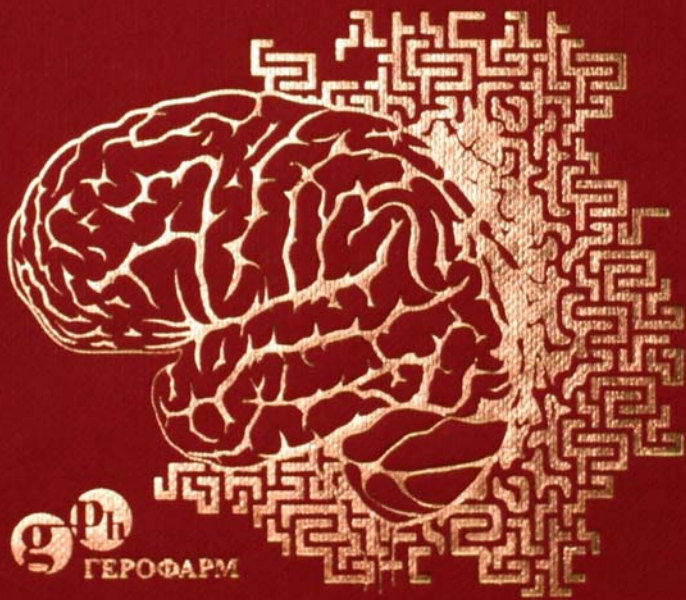


КОРТЕКСИН

ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ
ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ



g^{Ph}
ГЕРОФАРМ



«НАУКА»

КОРТЕКСИН В НЕЙРОРЕАНИМАЦИОННОЙ ПРАКТИКЕ

С.В. Астраков, кандидат медицинских наук
Городская клиническая больница № 34, г. Новосибирск, Россия

CORTEXIN IN NEUROLOGICAL INTENSIVE CARE

S.V. Astrakov, Candidate of Medical Sciences
Municipal Hospital No 34, Novosibirsk, Russia

Cortexin use in intensive care of patient having brain injury, ischemic or hemorrhagic stroke, or neurotoxic drug poisoning provides for the best clinical outcomes and is advantageous in terms of cost-efficiency.

Состояние вопроса

Дезинтеграция функции головного мозга сопутствует любому критическому состоянию в общей реаниматологии. Ее причины при экстрацеребральной патологии разнообразны: гипоксия, нарушения мозгового кровообращения, гиповолемия, анемия, гипогликемия, нарушения водно-электролитного и кислотно-основного баланса, интоксикация и др. При этом ответ ЦНС на патогенные факторы универсален и заключается в расстройстве сознания различной степени выраженности вследствие возникновения синдрома внутричерепной гипертензии, обусловленного отеком-набуханием головного мозга. Иногда вторичное поражение головного мозга предопределяет течение основного заболевания и его прогноз.

В нейрореаниматологии (черепно-мозговая травма, инсульт) церебральная недостаточность вследствие повреждения ткани головного мозга носит первичный характер и является самодовлеющей. Внезапно разрушается иерархическая система регуляции гомеостаза, возникает функционально и морфологически обусловленное разобщение между раздражением, ответом на него и функциональным состоянием организма. Постагрессивные стрессорные реакции при превышении физиологического предела (по выраженности или продолжительности ноцицептивного воздействия) становятся реакциями патогенеза, а в дальнейшем танатогенеза. Церебральная недостаточность влечет за собой полиорганную недостаточность (далее – несостоятельность) и дистрофические изменения всех органов и систем. Причинно-следственная связь церебральных и экстрацеребральных факторов повреждения мозга становится неочевидной и непринципиальной. Порочный круг замыкается.

К настоящему времени определены стратегические направления защиты головного мозга. Это инотропная поддержка для обеспечения адекватного перфузионного давления мозга, респираторная поддержка для максимального насыщения притекающей к мозгу крови

и нутритивная поддержка для реализации иммунных и пластических процессов. Некоторые исследователи утверждают, что применение вышеуказанных методов интенсивной терапии в течение времени, необходимого для завершения некробиотических процессов в головном мозге, достаточно для благополучного исхода травмы или инсульта. К сожалению, сохраняющийся высокий уровень летальности и инвалидизации свидетельствует о необходимости дополнительной нейропротекторной терапии.

