

Мультимодальность кверцетина в борьбе с ишемическим повреждением головного мозга

Высокий уровень инвалидизации и смертности, которые сопровождают ишемический инсульт, вынуждают ученых и клиницистов активно заниматься поиском новых стратегий лечения этой мозговой катастрофы.

В прошлые десятилетия научные разработки и терапевтические методики большей степенью касались сосудистых аспектов церебральной ишемии: благодаря внедрению в практику тромболитической терапии, каротидной эндартерэктомии, антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, а также коррекции факторов риска были существенно уменьшены показатели заболеваемости и смертности (S. Graham et al., 2002).

Вместе с тем полученные новаторские данные о патофизиологических механизмах нейрональной смерти открыли новые горизонты, которые дают надежду на получение дополнительных возможностей в вопросе предотвращения индуцированной ишемией гибели структурно-функциональных клеток головного мозга.

В условиях острой ишемии и последующего снижения продукции АТФ в нейронах нарушается транспорт глутамата, который в неконтролируемом количестве накапливается в синаптической щели и перевозбуждает N-метил-D-аспартат-рецепторы. Такая гиперстимуляция вызывает массивный вход в клетку кальция, который, в свою очередь, выступает катализатором продукции реактивных форм кислорода (супероксида), азота (пероксинитрита) и перекиси водорода путем индуцирования Са-зависимых и независимых энзимов — NO-синтазы, циклооксигеназы (ЦОГ), фосфолипазы А2 и кальпаина I.

Кальпаин I принимает участие в конверсии ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу, которая метаболизирует ксантин в его реактивную форму, супероксид.

Фосфолипаза А2, активируемая кальцием, способствует высвобождению арахидоновой кислоты из поврежденной клеточной мембраны. Сама же арахидоновая кислота метаболизируется ЦОГ в простагландин, давая тем самым начало образованию супероксид-аниона. Кроме того, внутриклеточный кальций активирует Са-зависимую изоформу NO-синтазы, способствуя, таким образом, продукции оксида азота. Соединение же NO с супероксидом приводит к образованию высоко реактивных форм пероксинитрита, которые не только усугубляют прямое тканевое повреждение (J. Beckman et al., 1996), но и выступают важным триггером апоптоза (U. Dirnagl, 1999).

В последнее время значительная роль в процессе повреждения и гибели нейрональной ткани отводится воспалению. Стимуляция микроглии и астроцитов приводит к выработке провоспалительных медиаторов, также запускающих апоптоз. Появившиеся в очаге ишемии лейкоциты становятся триггером активации вазоактивных субстанций, таких как свободные радикалы, метаболиты арахидоновой кислоты (цитокины) и NO (S. Shah, 2000). В итоге внутри клетки запускается целая «фабрика» деструктивных механизмов, индуцирующих клеточную смерть, — активированные протеазы разрушают клеточную архитектуру; перекисно окисленные липиды дезинтегрируют мембрану; стимулированная микроглия вырабатывает цитотоксические факторы; нарушается функция митохондрий, конденсируется хроматин (L. Wu, 2012).

Индукцированным процессам запрограммированной смерти нейронов исследователи уделяют особое внимание, поскольку на полное их развертывание иногда требуется достаточно много времени, а это, как известно, — дополнительное окно возможностей

для нейропротекции. И хотя до сих пор ни один препарат с нейропротекторными свойствами не включен Американской ассоциацией инсульта (ASA) в рекомендации по раннему ведению пациентов с острым ишемическим инсультом, возможность их применения — в случае наличия доказательной базы — не исключается даже самой ASA.

Возвращаясь к апоптозу, нужно отметить, что в условиях церебральной ишемии он может проходить по двум путям — «внутреннему» и/или «наружному». Первый связан с высвобождением из поврежденных митохондрий цитохрома С. Вторым является следствием активации на поверхности клетки так называемых рецепторов смерти. Кроме того, нуклеарный апоптоз запускается в ответ на повреждение ДНК, которое, среди прочего, может осуществлять супероксид-анион (B. Broughton, 2009). В целом реактивные формы кислорода (РФК) играют важнейшую роль в процессах тканевого повреждения в условиях церебральной ишемии. Они не только оказывают прямое повреждающее действие на клеточные белки, липиды, ДНК, но и действуют опосредованно, нарушая целлюлярный сигналинг и генную регуляцию. Гиперпродукция РФК, инактивация антиоксидантных энзимов, истощение эндогенных запасов самих антиоксидантов приводят к невозможности организмом самостоятельно осуществлять нейрональную защиту в условиях окислительного повреждения, вызванного ишемией (K. Loh et al., 2006). Важно отметить, что из-за низкой активности каталазы, а также невысоких концентраций супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы головной мозг больше других органов чувствителен к окислительному стрессу. Кроме того, много нейротрансмиттеров, обладая возможностью аутоокисления, генерируют РФК (E. Lau et al., 2005).

