



Дьяконов М.М.¹, Шабанов П.Д.²

¹Группа компаний «Герофарм», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Diakonov M.¹, Shabanov P.²

¹Group of companies "Geropharm", St. Petersburg, Russia

²Federal State Budgetary Institution "Institute of Experimental Medicine", St. Petersburg, Russia

Многолетний опыт низкодозированной пептидной нейропротекции в медицине

Long-term experience of low dose peptide neuroprotection usage in medicine

Резюме

Представлен аналитический обзор 10–15-летнего опыта применения пептидных препаратов Кортексин и Ретиналамин в неврологии, терапии, офтальмологии и в других медицинских дисциплинах. На основе обширной доказательной базы показана эффективность низкодозированной нейропротекции при острых случаях нарушения мозгового кровообращения и при хронической ишемии мозга и другой «актуальной» патологии.

Ключевые слова: низкодозированная нейропротекция, кортексин, ретиналамин, курсы применения, эффективность.

Abstract

Review of 10–15 years' experience of peptide drugs Cortexin and Retinalamin usage in neurology, general medicine, ophthalmology and other medical disciplines is presented. Low-dose neuroprotection efficiency in case of acute cerebrovascular accidents and chronic cerebral ischemia, as well as other «relevant» pathology, based on an extensive evidence, was shown.

Keywords: low doses neuroprotection, Cortexin, Retinalamin, course of use, efficiency.

Истоки нейропротекторной терапии относятся к 1967 г., когда молодые выпускники Военно-медицинской академии В.Г. Морозов и В.Х. Хавинсон опубликовали первые результаты работ по изучению пептидов головного мозга. Суть нейропротекторной терапии состоит в том, что это лечебный процесс, способствующий, а зачастую обеспечивающий не только защиту пострадавшей группы нейронов при остром и хроническом поражении мозга, но и дальнейшее его функционирование в максимально оптимальном для конкретного пациента состоянии.

Если в начале этого столетия лечение Кортексином и Ретиналамином ежегодно получали не более нескольких сотен или нескольких тысяч человек, то в последнее десятилетие эффективность этого вида терапии высоко оценивают миллионы пациентов России и СНГ.

В течение последних 15 лет активные шаги исследователей, врачей и фармакологов Российской Федерации и СНГ способствовали внедрению пептидных препаратов Кортексин и Ретиналамин, разработанных учеными Военно-Медицинской академии, в повседневную практику неврологов, офтальмологов, неонатологов, педиатров, нейрохирургов, терапевтов и врачей других специальностей.

Известно, что Кортексин – это адресные короткие пептиды для страдающих (пораженных, функционально неполноценных) нейронов головного мозга и других отделов нервной системы. Молекулярная масса препарата Кортексин (собственно пептиды 10 мг + аминокислота глицин 12 мг – стабилизатор), не превышает 10 кДа [1]. Установлено, что после внутримышечного введения, через 5–10 мин, препарат проходит ГЭБ (фиксируются четкие изменения на ЭЭГ), картина электроэнцефалограммы при этом нормализуется, а указанное действие препарата продолжается в течение часа [2].

Отечественный опыт внутривенного применения Кортексина как при 10-дневном курсе терапии ОНМК [3], так и при многомесячном его введении (пациенты в вегетативном состоянии [4]), подтвердил безопасность этого способа доставки препарата.

Вопросы оценки дозозависимости пептидных препаратов не всегда однозначны. Так, в исследованиях на клеточных культурах установлено, что прямого дозозависимого эффекта Кортексина нет [5], однако следует обратить внимание, что используемые в настоящее время в детской лечебной практике дозировки препарата составляют 0,5 мг/кг массы тела, что в 4 раза выше, чем применяемые у взрослых – 0,14 мг/кг массы тела (!?).

Первичные результаты доклинических НИР, полученные еще в последние годы прошлого столетия, были успешно подтверждены обширным клиническим опытом. Доказано, что Кортексин эффективен у новорожденных в критическом состоянии, в остром периоде перинатальных повреждений он уже используется со 2–3-го дня жизни ребенка [6]. Он просто необходим в терапии ДЦП, при дефиците внимания и гиперактивности, особенно у школьников, а также при лечении вегето-сосудистой дистонии [7].