Основные направления нейрометаболической терапии [1]:

- коррекция энергодефицита путем снижения повреждающего действия гипоксии и уменьшения энергопотребности;
- оптимизация окислительно-восстановительных процессов;
- подавление избыточной активности перекисного окисления и протеолиза;
- активизация и/или замещение системы нейротрансмиттеров и нейромодуляторов;
- уменьшение эксайтотоксических эффектов.

Для этих целей предложены блокаторы кальциевых и натриевых каналов, ноотропы, блокаторы перекисного окисления липидов и протеолиза, антиоксиданты, антигипоксанты, тормозные нейромедиаторы, актопротекторы, донаторы холина. Рекомендации по методике их применения иногда носят противоречивый характер, а большое количество препаратов свидетельствует о том, что проблема фармакологической защиты мозга до конца не решена.

Большинство используемых препаратов обладает рецепторным действием. Их применение в той или иной степени обеспечивает нейровегетативную стабилизацию, инотропную и респираторную поддержку, восстановление ауторегуляции мозгового кровотока, стабилизацию перфузионного давления мозга и симптоматическую терапию.

Современные схемы лечения, в том числе основанные на активации ведущих антиноцицептивных систем [2], позволили значительно улучшить результаты лечения больных с повреждениями головного мозга различной этиологии. Тем не менее, положение дел в настоящее время таково, что летальность среди больных с тяжелой черепно-мозговой травмой и инсультами по-прежнему высока. Вероятно, возможности препаратов рецепторного действия ограничены ареалом рецепторов-мишеней, степенью их повреждения и гетерохимичностью сенсорных и эффекторных систем мозга. Поэтому актуален поиск препаратов с иным механизмом действия.

Современные представления о функционировании головного мозга выявили роль пептидергической модели передачи информации в ЦНС. Стало ясно, что компонентом интегративной деятельности мозга являются функциональные системы, обеспечивающие саморегуляцию и гомеостаз. Их координация и кооперация реализуют комплекс

саногенетических реакций. Запуск функциональных систем осуществляется нейропептидами – эволюционно созданными биохимическими «пакетами программ» [2–3].

Материал и методы

Одним из перспективных лекарственных средств, способных облегчить решение задач по защите головного мозга, является полипептидный препарат кортексин. Он обладает тканеспецифическим действием, стимулирует репаративные процессы, оказывает нейропротекторное, ноотропное, противосудорожное, седативное действие. В основе этих эффектов лежит способность кортексина изменять уровень нейромедиаторов в функционально значимых структурах головного мозга [3].

В 2003 году кортексин включен нами в программу интенсивной терапии у больных, находящихся на лечении в нейрореанимационном отделении, в качестве рутинно используемого препарата.

Кортексин применяли у 357 больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, у 194 больных с ишемическим инсультом, у 58 больных с геморрагическим инсультом и у 29 больных с токсической энцефалопатией (1-я группа). Диагноз устанавливали на основании клинического, инструментального (R-графия, КТ, МРТ, М-эхо, транскраниальная доплерография) и лабораторного (люмбальная пункция, токсикологические маркеры) исследования. 118 больных с черепно-мозговой травмой были оперированы в связи с травматическим сдавлением головного мозга. 2-я группа (группа сравнения, 2002 год) была сопоставима с 1-й по количеству (n=382, 173, 52 и 34 соответственно), среднему возрасту (43 года – нейрохирургические больные, 64 года – больные неврологического профиля), полу (79% мужчин и 21% женщин в группе нейрохирургических больных; 44% мужчин и 56% женщин в группе неврологических больных) и тяжести состояния (8-12 баллов по шкале Глазго).

Результаты и их обсуждение

Интенсивная терапия в обеих группах включала следующие мероприятия:

- 1) активация ведущих антиноцицептивных систем головного мозга (опиоид-, адрен-, ГАМК-ергических);
- 2) блокада первичных повреждающих реакций протеолиза и ПОЛ;
- 3) нейровегетативная блокада при ирритативных процессах;
- 4) стабилизация уровня системного артериального давления в пределах, в которых сохраняется ауторегуляции мозгового кровотока;
- 5) протезирование функции внешнего дыхания при оценке по ШКГ < 8 баллов, проведение ИВЛ в режиме нормовентиляции;

- б) гидратация в режиме возмещения физиологических потребностей;
- 7) раннее энтеральное питание (не менее 2500 ккал/сутки);
- 8) при неэффективности вышеизложенных мер – управляемая гипервентиляция под контролем PetCO_2 и фармакологическая дегидратация под контролем ЦВД и гематокрита.

