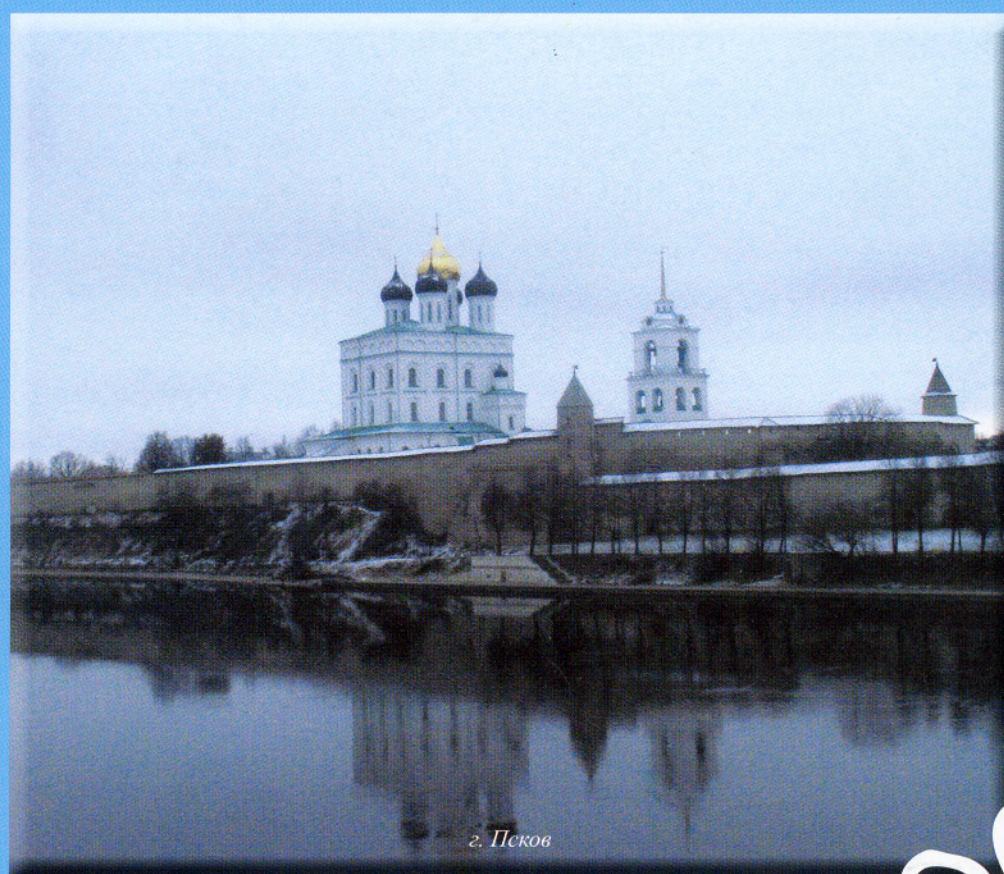


НОВЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ВРАЧЕБНЫЕ ВЕДОМОСТИ



г. Пеков

№ 2009



В. Н. МИНЕЕВ

КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ**КОРТЕКСИН КАК
ОТРАЖЕНИЕ ТЕНДЕНЦИИ
СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ
К МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОМУ
ПОДХОДУ К СОВМЕСТНОМУ
ЛЕЧЕНИЮ***Ubi concordia - ibi victoria (лат.) –
где согласие - там победа*

Создание в свое время концепции сердечно-сосудистого континуума в кардиологии является, на наш взгляд, той моделью, которая позволит разрабатывать междисциплинарный подход и в других областях медицинской науки. Что касается сердечно-сосудистого континуума, то он как концепция, позволяет на единой патогенетической платформе разрабатывать эффективное лечение с участием различных специалистов, прежде всего, специалистов внутренней медицины.

В этом отношении совместная диагностическая и лечебная работа терапевтов, кардиологов и неврологов вполне оправданна и должна сопровождаться успехом.

Еще один концептуальный подход объединяет указанных специалистов – это лечебный подход, направленный на защиту (протекцию) того или иного органа (прежде всего головного мозга) от повреждающего фактора, в частности, от ишемии. Так, активно разрабатываются кардиопротекция, нефропротекция, нейропротекция.

