



# РЕЦЕПТОРЫ СЕРОТОНИНА КЛАССА 5HT2 И АССОЦИИРОВАННЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Полагал ли Пауль Эрлих, выдающийся немецкий врач, насколько распространенным и важным для медицины станет придуманное им в 1907 г. понятие «рецептор»? Формулируя идею «волшебной пули» как лечебной панацеи, Эрлих вряд ли думал, что главной мишенью этой «пули» (то есть специфического и эффективного лекарства) станет рецептор. В современной медицине рецептор определяется как специализированная белковая структура, где информационный сигнал превращается в физиологический акт. С точки зрения фармакологии рецептор – объект селективного терапевтического воздействия.

Представление о рецепторе неизменно сопряжено с функцией медиатора или нейротрансмиттера. Одним из таких из таких веществ является серотонин – регулятор большого спектра физиологических процессов. Варибельные процессы, контролируемые при участии серотонина, реализуются за счет взаимосвязи с разными типами серотониновых рецепторов. В этих многофакторных построениях – объяснение многообразных функциональных возможностей серотонина и в то же время – причина, когда из компонента регуляции этот медиатор становится фактором патогенеза.

Серотонин играет большую роль в контроле тонуса кровеносных сосудов. Особенно значимой оказывается регуляция кровотока в мозге. От нее зависит доставка нейронам энергетических продуктов, регуляторных молекул, удаление метаболитов. Ишемия тканей мозга, недостаточное энергетическое обеспечение, атеросклеротические отложения в стенках кровеносных сосудов, нарушение баланса сигнальных медиаторных систем и множество прочих негативных влияний служат причинами формирования неврологических расстройств. В этом списке – острая и хроническая ишемия мозга, деменция альцгеймеровского типа, диабетическая полинейропатия, дисфункция периферических сосудов и др.

О значении серотонина в развитии периферической и церебральной ишемии свидетельствует ключевая роль, которую он играет в стимулировании агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции, увеличении проницаемости сосудов и пролиферации клеток. Особую роль приобретает избирательная гиперчувствительность клеток крови и миоцитов к серотонину, которая провоцируется биохимическими продуктами в начальный период острой ишемии или на различных этапах хронических сосудистых заболеваний.

Однако действие серотонина в клетках любых органов осуществляется при его селективном взаимодействии с определенным рецептором. В различных тканях выявлено 7 типов рецепторов серотонина, которые оказываются «входными воротами» воздействия медиатора на клетку и реализации его эффектов. Фармакологический анализ установил, что описываемое действие серотонина на периферические сосуды и тромбоциты связано с рецепторами второго типа, а именно 5HT<sub>2</sub>.

Исходно серотонин был обнаружен в тромбоцитах, и его роль первоначально ассоциировалась с регуляцией гемостаза и тонуса мелких артериальных сосудов. Однако были выявлены иные источники серотонина, чрезмерная экспрессия которого становится причиной развития многих заболеваний. Эндотелий капилляров способен синтезировать серотонин, активность которого сопрягается с образованием оксида азота; серотонинергические нейроны «опекают» сосудистые сплетения головного мозга; наконец, в условиях ишемии серотонин-содержащие нейроны активно выбрасывают запасы этого вещества. В ишемизированных тканях головного мозга существенно повышается уровень серотонина, гиперэкспрессия которого наряду с инверсией нейротрансмиттерной функции влияет на проницаемость и изменения тонуса сосудов.

Существует множество свидетельств важной роли серотонина в развитии патологических процессов в течение первых часов возникновения ишемии головного или спинного мозга. Из фактора регуляции и поддержания гомеостаза серотонин становится фактором болезни.

В этой связи был поставлен практический вопрос о поиске веществ, специфически блокирующих 5HT<sub>2</sub> рецепторы. Апробация различных соединений, взаимодействующих на уровне рецепторов серотонина, позволила установить различия между подтипами рецепторов и выбрать наиболее рациональные способы их блокады. Наибольшую селек-

тивность при блокаде рецепторов серотонина типа 5HT<sub>2</sub> проявил нафтидрофурил оксалат.