В 1-й группе к указанной терапии в ранние сроки (1-3-и сутки) добавляли кортексин. Препарат вводили внутривенно 1 раз в сутки в дозе 30 мг. В среднем курс лечения составлял 8-10 дней. Выявлено, что включение кортексина в протокол интенсивной терапии приводило к изменениям, указанным в таблице.

Таблица. Динамика летальности и продолжительности пребывания на нейрореанимационной койке за 2002-2004 гг.

Профиль больных	Летальность (%)			Среднее количество койко-дней (сут.)		
	2002 г.	2003 г.*	2004 г. (1 полугодие)*	2002 г.	2003 г.*	2004 г. (1 полугодие)*
В целом по отделению	32,01	27,6	25,17	5,2	4,9	4,3
Нейрохирургические	32,7	28,87	27,9	4,9	4,5	4,2
Неврологические	31,1	26,87	21,98	5,7	5,3	4,5

* Применение кортексина по протоколу ИТ.

Летальность среди больных достоверно снизилась. Средняя длительность пребывания на реанимационной койке также достоверно снизилась.

Попытки использования кортексина у больных с нарушением витальных функций и стволовой симптоматикой явного улучшения не принесли, хотя средняя продолжительность жизни умерших впоследствии больных недостоверно увеличилась. Из-за малого количества данных делать корректные выводы по данной категории больных в настоящее время не представляется возможным.

Таким образом, подтверждается известное положение: внедрение стандартного протокола может не дать положительного эффекта в каком-либо конкретном клиническом случае, но при его использовании в лечении всей популяции больных достигается клинически значимое и статистически достоверное положительное воздействие. Эти данные свидетельствуют о необходимости включения кортексина в протокол лечения нейрореанимационных больных.

Кортексин – полипептидный препарат. Выделить какую-либо функцию головного мозга, которую он оказывает избирательное действие, сложно. Тем не менее, можно отметить некоторые его феноменологические эффекты.

Восстановление сознания. В течение первых 1,5-2 суток после начала терапии статистически достоверных различий в скорости вос-

становления уровня сознания у пациентов 1-й и 2-й групп не отмечено. Однако в последующем у пациентов 1-й группы регистрировали более быстрый темп восстановления интегративной функции головного мозга. В среднем на $2,7 \pm 0,5$ суток раньше у больных, получавших кортексин в комплексе интенсивной терапии, регистрировали повышение оценки по ШКГ. У больных с черепно-мозговой травмой такая динамика позволила сократить продолжительность продленной ИВЛ в среднем на 1,5 суток. У больных с токсической энцефалопатией также отмечался более быстрый выход (в среднем на 2 суток) из состояния сосудистого психоза и алкогольного делирия. Эффективно купировалась симптоматика алкогольной абстиненции.

Более раннее восстановление критики и ориентации по сравнению с больными 2-й группы на 65% снизило потребность в использовании медикаментозной плегии и фиксации. Кроме того, на фоне устранения продуктивной психической симптоматики не снижалась двигательная активность больных, что являлось профилактикой синдрома деафферентации, пролежней, застойной пневмонии, венозного стаза, флеботромбозов.

Изменения в эмоционально-волевой сфере. В 90% случаев у больных 1-й группы отмечалось улучшение психического статуса, что проявлялось в уменьшении психомоторной расторможенности, негативизма и дисфории. Ночной сон у больных, получавших кортексин, был более глубоким и продолжительным. Потребность в медикаментозной индукции сна была меньше в среднем на 40%, чем у больных 2-й группы. На $4,5 \pm 1,4$ суток раньше, чем в 2-й группе, зарегистрировано более адекватное поведение больных и появление у них познавательных интересов.

Очаговая симптоматика. Регресс очаговой симптоматики у 75% больных 1-й группы наступал на 2-3 суток раньше, чем у пациентов 2-й группы, и выражался в уменьшении степени двигательных и чувствительных нарушений. Глубина сохраняющихся парезов была в среднем на 2,5 балла меньше, чем у больных 2-й группы.

Особо значимое положительное воздействие применение кортексина оказало на темп разрешения сенсомоторной афазии, что, вероятно, объясняется тканеспецифическим действием препарата на нейроны коры головного мозга.

Подобные клинические изменения зарегистрированы у больных 1-й группы независимо от этиологии повреждения головного мозга. Суммарные положительные клинические эффекты позволили сократить сроки пребывания больных на реанимационной койке. Только за счет этого показателя экономия бюджетных средств в 12-коечном нейрореанимационном отделении за год составила более 300 тыс. рублей.