Кардиопротекторы, нефропротекторы, нейропротекторы позволяют сохранить жизнеспособность значительной части ишемизированной ткани органа. При этом интересно, что один и тот же класс лекарств позволяет осуществлять протекцию различных органов (например, ингибиторы АПФ – кардио- и нефропротекцию). Не сомневаемся, что ингибиторы АПФ также могут быть эффективны и для ней-

ропротекции, учитывая единые механизмы формирования патологии.

Вполне естественно, что наиболее эффективными могут являться лекарства с протективным эффектом с множественными механизмами, воздействующими на различные звенья ишемического каскада.

Эта статья задумана с целью еще раз обратить внимание на патологию, которая объединяет терапевтов, кардиологов и неврологов, – это инсульт. Приведем некоторые цифры, которые подчеркивают актуальность этой серьезной медицинской и социальной проблемы. Во-первых, инсульт среди причин смертности в России стоит на 2-м месте после инфаркта миокарда. Во-вторых, ежегодно регистрируется 400–450 тыс. новых случаев (впечатляет сравнение с населением большого города – А.А.Скоромец и соавт., 2008). При этом следует учитывать, что половина населения этого условного города умирает либо в первые дни, либо в течение года. Оставшаяся половина людей, перенесших инсульт, за редким исключением не возвращается к полноценной прежней работе. Именно этот контингент больных является полем деятельности не только и не столько неврологов, сколько терапевтов и кардиологов с учетом частого сочетания у этих больных поражения мозга и сердца как органов-мишеней.

Нельзя не сказать, что при остром церебральном инсульте часто первым врачом, который оказывает помощь, является либо врач скорой помощи (чаще всего терапевт), либо участковый терапевт. Успех лечения – раннее применение эффективных лекарств в первые часы острого нарушения мозгового кровообращения уже на догоспитальном этапе.

В руки Вашего покорного слуги недавно попала интересная и поучительная книга (кстати, прекрасно изданная в издательстве “Наука”) “Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения” (2007 год) под редакцией А.А.Скоромца, М.М.Дьяконова. В предисловии к этой книге академик РАМН, профессор А.А.Скоромец подчеркнул: “Представленные научные материалы будут полезны в **повседневном лечебном процессе** не только для неврологов, нейрореаниматоров, неонатологов, нейрохирургов, но и для **большой армии терапевтов**, обеспечивающих ежедневное лечение и поддержание нашего здоровья”. С этим можно согласиться уже при первом знакомстве с книгой, написанной известными отечественными специалистами-неврологами на основании собственного многолетнего опыта по нейропротекторной терапии с включением **кортексина**.

Прежде чем обратиться к рассмотрению тех новых возможностей в лечении инсульта, которые дает кортексин, следует отметить, что к настоящему времени достигнуто понимание того, что при многих болезнях нервной системы (во внутренней медицине – аналогичный подход к фундаментальным механизмам развития патологии) существуют сходные механизмы нарушений метаболизма нейронов. Так, при острых сосудистых поражениях головного мозга развивающаяся ишемия может сочетаться с диapedезным геморрагическим компонентом, особенно

при часто встречающейся кардиогенной эмболии (А.А.Скоромец, 2007). Важно, что сходные нарушения метаболизма в нейронах развиваются и при хронической системной мозговой недостаточности, а также на фоне или после перенесенной нейроинфекции.

Известно, что основным направлением терапии ишемического варианта инсульта является терапевтическая реперфузия, однако ее безопасное проведение возможно только после нейровизуализационной оценки патогенетического варианта инсульта при исключении геморрагического компонента повреждения. Стоит упомянуть, что тромболитизис имеет ряд ограничений, связанных с сопутствующей соматической патологией и тяжестью состояния больных.

С другой стороны такое направление как **нейропротективная терапия** не имеет подобных ограничений, что позволяет применять нейропротекторы с первых минут инсульта. Нейропротекция условно делится на первичную и вторичную. Первая направлена на прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, свободно-радикальных механизмов, что позволяет увеличить период так называемого "терапевтического окна" для активной реперфузии. Вторичная нейропротекция призвана обеспечивать прерывание отдаленных механизмов ишемии, а именно, избыточного синтеза оксида азота и оксидантного стресса; активации микроглии и связанных с нею дисбаланса цитокинов, иммунных сдвигов, локального воспаления, нарушений микроциркуляции и апоптоза.