Объяснение фармакологического действия Кортексина базируется на теории пептидного каскада [8], с учетом специфики которой в последнее десятилетие происходила трансформация дозировки и курса. Так, 10 лет назад по инициативе В.И. Скворцовой, А.А. Скоромца, А.А. Белкина и других неврологов Москвы, Санкт-Петербурга и Екатеринбурга в лечении ОНМК при 10-дневном стандартном курсе терапии препарат стал вводиться дважды в сутки по 10 мг (утром и днем) [9, 10]. Дальнейшая тактика состояла в увеличении количества курсов применения препарата при ОНМК – в течение месяца стали проводить два 10-дневных курса (с перерывом в 10 дней между ними) внутримышечного введения Кортексина при ежедневном его назначении 10 мг + 10 мг (утром и днем) [11, 19].

Как в том, так и в другом исследовании достоверно доказаны эффективность и преимущества указанного подхода по сравнению с группами плацебо и со стандартным курсом (10 мг, 10 дней). Следует отметить, что подобная тактика применения низкодозированных пептидов



(при ОНМК) также подтверждается опытом использования отечественного пептидного нейропротектора семакса, когда успех в лечении больных был достигнут при ежедневном, 12-разовом интраназальном (каждый час в дневное время) его введении [12].

Ведущими неврологами РФ и СНГ получены убедительные доказательства, что различное сочетание курсового применения Кортексина при остром инсульте как ишемического, так и геморрагического генеза проявляется в восстановлении двигательной активности и речевой функции со 2–3-го дня заболевания, при этом не только снижается двухмесячная летальность в остром и раннем восстановительном периодах, но и повышается реабилитационный потенциал пациента, предотвращается нарастание постинсультной когнитивной дисфункции [20].

По результатам трех плацебоконтролируемых исследований с участием 432 больных с ОНМК, выполненных по одному Протоколу [9, 11, 19], подтверждено, что применение Кортексина в остром периоде двумя 10-дневными курсами по 20 мг ежедневно (10 мг утром и 10 мг днем) сопровождается:

- выраженным регрессом двигательного дефицита более чем у 95% пациентов;
- хорошим функциональным восстановлением через 2 мес. после инсульта более чем у 90% пациентов;
- достижением полной независимости в повседневной деятельности у 90% пациентов;
- восстановлением когнитивных функций – констатировано у 85% пострадавших.

Также установлено, что на 28-е сут. после острого инсульта у большинства пациентов, получавших низкодозированную нейропротекторную терапию внутримышечными инъекциями Кортексина, очаг поражения замещается глиозным содержимым, а в группе плацебо отмечена кистозная трансформация [9]. При этом установлено, что использование Кортексина при тяжелых случаях ОНМК [19] снижает риск формирования синдрома полиорганной недостаточности. Так, прогнозированный по клинической картине у 48% пациентов синдром тяжелой полиорганной недостаточности, по данным авторов, удалось предотвратить, так как эти пациенты получали Кортексин в дозе 10 мг 2 раза в сут. курсом продолжительностью в 10 дней.

В то же время показано [16], что ежеквартальное применение Кортексина курсом в 10 дней по 10 мг в сут. предупреждает развитие и прогрессирование постинсультных когнитивных нарушений у пациентов, перенесших ОНМК – тогда как в контрольной популяции пациентов когнитивный дефицит нарастает.

Следует отметить, что установленный факт успешного применения Кортексина в терапии острого церебрального инсульта как ишемического, так и геморрагического характера начиная с догоспитального этапа (в машине скорой помощи, на дому у пациента с последующим ежедневным двухразовым введением курсом в 10 дней) дает выраженный эффект в восстановлении двигательных, речевых и чувствительных нарушений, определяя в итоге положительную неврологическую динамику у 96,6% пациентов с этой тяжелой неврологической патологией [22, 23].

Примечательно, что Кортексин успешно используется в комплексном лечении постинсультной эпилепсии [21].