Оценить влияние кортексина на системную гемодинамику на фоне применения препаратов рецепторного и другого действия (клофелин, сульфат магния, ингибиторы АПФ и т.д.) весьма затруднительно.

У больных с черепно-мозговой травмой, получавших кортексин в комплексе интенсивной терапии, при проведении транскраниальной доплерографии (n=22) зарегистрированы изменения мозгового кровотока. Параллельно повышению уровня сознания у них отмечено повышение уровня перфузионного давления головного мозга, рассчитанного по формуле $ICP=0,84BP+0,86CO_2+0,09VD+0,93Pi$)-4 1,5; где BP – среднее артериальное давление, CO_2 – давление углекислого газа в конце выдоха, VD – диастолическая скорость мозгового кровотока, Pi – пульсативный индекс, 4 1,5 – коэффициент.

Исходное значение ICP было в пределах 56 ± 5 мм рт. ст., через 3 суток после начала терапии – 69 ± 7 мм рт. ст. У больных 2-й группы (n=19) также было зарегистрировано увеличение перфузионного давления мозга до сравнимых значений, но темп его нормализации отставал от такового у больных 1 группы и достигал субнормальных значений только на 5-7-е сутки.

Достоверно раньше (в среднем на 2 суток) у выживших больных 1-й группы отмечено восстановление ауторегуляционной способности мозгового кровотока: появление гиперемического ответа после каротидно-компрессионной пробы и скорость восстановления ЛСК.

Уменьшение выраженности внутричерепной гипертензии (по данным рентгеновской томографии) и застойных явлений на глазном дне отмечалось у выживших пациентов обеих групп. Статистически достоверной разницы в сроках зарегистрировано не было. Вероятно, эти изменения в большей степени были обусловлены комплексом проводимой неспецифической нейропротекторной терапии.

При анализе рутинно исследуемых лабораторных параметров было отмечено, что под влиянием кортексина снижается выраженность системной воспалительной реакции. При отсутствии инфекционных осложнений исходно высокий лейкоцитоз и нейтрофильно-лимфо-

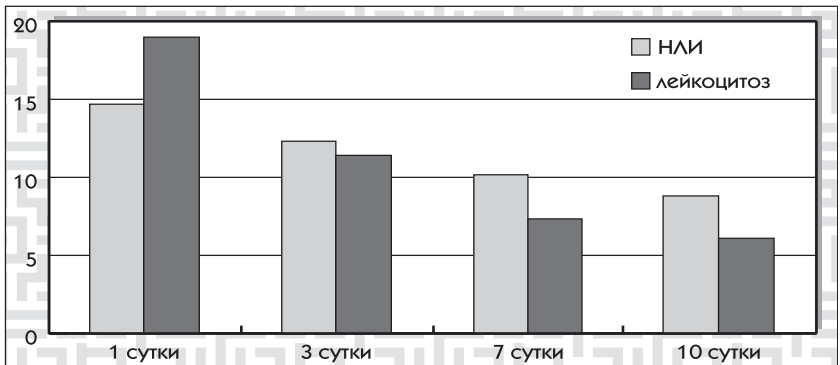


Рис. Динамика лейкоцитоза и НЛИ у больных, получавших кортексин в остром периоде ЧМТ и инсульта.

цитарный индекс (НЛИ), свидетельствующие об ирритации срединных структур головного мозга и напряжении гипоталамо-гипофизарной системы, снижались в процессе лечения кортексином (рисунок).

Темп снижения выраженности ирритативных процессов у больных в 2-й группе был ниже, чем во 1-й.

Наблюдаемые положительные клинико-лабораторные сдвиги у больных 1-й группы являются неспецифичными. Отсутствие сродства кортексина к каким-либо известным рецепторам расширяет его нейрорепротекторный спектр.

Кортексин реализует свое действие путем нейроэндокринной, генетической и иммунной регуляции функций организма, опосредованного воздействия на выраженность энцефалитической реакции и стресса, предупреждения апоптоза и стимуляции репаративных процессов. Итогом является эффективная церебропротекция, восстановление интегративной функции головного мозга, модуляция поведенческих реакций.

В этой связи представляет интерес сочетанное использование кортексина и терапии стволовыми нервными клетками у больных после цереброваскулярных катастроф и тяжелых черепно-мозговых травм.