Задачами нейропротекторной терапии являются: обеспечение оптимального функционирования нейронов, сохранение регуляторных функций головного мозга в пределах нормы, поддержание оптималь-

ного мозгового кровотока (от 37 до 50 - 60 мл на 100 г/мин вещества мозга), эффективное поддержание микроциркуляции.

Нейропротекторы позволяют сохранить жизнеспособность значительной части ишемизированной ткани, причем наиболее эффективными являются нейропротекторы с множественными механизмами воздействия на различные звенья ишемического каскада. Этот подход может быть достижим при помощи одного нейропротектора (идеальный препарат) или комбинации нейропротекторов.

В последние годы при лечении ишемического инсульта стал с большим успехом применяться отечественный нейропротектор кортексин. Кортексин – это препарат пептидной структуры, разработанный коллективом ученых ВМА (Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. и соавт.) под руководством акад. РАМН, профессора Ф.И.Комарова в 1986 году и зарегистрированный в 1999 году.

Как известно, к свойствам истинных пептидов относятся адресность, высокая эффективность, совместимость с другими методами терапии, органотропность, нормализация метаболизма ядерных структур клеток, а также отсутствие побочных эффектов. Всем этим требованиям в полной мере соответствует кортексин. Интересный и важный аспект – это инфекционная безопасность кортексина, учитывая, что Кортексин® является продуктом, полученным из эндокринно-ферментного сырья, в котором отсутствует высокомолекулярный белок.

Основные механизмы действия кортексина в ЦНС представлены на рис. 1.

Подчеркнем, что кортексин имеет следующие особенности действия: двухуровневый характер воздействия (клеточный и центральный регуляторный),

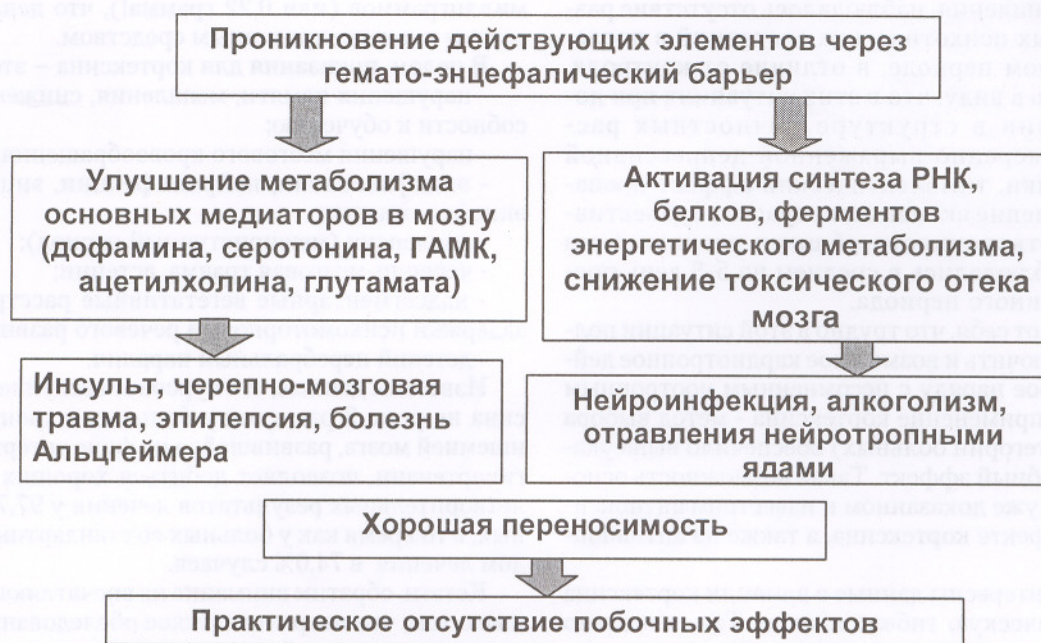


Рис. 1. Основные механизмы действия кортексина в ЦНС



тканеспецифичность, влияние только на поврежденные структуры, быстрое наступление эффектов.