Как известно, одним из наиболее мощных антиоксидантных потенциалов обладают природные флавоноиды. Их эффективность, которая, к слову, не ограничивается лишь этим качеством, была неоднократно продемонстрирована в работах, касающихся профилактики цереброваскулярных заболеваний. В то же время, по мнению многих исследователей, ряд нейропротективных эффектов, присущих натуральным полифенолам, могут быть полезными и для предотвращения повреждения нейронов в условиях острой церебральной ишемии. В частности, группа исследователей из словацкого института нормальной и патологической физиологии во главе с M. Kovacsova (2010) в своем теоретическом обзоре представили положительные, применительно к нейрофизиологии, биохимические и молекулярные эффекты натуральных полифенолов. Так,

ученые из Братиславы показали, что биофлавоноиды обладают антиоксидантной активностью, которая проявляется в ингибировании NADPH-оксидазы и последующем уменьшении генерации РФК; способствуют установлению баланса в продукции оксида азота разными изоформами NO-синтазы (ингибируют нейрональную и активируют эндотелиальную формы); уменьшают нейровоспаление, ослабляя высвобождение цитокинов и угнетая провоспалительные факторы транскрипции, а также потенцируют и модулируют сигнальные пути (CREB-белок и митоген-активируемая протеинкиназа), ответственные за когнитивные функции. Кроме того, как свидетельствует M. Campos-España (2009), уменьшая глутамат-индуцированную активацию кальпаина, нормализуя уровни фосфорилированной Akt-киназы и цитозольной Вах, регулируя ядерную транслокацию NF-κB, природные полифенолы могут способствовать существенной редукции запрограммированной смерти нейронов, индуцированной глутаматом. Вместе с тем С. Spagnuolo (2016) добавляет, что адекватная антиоксидантная стратегия может улучшить результаты лечения больных с различными видами деменций и нейродегенеративных заболеваний.

Большинство перечисленных выше качеств полифенолов были подтверждены на животных моделях, в условиях искусственной ишемии. К примеру, A. Ahmad и соавт. (2011) показали, что один из наиболее мощных природных антиоксидантов — кверцетин — может предотвращать ассоциированное со свободными радикалами окислительное повреждение и морфологические изменения нейрональной ткани крыс, которые подвергались транзитной (2 часа) окклюзии средней мозговой артерии с последующей (через 72 часа) реперфузией. Возможную терапевтическую ценность биофлавоноидов в лечении ишемического инсульта подтвердил и A. Annarigna (2013), который в схожей лабораторной модели обнаружил антиоксидантный, противовоспалительный и NO-регулирующий эффекты кверцетина, комбинированного с рутином. Добавим, что в работе J. Lee (2011) кроме вышеуказанных свойств кверцетина был отмечен еще один не менее важный для успешной нейропротекции эффект. Применение этого полифенола в условиях фокального ишемического инсульта у крыс благодаря способности ингибировать металлопротеиназу-9 позволило ослабить разрушение гематоэнцефалического барьера.

На украинском фармацевтическом рынке давно известен препарат кверцетина — Корвитин, который показал свою эффективность у кардиологических пациентов. В то же время научно и лабораторно обоснованные доказательства

полезности кверцетина при острой церебральной ишемии дают основания для его использования и в неврологической практике. К примеру, результаты проведенного в Украине в 2006–2009 годах открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования, в которое были включены 186 пациентов (средний возраст — 52 года) с острым ишемическим инсультом, продемонстрировали, что использование внутривенной формы кверцетина при лечении среднетяжелого и тяжелого ишемического инсульта увеличивает вероятность полного восстановления неврологических функций через три месяца (С. Виничук и соавт., 2010). Полученные исследователями в этом масштабном проекте данные позволили им заключить, что Корвитин — эффективный патогенетический препарат в интенсивной терапии больных с острым ишемическим инсультом, который обеспечивает возможность более быстрого и максимального функционального восстановления, увеличивая возможности полного выздоровления (при сравнении с контрольной группой) к концу острого периода заболевания (78,1 против 61,8%), и достоверно улучшает качество жизни пациентов. Кроме того, было отмечено, что применение Корвитина способствует уменьшению субъективной симптоматики, улучшению эмоционального состояния больных. И, что важно, хорошо переносится пациентами даже при повышении его дозировки. Как говорится в резюмирующей части работы, Корвитин — безопасный препарат и может быть хорошей основой для комбинации с другими лекарственными средствами (гипотензивными, антиаритмическими, антикоагулянтами, противодиабетическими), которые широко используются в интенсивной терапии ишемического инсульта (В. Никонов и соавт., 2010).