Анализ результатов использования Кортексина у нескольких сотен пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) показывает, что стандартный курс применения оказывается эффективным в 91–97% случаях [13, 14]. Вместе с тем в плацебоконтролируемых исследованиях отмечено, что отдельные характеристики неврологического статуса через месяц после проведенного курса (на 41–43-й день наблюдения) имели тенденцию к снижению [15]. С учетом этого очередным шагом в совершенствовании низкодозированной нейропротекции в терапии ХИМ явилась работа, выполненная в Центре неврологии РАН [14], где непрерывным курсом в течение 14 дней при ежедневном внутримышечном введении по 10 мг, дважды (утром и днем), получены убедительные данные эффективности препарата и впервые в клинических условиях показано энергетически сберегающее действие Кортексина, что было наглядно доказано с использованием методики функциональной магнитно-резонансной томографии.

Представляется обоснованной и дальнейшая логика изменения тактики лечения пациентов с ХИМ и с постинсультными состояниями, которая в настоящее время состоит в ежеквартальном, курсовом (10 дней) применении стандартной дозировки Кортексина. При этом достоверно установлено, что в течение года показатели когнитивной сферы у этой тяжелой категории больных остаются стабильными [16].

Многолетний опыт применения Кортексина доказывает преимущества низкодозированной нейропротекции, имеющиеся только у этого препарата:

- низкодозированность (за 10-дневный курс пациент получает всего 0,22–0,44 грамма пептидов!);
- практически полное отсутствие побочных эффектов;
- энерготропное сберегающее действие препарата, доказанное на доклинических [17, 18] и клинических исследованиях [14];
- иммуномодулирующее свойство Кортексина, что выделяет его с лучшей стороны из всех групп препаратов, используемых в терапии сосудистой и неврологической патологии у лиц пожилого и старческого возраста [22].

Иммуотропность органопрепаратов, таких как Кортексин и Ретинамин, установленная еще на этапе доклинических исследований, многократно подтверждена повседневным клиническим опытом, что является важным положительным фактором преимущества пептидной нейропротекции.

Обобщая многолетний опыт применения Кортексина в медицине, можно также тезисно отметить, что:

- применение Кортексина в повседневной клинической практике психиатров показало его эффективность в терапии когнитивных нарушений, при этом отсутствует возбуждающее действие и не нарушается сон пациентов;
- использование Кортексина в токсикологической практике уменьшает токсическое действие нейротропных веществ, обеспечивает устойчивость пациента к гипоксии, обеспечивает регресс общемозговой и полиорганной симптоматики в более ранние сроки;
- наркологическое направление применения Кортексина позволило установить, что снижается невротизация пациента, повышается его



эмоциональная устойчивость, нивелируются депрессивные эпизоды, снижается влечение к спиртным напиткам.

Опыт пептидной офтальмонейропротекции с использованием Ретиналамина отражает успешность ее применения при возрастной макулодистрофии, диабетической ретинопатии, глаукоме, в коррекции остроты зрения при ряде заболеваний у взрослых и детей, ретинопатии недоношенных, а также способность препарата активировать процессы приживления сетчатки после операций при регматогенной отслойке сетчатки. Сочетанное применение Ретиналамина и Кортексина в офтальмологии при патологии зрительного нерва является в настоящее время методом выбора.

Можно тезисно изложить механизм действия Ретиналамина:

- восстановление гематоофтальмологического барьера за счет улучшения обменных процессов в глазу и глазной орбите;
- восстановление свойств пигментного эпителия и целостности мембраны Бруха и уменьшение при этом процесса пропотевания тканевой жидкости в слои сетчатки;
- улучшение функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов;
- ускорение восстановления световой чувствительности в сетчатке и ряд других эффектов.

Представленный опыт применения пептидных препаратов имеет большую доказательную базу, это позволяет эффективно использовать препараты в терапии самой актуальной патологии, а имеющиеся новые научные разработки дают широкие возможности применения этой группы препаратов для улучшения здоровья и качества жизни пациентов.



