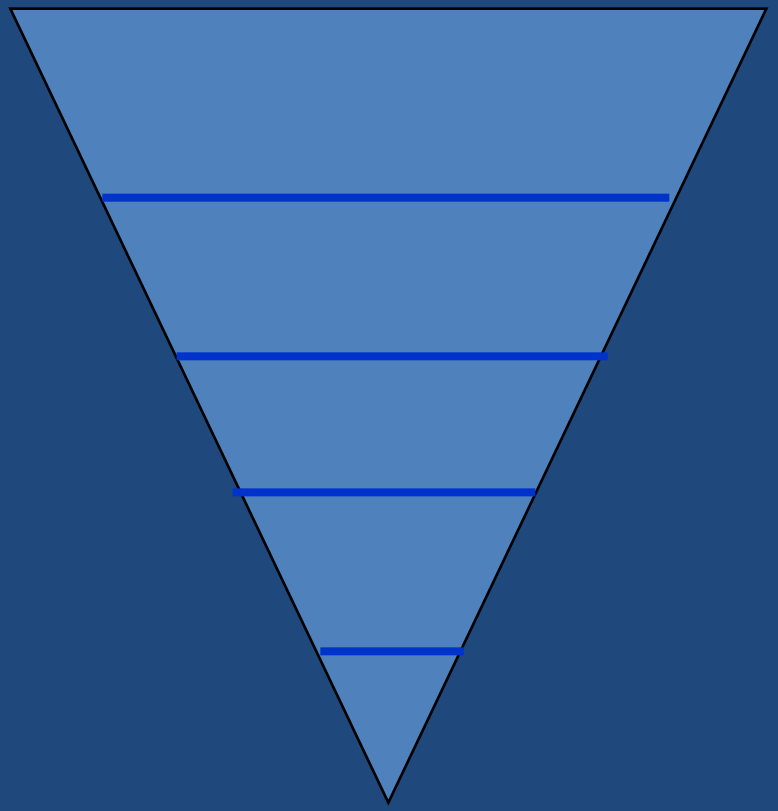
Клеточно-молекулярный уровень обработки информации

- Деполяризация

  - распространяющиеся депрессия (охранительное торможение)
  - Парабиоз
- Клеточные мембраны (феномен регуляции проницаемости)
- Митохондриальный ферментный комплекс

  - биоэнергетическая гипоксия от субстратного уровня до цитохромоксидазы
- Свободно- радикальные процессы
- Перекисное окисление липидов

СОЗНАНИЕ



КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЙ УРОВЕНЬ

«Объём» сигнальных связей

- Реализация саногенетических механизмов затрудняется или не происходит при блокаде NMDA-рецепторов – т.е. мера синаптического сигнала определяет возможность гибели нейронов и реакции защиты.

Гиперстимуляция – эксайтотоксическая дегенерация

Гипостимуляция – апоптотическая нейродегенерация

Ikomomidou C., et al 1989; 1999

- Внутриорганные сигнальные связи и церебропротекция
- Рецепторный уровень воздействия

↑ ↓?

Зависимость результата от сигнальных связей

Введение блокаторов NMDA-рецепторов при гипоксическом воздействии:

- *увеличивает количество выживших нейронов в гиппокампе. Одновременно, в связанных с гиппокампом нервными проводниками задних отделах опоясывающей извилины, происходит гибель значительной массы нейронов по некробиотическому типу.*

Olney JW, et al, 1989.

- *уменьшает количество нейронов погибающих в зоне удара, но увеличивает число нейронов подвергающихся апоптотической дегенерации в участках мозга удаленных от места удара.*

Pohl D. et al 1999.

- В эксперименте на новорожденных крысятах в зоне непосредственного травматического воздействия на головной мозг наблюдается эксайтотоксический вариант гибели нейронов.
- В течение нескольких часов развивается апоптотическая дегенерация в регионах удаленных от места удара. При этом количество погибающих таким образом нейронов значительно больше, чем в месте удара.

Jevtovic-Todorovic, Olney, 2004

- Интактные, электрически активные нейроны предотвращают активацию генов ответственных за иммунологические процессы. Нейроны с нарушенной функцией подвержены апоптозу, воспалительной реакции, некрозу
- Активные нейроны продуцируют нейротрофические факторы (NEF, BDNF,NI3), которые предотвращают продуцирование глиальными клетками молекул участвующих в формировании иммунного ответа

Neuman, 2001, 2004.

Нейроны в периоде онтогенеза подвергаются апоптозу если потеряли свою «мишень», или если прекратилась афферентация

Stefanis L., Bark RE., 1996.

Фармакологическая церебропротекция на молекулярном и клеточном уровнях вне определенного функционального состояния мозга – задача практически не имеющая решения

- Функциональная организация не означает стимулирование функций вслепую.
- Функциональная активность в условиях нарушенной ауторегуляции при ЧМТ является фактором вторичного повреждения и может быть причиной отсроченной гибели нейронов.

Ip et al, 2003.

