www.neuronews.com.ua

Способность ницерголина повышать сывороточную концентрацию субстанции Р у пациентов с ишемическим инсультом

Цереброваскулярная патология и ее последствия являются ведущей причиной смертности и инвалидности населения во всех странах мира. Одно из важнейших направлений в лечении острого инсульта – совершенствование и поиск новых препаратов, обладающих нейропротективным эффектом, с целью достоверного снижения повреждения мозговой ткани в результате ишемии и реперфузии. В статье Yasuhiro Nishiyama et al. «Nicergoline Increases Serum Substance P Levels in Patients with an Ischemic Stroke», опубликованной в журнале *Cerebrovascular disease* (2010; 29: 194-198), приведены результаты исследования, в котором изучалась связь между инсультом в районе базальных ганглиев и концентрацией субстанции Р, а также действие ницерголина на уровень субстанции Р в сыроватке крови.

У пациентов с ишемическим инсультом часто возникают инфекционные осложнения в виде аспирационной пневмонии, которая является основной причиной смертности у этой группы пациентов (Sellars et al., 2007; Nakagawa et al., 1997; Vermeij et al., 2009). Аспирационная пневмония в основном возникает при локализации инсульта в базальном ганглии и последующих расстройствах глотательного рефлекса. По некоторым данным, существует значительная связь между бульбарными расстройствами и снижением уровня субстанции Р, нейромедиатора, выделяемого ядром одиночного пучка ствола мозга, однако механизм этой связи до сих пор до конца не установлен (Arai et al., 2003; Nakagawa et al., 1995; Gerfen et al., 1991). Исследования на животных моделях показали, что синтез субстанции Р регулируется дофаминергической нигростриарной системой (Gerfen et al., 1991). Результаты исследований на людях подтвердили, что дофаминовая регуляция нейротрансмиссии в задней части полосатого тела осуществляется путем выделения субстанции Р (McGinty et al., 2007).

Ранее проведенные исследования у пациентов с инсультом показали, что применение в остром периоде цилостазола, мощного ингибитора фосфодиэстеразы III типа, может снизить долю рецидивов ишемического инсульта (Shinohara et al., 2008) и улучшить глотательный рефлекс (Teramoto et al., 2008), а также снизить частоту аспирационной пневмонии у пациентов с инсультом в анамнезе (Yamaya et al., 2001; Shinohara et al., 2006).

Ницерголин – производное эрголоид мезилата, обладающее способностью активировать процессы метаболизма в головном мозге, улучшать потребление глюкозы и кислорода клетками головного мозга (Felisati et al., 2004). Ницерголин способен увеличивать приток артериальной крови, улучшать работу нейромедиаторов, снижать агрегацию тромбоцитов, улучшать метаболизм, вследствие чего в течение многих лет его широко используют при различных состояниях, таких как деменция, когнитивные нарушения и расстройства сосудистого генеза (Winblad et al., 2008; Fioravanti et al., 2001).

Ницерголин оказывает позитивное воздействие на функционирование головного мозга, поэтому его применение активно изучают у пациентов с ишемическим инсультом, однако клинические данные недостаточны, а механизм его действия до сих пор до конца не известен (Winblad et al., 2008). Ницерголин и другие алкалоиды спорыньи действуют в качестве агонистов дофаминовых рецепторов, повышая таким образом концентрацию субстанции Р, что может быть причиной его клинических эффектов.

Материалы и методы исследования

Авторы провели открытое контролируемое рандомизированное исследование с параллельными группами, в котором принимали участие 50 пациентов с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе. Все пациенты перенесли ишемический инсульт за 1-3 месяца до того, как стали участвовать в исследовании, таким образом заболевание было в хронической стадии. Локализацию инсульта и вовлечение базальных ганглиев определяли с помощью магнитно-резонансной томографии. Только билатеральное поражение считалось поражением базальных ганглиев.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для терапии в течение 4 недель с применением (n = 25) или без (n = 25) ницерголина (по 15 мг трижды в сутки). Схема лечения другими лекарственными средствами оставалась неизменной до начала и в течение всего 4-недельного периода исследования. В исследовании участвовали амбулаторные пациенты в возрасте до 60 лет, способные к самообслуживанию и не требующие посторонней помощи.

Критериями исключения из исследования были: рецидив ишемического инсульта, кардиоэмболический инсульт, терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или леводопой. Исследование было проведено в соответствии с руководством Надлежащей клинической практики (GCP), одобрено этическим комитетом, от всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Образцы крови для определения сывороточного уровня субстанции Р были получены в начале исследования и через 4 недели лечения. Кровь была собрана с 7.00 до 9.00 после того, как пациенты получили 5% солевой раствор в течение 15 мин посредством небулайзера. Конечной точкой исследования было изменение сывороточного уровня субстанции Р в группах пациентов, которые получали терапию с или без ницерголина. Сывороточная концентрация субстанции Р была измерена с помощью стандартизированного радиоиммунологического анализа (Joyce et al., 1993).