По данным профессора С.М. Кузнецовой (2014), курсовой прием Корвитина в восстановительном периоде ишемического инсульта способствует статистически достоверному улучшению краткосрочной и долговременной памяти, повышению альфа-активности и реорганизации ритма электроэнцефалограммы.

Положительные эффекты данного препарата, оказываемые на когнитивную и эмоциональную сферу у пациентов с острым ишемическим инсультом, также отметил и профессор И.С. Зозуля (2013), подчеркнув, что применение Корвитина достоверно повышает уровень социальной адаптации больных. Стоит также отметить и исследование профессора С.М. Виничука (2011), в котором были показаны преимущества использования для лечения острого ишемического инсульта комбинации двух нейропротекторов с различными точками протекции — Корвитина и цитиколина.

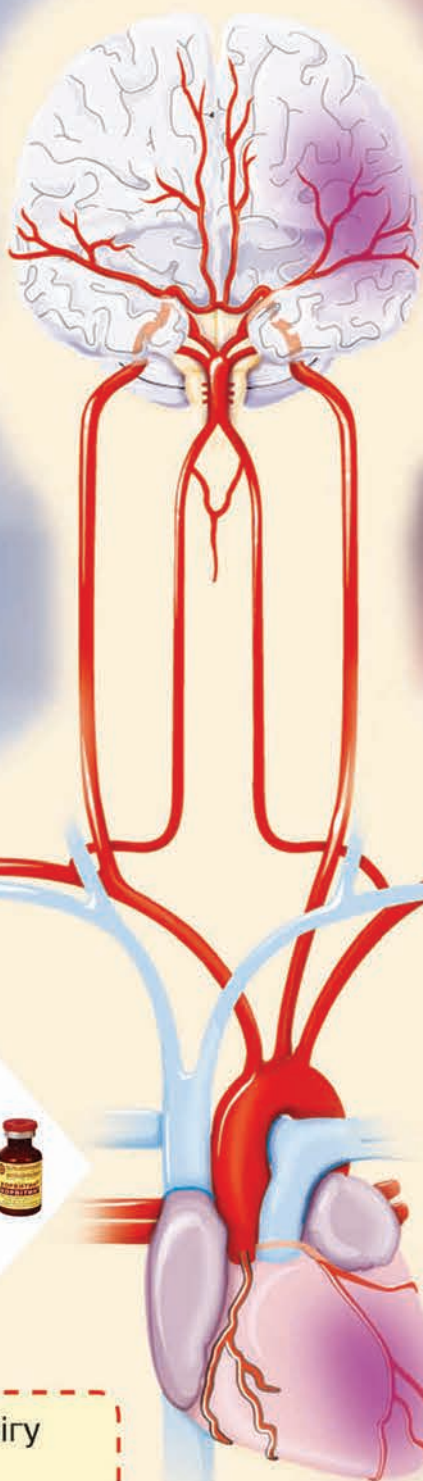
Таким образом, по мнению ряда авторов, благодаря мультимодальному спектру своих терапевтических эффектов, способных предотвращать обусловленное ишемией повреждение головного мозга, у кверцетина имеется достаточный потенциал, чтобы занять свою нишу в схеме лечения мозгового инсульта.

Подготовил **Виталий Мохнач**



КОРВІТИН®

ВОДРОЗЧИННА ФОРМА КВЕРЦЕТИНУ



**НОРМАЛІЗАЦІЯ
ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ
ГЕМОДИНАМІКИ**

**ПОКРАЩЕННЯ СИСТОЛІЧНОЇ
ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА**



**ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ НЕКРОЗУ
МІОКАРДА ТА ПОСИЛЕННЯ
РЕПАРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ**



ПОКАЗАННЯ

- Гостре порушення коронарного кровообігу
- Інфаркт міокарда
- Декомпенсація хронічної серцевої недостатності*
- Ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки
- Реперфузійний синдром при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій



*Розширення показань за результатами клінічних досліджень.
Наказ МОЗ України № 55 від 25.01.2013

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

Склад: 1 флакон містить корвітин, який є комплексом кверцетину — 0,05 г з повідоном (молекулярна маса 7 100 — 11 000) — 0,45 г

Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі.

Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби.
Біофлавоноїди. Код АТС С05С Х10**.

Протипоказання. Індивідуальна чутливість до кверцетину та/або інших компонентів препарату; виражена артеріальна гіпотензія; дитячий вік.

Побічні ефекти. Препарат добре переноситься хворими. При швидкому внутрішньовенному введенні або в комбінації з органічними нітратами можливе виникнення тимчасової помірної артеріальної гіпотензії, ін.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.