■ ЛИТЕРАТУРА

1. Studenikin V. (2010) Peptidnye bioregulatory i ih primenenie: ot neonatologii do gerontologii Korteksin [Peptide bioregulators and their use, from neonatology to gerontology]. *Lechashhij vrach*. Available at: <http://www.lvrach.ru/2010/06/14354644/>.
2. Zenkov L. (2012) *Klinicheskaya e'lektroe'ncefalografiya* [Clinical electroencephalography]. Saint Petersburg: Nauka (in Russian).
3. Skorohodov A., Belinskaya V., Kolesnikova E. (2007) Opyt nejroprotekcii pri terapii ishemičeskogo i gemorragičeskogo insul'tov [Experience of neuroprotection therapy of ischemic and hemorrhagic stroke]. *Nejroprotekcija pri ostroj i hroničeskoj nedostatočnosti mozgovogo krovoobrašheniya* [Neuroprotection in acute and chronic cerebrovascular insufficiency], pp. 17–30.
4. Kondrat'eva E. (2005) Intensivnaya terapiya pacientov v vegetativnom sostoyanii [Intensive care for patients in a vegetative state]. *Korteksin – pyatiletnij opyt otechestvennoj nevrologii* [Cortexin – five years' experience of domestic Neurology], pp. 126–131.
5. Shram S., Bajbak A. (2009) Citoprotektivnoe dejstvie korteksina i retinalamina na modeli nekrotičeskoj gibeli neyronov, vyzvannoj okislitel'nym stressom [Cytoprotective effect of cortexin and retinalamine on necrotic neuronal death model induced by oxidative stress]. *Peptidnaya nejroprotekcija* [Peptide neuroprotection], pp. 10–20.
6. Belousova T. (2005) Kompleksnaya terapiya kritičeskih sostoyanij u novorozhdennyh s perinatal'nymi povrezhdeniyami central'noj nervnoj sistemy [Combined therapy of critical conditions in newborns with perinatal lesions of the central nervous system]. *Korteksin –*

- pyatiletnij opyt otechestvennoj nevrologii* [Cortexin – five years' experience of domestic Neurology], pp. 15–29.
7. Chutko L., Pal'chik A. (2012) *Sindrom defitsita vnimaniya s giperaktivnost'yu, diagnostika, lechenie* [Attention deficiency syndrome with hyperactivity, diagnosis, treatment]. Saint Petersburg: Kos-ta (in Russian).
 8. Ashmarin I., Obuhova, M. (1994) *Sovremennoe sostoyanie gipotezy o funktsional'nom kontinuumе regulatorynykh peptidov* [The current state of the hypothesis of regulatory peptides functional continuum]. *Vestnik RAMN*, no 10, pp. 28–34.
 9. Skoromec A., Stahovskaya L., Belkin A. (2007) *Korteksин: novye vozmozhnosti v lechenii ishemicheskogo insult'a* [Cortexin new possibilities in the treatment of ischemic stroke]. *Nejroproteksiya pri ostroj i hronicheskoy nedostatochnosti mozgovogo krovoobrashheniya* [Neuroprotection in acute and chronic cerebrovascular insufficiency], pp. 7–16.
 10. Skoromca A., Stahovskoj L. (eds.) (2014) *Cerebrovaskulyarnaya patologiya – novye vozmozhnosti nizkodozirovannoj nejroproteksii* [Cerebrovascular pathology – new opportunities for low-dose neuroprotection]. Saint Petersburg (in Russian).
 11. Stahovskaya L., Meshkova K., Dadasheva M. (2012) *Mnogocentrovое randomizirovannoe prospektivnoe dvojnое slepое placebo kontroliruemое issledovaniі bezopasnosti i e'ffektivnosti korteksina v ostrom i rannem vosstanovitel'nom periode polusharnogo ishemicheskogo insult'a* [A multicenter, randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study of cortexin safety and efficiency in acute and early recovery period of hemispheric ischemic stroke]. *Vestnik Rossijskoj voennno-medicinskoj akademii*, no 1 (37). pp. 238–244.
 12. Belyaeva N., Potapova A. (2007) *Kompleksnoe lechenie ostrogo perioda ishemicheskogo insult'a s primeneniem nejropeptidov* [Complex treatment of acute ischemic stroke with neuropeptides]. *Nejroproteksiya pri ostroj i hronicheskoy nedostatochnosti mozgovogo krovoobrashheniya* [Neuroprotection in acute and chronic cerebrovascular insufficiency], pp. 31–41.
 13. Batysheva T., Kostenko E., Bojko A. (2009) *Nejroprotektory v kompleksnoj terapii bol'nyh s hronicheskoy nedostatochnost'yu mozgovogo krovoobrashheniya v usloviyah kabineta klinicheskoy nejropsihiatrii CAO Moskvy* [Neuroprotective agents in the complex treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency at cabinet of Clinical Neuropsychiatry of Moscow Central District]. *Rossijskij medicinskij zhurnal*, vol. 17, no 11 (350), pp. 784–788.
 14. Tanashyan M., Barhatov D., Glotova N., Konovalov R. (2011) *E'ffektivnost' nejroproteksii u bol'nyh s hronicheskimi cerebrovaskulyarnymi zabolevaniyami* [The efficiency of neuroprotection in patients with chronic cerebrovascular diseases]. *Vestnik Rossijskoj voennno-medicinskoj akademii*, no 3 (35), pp. 181–187.
 15. Levin O., Sagova M. (2005) *Korteksин v kompleksnom lechenii discirkulyatornoj e'ncefalopatii* [Cortexin in complex treatment of vascular encephalopathy]. *Korteksин – pyatiletnij opyt otechestvennoj nevrologii* [Cortexin – five years' experience of domestic Neurology], pp. 89–98.
 16. Aleksandrova N., Evzel'man M. (2014) *Mnogorazovaya kursovaya nejroproteksiya v terapii postinsul'tnyh kognitivnyh narushenij* [Reusable course of neuroprotection in the treatment of post-stroke cognitive impairments]. *Cerebrovaskulyarnaya patologiya – novye vozmozhnosti nizkodozirovannoj nejroproteksii* [Cerebrovascular pathology – new opportunities for low-dose neuroprotection], pp. 72–81.
 17. Shabanov P., Vislobokov A. (2013) *Nejroprotektornoe dejstvie korteksina i kortagena* [The neuroprotective effect of cortexin and cortagen]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj praktike*, vol. 11, no 2, pp. 17–23.
 18. Granstrem O., Sorokina E., Pinelis V. (2010) *Korteksин: nejroproteksiya na molekulyarnom urovne* [Cortexin: neuroprotection at the molecular level]. *Nejroimmunologiya*, vol. 8, no 1–2, pp. 34–40.
 19. Mashin V., Belova L., Proshin A., Evstigneeva A., Abramova V. (2014) *Nevrologicheskij deficit, sindrom poliorgannoj nedostatochnosti u bol'nyh s ishemicheskim insult'om v ostrom i rannem*