Следующее условие - препараты, используемые для церебропротекции, должны оказывать преимущественное воздействие на патологически измененные участки мозга

“*Амантадин (ПК-Мерц)* оказывает выраженное нормализующее воздействие именно в патологически измененных участках мозга”

Mathias Bahr, 2004

- **Гармоничная нейропротективная композиция**
- **Фарм. группа: метаболическое средство**

Известные свойства препарата Цитофлавин

- антигипоксический эффект,
- антиоксидантный эффект,
- кардиопротективный эффект,
- метаболотропный эффект,
- нейротропный эффект

(Афанасьев В. В. Румянцева С.А., 2005; Багненко С.Ф.и др., 2006; Надирадзе З.З. и др., 2006; Николаев А.А., 2005)

Цитофлавин

Основные компоненты		
	Ампулы	Таблетки
Янтарная кислота	1000 мг	300 мг
Никотинамид	100 мг	25 мг
Рибофлавин мононуклеотид	20 мг	5 мг
Рибоксин	200 мг	50 мг
Вспомогательные вещества		
N-метилглюкамин (меглюмин)	1650 мг	

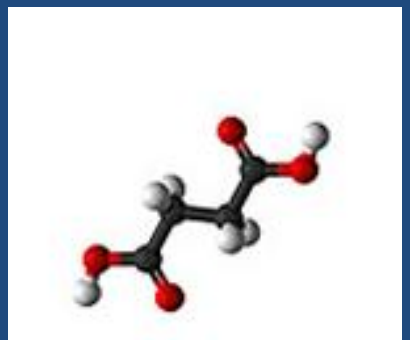
Действие компонентов Цитофлавина

ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА –

ЭНЕРГОКОРРЕКТОР + АНТИГИПОКСАНТ -

ЭНДОГЕННЫЙ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ

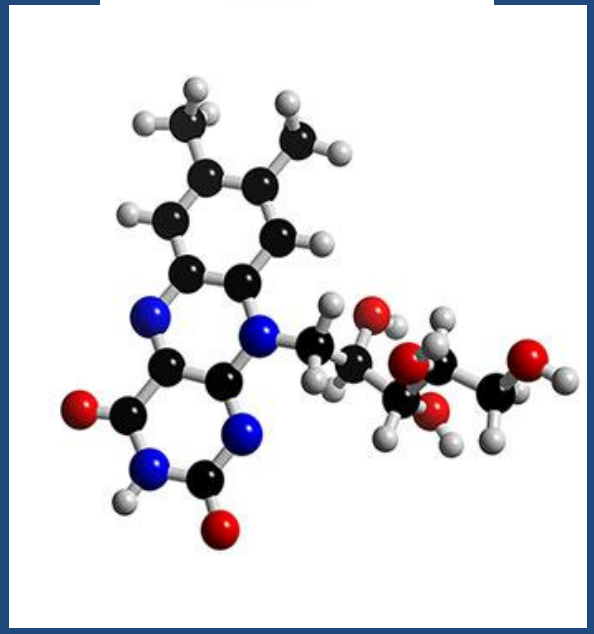
ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИТ



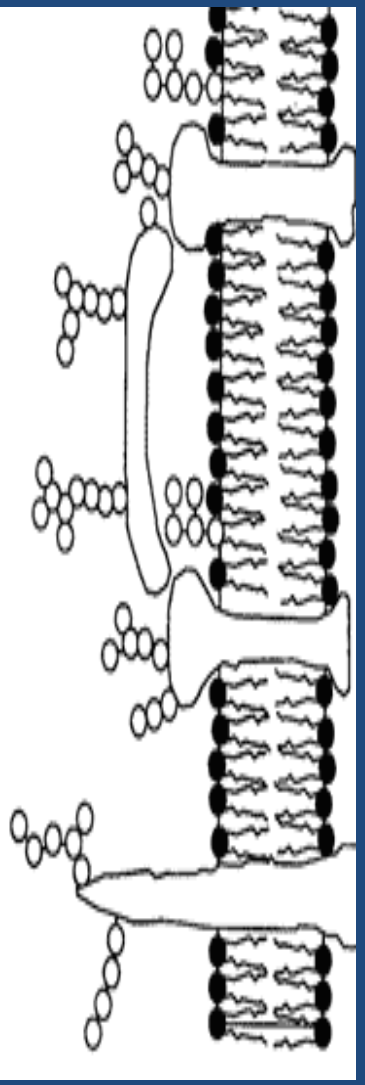
РИБОФЛАВИН – *ЭНЕРГОКОРРЕКТОР -*

ЯВЛЯЕТСЯ ФЛАВИНОВЫМ

КОФЕРМЕНТОМ **ФАД**



ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ…



глюкоза

ГЛИКОЛИЗ

Актовегин, Фенотропил, Танакан

?

Цитиколин

ПВК

МК

ЦИТОФЛАВИН

Холина альфосцерат

Ацетил-коА ± холин = АцХ

ЭМГПС

Мельдоний

ЦТК

Схема применения Цитофлавина®

ПОКАЗАНИЯ	ПЕРИОД ЗАБОЛЕВАНИЯ	СХЕМА ПРИЕМА	ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КУРСА
ОНМК	Острая фаза	10 мл 2 раза в сутки, в/в капельно на 200 мл. 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида	10 дней
	Ранний восстановительный период	10 мл 1 раз в сутки, в/в капельно на 200 мл. 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида	10 дней
Хроническая ишемия мозга	Декомпенсация	10 мл 2 раза в сутки, в/в капельно на 200 мл. 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида	10 дней
	Субкомпенсация	10 мл 1 раз в сутки, в/в капельно на 200 мл. 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида	10 дней
	Поддерживающая терапия	2 таблетки 2 раза в день	25 дней
Гипоксическая энцефалопатия	Декомпенсация	10 мл 2 раза в сутки, в/в капельно на 200 мл. 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида	5 дней
	Субкомпенсация	10 мл 1 раз в сутки, в/в капельно на 200 мл. 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида	5 дней
	Поддерживающая терапия	2 таблетки 2 раза в день	25 дней
Астенический синдром		2 таблетки 2 раза в день	25 дней
Последствия легкой ЧМТ		2 таблетки 2 раза в день	25 дней

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