Кроме этого, важно, что отсутствуют аллергические реакции и противопоказания к применению (кроме индивидуальной непереносимости, беременности), отсутствуют возрастные ограничения, доказана фармакоэкономическая эффективность.

Кортексин эффективен как для первичной нейтропротекции (прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, коррекция дисбаланса возбуждающих и тормозных нейромедиаторов), так и для вторичной нейтропротекции (уменьшение последствий ишемии, снижение цитотоксического отека мозга, включая острое и хроническое повреждение нейронов, уменьшение токсических эффектов нейротропных веществ). Отдельно отметим, что кортексин обладает антиоксидантной активностью, препятствует образованию избыточного количества свободных радикалов.

Баланс аминокислот, имеющихся в кортексине, между возбуждающими (глутаминовая кислота, глутамат, аспаргат, глутамин) и тормозными (глицин, таурин, фрагменты ГАМК, серин) обеспечивает эффект снижения мышечного тонуса при патологии верхнего мотонейрона, а также противосудорожные свойства.

В итоге кортексин восстанавливает биоэлектрическую активность головного мозга, оказывает ноотропное действие, улучшает процессы обучения и памяти.

Влияние кортексина на когнитивные функции больных дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших операцию **аорто-коронарного шунтирования** по поводу ИБС в условиях искусственного кровообращения, выявило, что достоверно наступало более полное и быстрое восстановление сознания, абстрактно-логического и ассоциативного мышления, наблюдалось отсутствие развития острых психотических состояний в послеоперационном периоде, в отличие от контроля. Стоит иметь в виду, что в этих ситуациях при доминировании в структуре личностных расстройств умеренно выраженной депрессивной симптоматики, тимолептический эффект препарата, повышение активности, чувство субъективной удовлетворенности общими результатами лечения наблюдались в среднем на 5-8 день послеоперационного периода.

Добавим от себя, что трудно в этой ситуации полностью исключить и возможное кардиотропное действие, которое наряду с несомненным ноотропным действием (применение кортексина - метод выбора у данной категории больных) обеспечило вышеуказанный лечебный эффект. Такая возможность основывается на уже доказанном и известном антиоксидантном эффекте кортексина, а также на антиапоптотическом.

Весьма интересны данные о влиянии кортексина на апоптотическую гибель клетки. Так, выявлено достоверное снижение апоптоза нейтрофилов крови у детей на фоне терапии кортексином при таком тяжелом заболевании как острый менингит.

В целом, показания к применению кортексина в **детской неврологии** – это: черепно-мозговая травма и ее последствия, нарушения мозгового кровообращения (острые и хронические) и их последствия, нейроинфекции (вирусные и бактериальные) и их последствия, астенические состояния, энцефалопатии различного генеза, эпилепсия, различные формы детского церебрального паралича, критические состояния новорожденных с перинатальными повреждениями нервной системы, нарушения психомоторного и речевого развития, нарушения (снижение) памяти, мышления, сниженная способность к обучению, нарушения других когнитивных функций, головные боли различного генеза.

Доказана эффективность кортексина у **детей, страдающих синдромом дефицита внимания с гиперактивностью** – этого весьма часто встречающегося в настоящее время состояния. В этой ситуации кортексин применялся по 10 мг в сутки внутримышечно, ежедневно, курс лечения – 10 инъекций.

Нельзя не подчеркнуть такую область эффективного применения кортексина у детей, как **родовая травма ЦНС**. Курс терапии кортексином начинался с 3-х суток жизни, доза 0,5 мг/кг, внутримышечно, однократно, курс 10 дней.

Кортексин - это лекарственный препарат, содержащий комплекс полипептидов с молекулярной массой 1-10 000 Да, выделенных из коры головного мозга телят или поросят в возрасте до 12 месяцев.

Стандартный флакон содержит 10 мг кортексина и 12 мг глицина (стабилизатор). Препарат вводят в мышцу по 10-20 мг в сутки в 2 мл растворителя (физиологический раствор, или 0,5 % новокаин, или вода для инъекций) в течение 10 дней. Повторные курсы через 3-6-12 месяцев.