- vosstanovitel'nom periodah, vozmozhnosti preparata korteksin [Neurological deficiency, multiple organ failure syndrome in patients with ischemic stroke in acute and early recovery period, the possibilities of drug Cortexin]. *Cerebrovaskulyarnaya patologiya – novye vozmozhnosti nizkodozirovannoj nejroprotekcii* [Cerebrovascular pathology – new opportunities for low-dose neuroprotection], pp. 32–43.
20. Nurguzhaev E., Mitrohin D., Izbasarova A., Nurguzhaev A., Raimkulov B., Adil'manova B. (2009) Primenenie korteksina u bol'nyh v rannem vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insulta srednej tyazhesti [Application of cortexin in at early recovery period of moderate severity ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni Korsakova*, vol. 109, no 7, pp. 66–69.
 21. Gafurov B., Gafurov Sh. (2010) Korteksin v kompleksnom lechenii postinsul'tnoj e'pilepsii [Cortexin in complex treatment of post-stroke epilepsy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni Korsakova*, vol. 2, no 2, pp. 88–90.
 22. Cygan V. (2015) Sravnitel'naya ocenka immunomoduliruyushhih svoystv preparatov «korteksin» i «nootropil» [Comparative evaluation of the immunomodulatory properties of drugs "Cortexin" and "Nootropil"]. *Klinicheskaya patofiziologiya*, no 1, pp. 7–15.
 23. Novikova L., Sajfulina E., Valitova G. (2008) Lechenie cerebral'nogo insulta s primeneniem nejroprotekcii na dogospital'nom e'tape [The prehospital treatment of cerebral stroke using neuroprotection]. *Vestnik Rossijskoj voennno-meditsinskoj akademii*, no 2 (22), pp. 51–56.

Поступила в редакцию 28.04.15

Контакты: Mark.Dyakov@geropharm.com