Результаты исследования

Группа пациентов, принимающих ницерголин, и контрольная (без ницерголина), были однородными по всем параметрам, кроме сопутствующего диабета и подтипа инсульта. У большинства пациентов в обеих группах отмечалась гипертензия (96% и 80% соответственно) и дислипидемия (56% и 60% соответсвтенно). В большинстве случаев ишемический инсульт был лакунарным (64% и 72%), однако в нескольких случаях инсульт был признан ТИА. Среднее время от начала кардиоваскулярного события (ишемического инусульта) составляло 82,7 дней. Изначально средние уровни субстанции Р не отличались среди групп (группа приема ницерголина 451± 288 нг/1; группа контроля 609 ± 401 нг/1; p = 0,116), хотя наблюдалась тенденция к более высокому уровню субстанции Р в группе контроля. Средний $\log_{10}$ сывороточной концентрации субстанции Р в начале исследования не различался по признаку пола (мужской 2,62 ± 0,32; женский 2,62 ± 0,31; p = 0,938) и возраста (< 75 лет 2,67 ± 0,28; ≥ 75 лет 2,57 ± 0,34; p = 0,443).

Локализацию поражения было определено с помощью магнитно-резонансной томографии. Так, вовлечение билатеральных базальных ганглиев было обнаружено у 26 пациентов (52%), базальные ганглии не были вовлечены или наблюдалось одностороннее поражение у 24 пациентов. Сывороточная концентрация субстанции Р была значительно ниже (p < 0,001) у пациентов с билатеральным поражением базальных ганглиев (2,52 ± 0,30) по сравнению с пациентами без поражения или с односторонним поражением базальных ганглиев (2,87 ± 0,17).

Пациенты, получающие ницерголин, продемонстрировали значительное повышение (p = 0,021) средней концентрации субстанции Р от начала исследования (450 ± 288 нг/1) до 4-й недели (513 ± 348 нг/1), при этом в контрольной группе изменение было незначительным (609 ± 401 нг/1; 626 ± 376 нг/1; p = 0,626).

У 14 пациентов без поражения или с односторонним поражением базальных ганглиев ницерголин привел к значительному повышению (p = 0,030) концентрации субстанции Р. Однако у пациентов с билатеральным поражением базальных ганглиев терапия ницерголином не привела к какому-либо статистически достоверному изменению. О нежелательных явлениях в течение 4 недель исследования сообщали как в группе активного лечения, так и в группе контроля.

Обсуждение

Через 1-3 месяца после инсульта средняя концентрация субстанции Р была значительно ниже у пациентов с билатеральным поражением базальных ганглиев, чем у пациентов без поражения или с односторонним поражением базальных ганглиев. Результаты исследований на животных и людях показали, что дофаминергическая

система базальных ганглиев связана с регуляцией субстанции Р (Gerfen et al., 1991; McGinty et al., 2007). Из-за чего повреждение базальных ганглиев приводит к снижению продукции дофамина и к последующему снижению выработки субстанции Р. Концентрация субстанции Р в сыворотке, как ранее было установлено, связана с долей аспирации (Nakagawa et al., 1995). Следовательно снижение концентрации субстанции Р у пациентов с ишемическим инсультом, при котором в процесс вовлечены базальные ганглии, может привести к повышению риска аспирации и дисфагии, а далее и к аспирационной пневмонии (Vermeij et al., 2009; Arai et al., 2000).

Назначение ницерголина у пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе стало причиной значительного повышения сывороточной концентрации субстанции Р. Ницерголин известен своим активирующим действием на процессы метаболизма в головном мозге, хотя изучение механизма его действия продолжается. По результатам данного исследования, значительное повышение субстанции Р в сыворотке крови может играть роль в механизме действия ницерголина. Частью механизма действия ницерголина в снижении заболеваемости аспирационной пневмонией может быть также увеличение высвобождения субстанции Р (Yamaya et al., 2001; Shinohara et al., 2006). К тому же ингибиторы АПФ способны снижать проявления дисфагии путем повышения уровня субстанции Р (Arai et al., 2008), чего не наблюдается при приеме антагонистов рецепторов ангиотензина II (Arai et al., 2000; Ohrui et al., 2005). Увеличение уровня субстанции Р вследствие терапии ницерголином может действовать подобным образом на профилактику дисфагии.

В настоящем исследовании при приеме ницерголина не было обнаружено значительного изменения концентрации субстанции Р у пациентов с билатеральным поражением базальных ганглиев, при этом у пациентов без поражения или с односторонним поражением базальных ганглиев (с частичным поражением нейронной сети) было отмечено значительное изменение. Это может свидетельствовать о том, что ницерголин способен повышать высвобождение субстанции Р только в случае неполного поражения дофаминергической системы при сохранении какой-то ее части.

Следует добавить, что в исследовании существовали различия между группами по наличию диабета и подтипам ишемического инсульта. По сведениям Iwasaki et al. (2006), при диабете 2 типа наблюдается снижение экспрессии субстанции Р, а о билатеральном поражении базальных ганглиев все чаще говорят как о состоянии, развивающемся в конечной стадии диабетической нефропатии (Li et al., 2008). Поскольку в контрольную группу вошло больше пациентов с диабетом, это могло незначительно повлиять на изменение уровня субстанции Р. Однако пребывание 4 участников с ТИА, которые также вошли в группу контроля, тоже могло отобразиться на менее выраженном улучшении показателей в этой группе. Тем не менее эти данные требуют дальнейших исследований.

Выводы

Таким образом, учитывая результаты этого исследования, можно предположить, что ницерголин может повышать уровень субстанции Р у пациентов с ишемическим инсультом с частичным поражением базальных ганглиев, у которых наблюдается снижение глотательного рефлекса и, как следствие, повышение риска аспирационной пневмонии. Представленные результаты предусматривают проведение дальнейших более масштабных исследований применения ницерголина у пациентов с перенесенным инсультом.

Подготовила ***Мария Ковальчук***