Стандартный курс лечения - 10 дней · 22 мг = 220 миллиграммов (или 0,22 грамма!), что делает кортексин низкодозированным средством.

В целом, **показания** для кортексина – это:

- нарушения памяти, мышления, снижение способности к обучению;
- нарушения мозгового кровообращения;
- энцефалопатии, нейроинфекции, энцефалит, энцефаломиелит;
- эпилепсия (межприступный период);
- черепно-мозговая травма, астении;
- надсегментарные вегетативные расстройства, задержки психомоторного и речевого развития;
- детский церебральный паралич.

Известны данные, что курсовое введение кортексина не реже 3 раз в год у больных с хронической ишемией мозга, развившейся на фоне артериальной гипертензии, позволяет добиться хороших и удовлетворительных результатов лечения у 97,7% больных, в то время как у больных со стандартным методом лечения в 74,0% случаев.

Кстати, обратим внимание на впечатляющие данные о том, что неврологическое обследование больных с артериальной гипертензией в **первые шесть месяцев** с момента регистрации болезни уже обнаруживает **микроочаговую, полушарную и мозжеч-**

ковую симптоматику. Данные **нейровизуализации** выявляют у этой категории пациентов **структурные** изменения мозгового вещества, указывающие на **раннее развитие** у них хронической ишемии мозга, что является «хорошей базой» для последующего инсульта.

Противопоказания для применения кортексина включают лишь индивидуальную непереносимость, а также беременность.

Побочные действия не выявлены.

Идея написания этой статьи под углом зрения междисциплинарного подхода отражает тенденцию современной медицины, думается, что в будущем многие научные конференции, конгрессы будут объединять неврологов и кардиологов, пользующихся единым подходом к пониманию общности фундаментальных механизмов, лежащих в основе патологии. В этом отношении интересны исследования последних лет, которые показали сходство нарушений метаболизма кислорода при инфаркте миокарда и инфаркте мозга. Так, например, было показано, что при острых нарушениях головного мозга метаболизм кислорода в наибольшей мере страдает в центральной зоне ишемии и меньше - в демаркационной зоне. Область мозга с наиболее выраженным снижением кровотока (менее 10 мл на 100 г/мин вещества мозга) становится необратимо поврежденной в течение 6-8 минут с момента развития инфаркта мозга (так называемая «ядерная зона» инфаркта или «сердце» - особенно любопытно последнее сравнение!).

В течение нескольких часов центральный «точечный» инфаркт окружен ишемизированной, но живой тканью, которая содержит электрически невозбудимые, но жизнеспособные нейроны (со снижением мозгового кровотока до 20 мл на 100 г/мин

вещества мозга), - так называемой зоной «ишемической полутени» или пенумбры (penumbra). Это области «критической» или «нищей» перфузии с отсутствием локального резерва перфузии, что делает нейроны в зоне пенумбры чувствительными к любому дальнейшему падению перфузионного давления, вызванному, в частности, вторичной гиповолемией, гипотензивными препаратами и даже быстрым вставанием - все это следует учитывать при ведении подобных больных. Развитие некроза в области пенумбры можно предотвратить с помощью реперфузии и нейропротективных препаратов, весьма эффективным из которых является кортексин.

Описанные выше зоны инфаркта мозга имеют полную аналогию с зонами при инфаркте миокарда. Приходит также мысль и о том, что, как и при хронической ишемии миокарда, так и при хронической ишемии мозга, существуют сходные по механизму состояния, такие как прекондиционирование, гибернация и станнирование (оглушенный миокард) (так называемые новые ишемические синдромы при ИБС). По мере раскрытия и понимания механизмов этих удивительных состояний будет происходить обмен знаниями кардиологов и неврологов, направленный на разработку лекарств, позволяющих сохранить жизнеспособные кардиомиоциты и нейроны в условиях ишемии. Вполне возможно на этой основе создание новых, может быть даже идентичных друг другу лекарств, обладающих кардио-, и нейропротекторным эффектом.

В данной лекции привлечено внимание к кортексину как к современному, эффективному, с большим будущим, нейропротектору, который должен быть в активном лечебном арсенале, как невролога, так и кардиолога, и терапевта.