Нафтидрофурил оксалат [тетрагидро-альфа-(1-нафтalenимилметил)-2-фуранпропановой кислоты 2-(диэтиламино) этиловый эфир] (препарат **ДУЗОФАРМ**®, компания ESKO PHARMA) относится к числу эффективных клинических средств, улучшающих периферическое и мозговое кровообращение. Вазодилатирующий эффект препарата **Дузофарм** проявляется только на уровне артериол и является результатом миотропного действия, связанного с блокадой 5HT<sub>2</sub> рецепторов, препятствующего вазоконстрикции, вызываемой серотонином. Кроме этого, **Дузофарм** снижает агрегацию тромбоцитов, препятствуя тем самым тромбообразованию. Финальным результатом является улучшение микроциркуляции, повышение парциального напряжения кислорода в тканях и, как следствие, улучшение энергетического обмена в клетках. Важной особенностью препарата является отсутствие влияния на системное артериальное давление.

В основном перечне возможностей применения препарата **Дузофарм** – восстановительный период нарушений мозгового кровообращения, церебральная недостаточность с мнестическими расстройствами, посттравматическая энцефалопатия, идиопатическое нарушение слуха (болезнь Меньера), заболевания артерий сетчатки. С другой стороны, в этом списке облитерирующие поражения артерий нижних конечностей, синдром перемежающейся хромоты, болезнь Рейно, диабетическая антипатия, длительно незаживающие язвы и пролежни.

Обоснованность применения нафтидрофурила была подтверждена многочисленными исследованиями, проводимыми в европейских лабораториях и клинических центрах. В этих работах, с одной стороны, был выявлен спектр фармакологической активности нафтидрофурила, а с другой, установлены патофизиологические механизмы его действия.

Эффективность нафтидрофурила в лечении сосудистых заболеваний определяется комплекс-

ным влиянием на улучшение микроциркуляции и клеточный метаболизм, которое заключается в улучшении аэробной утилизации глюкозы. Вследствие специфического действия на фермент сукцинатдегидрогеназу, нафтидрофурил позитивно влияет на синтез АТФ и снижает уровень лактата. В опытах *in vitro* на изолированных миоцитах аорты и сосудах, лишенных эндотелиального слоя, было установлено нивелирование вызываемой серотонином вазоконстрикции при аппликации нафтидрофурила. Антikonстрикторный эффект нафтидрофурила был также обнаружен в коллатеральных сосудах *in vivo* в местах чрезмерной экспрессии серотонина при повреждении эндотелиальных клеток.

Нафтидрофурил улучшает метаболизм глюкозы в головном мозге после церебральной ишемии, вызываемой экспериментальной эмболией сосудов мозга. Действие нафтидрофурила приводит к заметному восстановлению уровней глюкозы и гликогена и восстановлению ферментативных реакций энергетического обмена. Исследования, проводимые на моделях транзиторной ишемии переднего мозга, показали, что предварительное введение нафтидрофурила, как селективного блокатора 5HT<sub>2</sub> рецепторов серотонина, предотвращало гибель нейронов гиппокампа. Более того, было доказано, что нафтидрофурил может действовать как непосредственный нейропротективный агент. В опытах на культуре нейронов переднего мозга установлено стимулирующее влияние вещества на потребление дезоксирибозы и увеличенный уровень циклического аденозинмонофосфата – важного регуляторного компонента выживаемости клеток [5].

Современный этап терапевтического применения нафтидрофурила характеризуется солидными многоцентровыми исследованиями в клинике, которые подтвердили его эффективность как при лечении нарушений периферического кровообращения, так и при неврологических расстройствах, связанных с центральной гемодинамикой. Клинические исследования, выполненные в ряде

стран, позволили констатировать, что применение нафтидрофурила приводило к различным формам улучшения неврологического статуса у больных с цереброваскулярными расстройствами. В рандомизированном исследовании, включавшем 847 пациентов с болезнью Альцгеймера, диагностированной сосудистой деменцией, смешанной деменцией и сенильной деменцией, было показано, что пероральное применение нафтидрофурил оксалата приводит к значительному увеличению количества положительных результатов по значениям поведенческих критериев, когнитивных и познавательных тестов [6].

Патофизиологический анализ показал, что у пациентов, страдающих цереброваскулярной болезнью с атеросклеротическими бляшками в бифуркации сонной артерии, применение нафтидрофурила в течение 8 дней в пероральной дозе 400 мг приводило к достоверному улучшению вязкости крови, мембранной эластичности эритроцитов и теста индуцированной агрегации тромбоцитов. Таким образом, селективная блокада рецепторов серотонина класса 5HT<sub>2</sub> способствовала существенному улучшению реологических свойств крови, её текучести и перфузионной насыщенности в тканях различных органов.

У пациентов с умеренным старческим слабоумием нафтидрофурил достоверно улучшал зрительную память (тест Бентона), вербальную память (тест Рея), нумерическую память (тест цифра-диапазон) и концентрацию (тест Заззо) по сравнению с группой плацебо. Нафтидрофурил также улучшал психопатометрические и энцефалографические параметры у больных с мягкой и умеренной старческой деменцией.

С этих позиций есть основания считать, что нафтидрофурил (**Дузофарм**) может рассматриваться как препарат, способствующий *улучшению качества жизни*. В рандомизированных клинических исследованиях, проведенных бельгийскими врачами на более чем 200 пациентах, было установлено существенное улучшение показателей повседневной физической и интеллектуальной активности, снижение тревожности и повышение социального статуса в целом. Нафтидрофурил способствовал улучшению сна, упорядочивая фазы суточного цикла. Проблема улучшения качества жизни характеризуется также положительным действием нафтидрофурила при терапии сосудистой патологии периферических регионов. Улучшение клинического состояния, ассоциированного с симптоматикой перемежающейся хромоты, отражалось на показателях социальных, мнестических и симптоматических оценок качества жизни.

Применение нафтидрофурила при лечении подострого инсульта мозга в дозе 600 мг в течение 60 дней на фоне 100 мг аспирина и 300 мг дипиридамола продемонстрировало признаки клинического улучшения. Позитивные изменения относились к двигательным функциям верхних и нижних конечностей и способности к повседневной активности. В другом исследовании было установлено, что нафтидрофурил улучшал восстановление от инвалидизирующих последствий ишемического инсульта.

Следует констатировать, что нафтидрофурил входит в число клинических препаратов с хорошей доказательной базой, эффективность и безопасность которых подтверждены данными многочисленных клинических исследований. Селективная блокада 5HT<sub>2</sub> рецепторов серотонина имеет многие позитивные следствия, нивелирующие расстройства периферического и центрального кровообращения и ограничивающие развитие заболеваний, связанных с этой симптоматикой. Особой стороной применения нафтидрофурила является его эффективность при лечении церебральной недостаточности, связанной с возрастными и дисциркуляторными нарушениями, симптоматики деменциальной патологии и посттравматической энцефалопатии ишемического генеза. С этой точки зрения **Дузофарм** входит в группу средств, улучшающих показатели качества жизни у возрастной категории пациентов и влияющих на уровень физического и психического здоровья.

**О.А. ГОМАЗКОВ**,  
профессор, докт. мед. наук,  
ФГБУ «НИИ биомедицинской химии  
им. В.Н. Ореховича РАМН», Москва

**ДУЗОФАРМ**  
Нафтидрофурил

Улучшает периферическое и мозговое кровообращение

- ЗАЩИЩАЕТ клетки от атак серотонина
- СНИЖАЕТ повышенную вязкость крови
- ПОВЫШАЕТ устойчивость тканей к гипоксии

30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой  
**60 мг Дузофарм®**  
Нафтидрофурил  
Рег. № ЛСР-002740/10

ESKOPHARMA  
Excellence is in idea

115093, Москва, ул. Павловская, д. 6, 2 этаж, тел.: +7 (495) 980 95 15, e-mail: info@eskopharma.ru, www.eskopharma.ru