Нами проведено трансплантационное лечение 14 пациентов (9 мужчин, 5 женщин) в возрасте от 17 до 56 лет с последствиями геморагического или ишемического инсульта и тяжелой черепно-мозговой травмы (1-я группа), которые поступали в отделение через 1-24 месяца после заболевания или травмы. У всех больных была отмечена стойкая органическая симптоматика в виде нарушений памяти и снижения интеллектуально-мнестических функций, у 2 – формирующийся апаллический синдром. Имели место гемипарез или гемиплегия (12 пациентов), выраженная сенсомоторная афазия (8 пациентов), нарушения статики и координации (у 4 человек). У 1 пациентки отмечались стойкие дизурические нарушения. По данным транскраниальной доплерографии, имело место снижение систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии в клинически актуальном полушарии и нарушение ауторегуляции. До поступления в клинику всем больным проводили полноценную восстановительную терапию, однако ее эффект был несущественным.

2-я (контрольная) группа была сформирована из 13 больных в возрасте от 21 до 65 лет. Эти больные были сопоставимы с пациентами 1-й группы по локализации мозгового поражения и уровню неврологического дефицита, а также по времени наблюдения.

Трансплантационное лечение у больных 1-й группы заключалось в следующем. Суспензию, содержащую $2,0 \times 10^8$ стволовых нервных клеток в соотношении клеток нервной ткани к клеткам печени 10:1, вводили субарахноидально путем спинномозговой пункции. 5 больным клетки трансплантировали однократно, остальным – двукратно через 14 суток после первой трансплантации. Осложнений не было.

С 1-х суток после трансплантации больным 1-й группы включали в комплекс интенсивной терапии кортексин. Препарат вводили внутривенно в дозе 30 мг в течение 3 дней до трансплантации и в течение 10 дней после нее. Перед повторным введением повторяли ту же схему.

Больные 2-й группы получали традиционную терапию без использования кортексина.

После трансплантационного лечения у всех пациентов 1-й группы была выявлена положительная динамика, проявившаяся в существенном улучшении психического статуса (улучшение памяти и контакта с родственниками, адекватности поведения), повышении силы в конечностях на 1-2 балла, восстановлении речи и контроля функции тазовых органов. Положительные сдвиги в неврологическом статусе появлялись в течение 2-3 недель после трансплантации и нарастали в течение последующих 30-50 дней. Нормализация мозгового кровотока отмечена в среднем через 3 месяца после трансплантации. Через 6 месяцев после трансплантационного лечения результативность лечения оценили с использованием функциональной шкалы Карновского. У пациентов 1-й группы качество жизни соответствовало 72 ± 12 баллам, тогда как аналогичный показатель в контрольной группе был равен 43 ± 9 баллам. Выявленные различия были статистически значимы.

Значительная положительная динамика у больных 1-й группы объяснялась взаимодействием нейротрофического свойства стволовых клеток и тканеспецифического свойства кортексина, что приводило к восстановлению интегративной функции головного мозга. Синергизм биологического эффекта фетальных клеток и кортексина может быть использован при лечении последствий мозгового инсульта и черепно-мозговой травмы для интенсивной нейрореабилитации [3–6].

Заключение

Таким образом, кортексин, являющийся нейропептидом, способен реализовать саногенные воздействия на самых разных уровнях ЦНС. При этом важно, что свойства кортексина не только взаимодействуют с генетически детерминированными защитными и приспособительными механизмами, но и уменьшают повреждающие эффекты. Активация кортексином ведущих антиноцицептивных систем дает основание считать, что его использование на ранних стадиях заболевания может реализовать эффект ингибирования нейронального апоптоза и предотвратить прогрессирующее течение инсультов или черепно-мозговой травмы.

На основании вышеизложенного считаем целесообразным рекомендовать включение кортексина в стандартный протокол лечения больных нейрореанимационного профиля. Как показывают рандоми-

зированные многоцентровые исследования, унификация подходов к интенсивной терапии и внедрение стандартных протоколов лечения относятся к наиболее значимым факторам, способствующим снижению реанимационной летальности.

Выводы

1. Кортексин – эффективное лекарственное средство для нейрореанимационной терапии. Его применение снижает летальность, уменьшает количество осложнений, сокращает сроки госпитализации.

2. Кортексин по критерию «цена – доза – эффект» занимает ведущее место в лечении пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, ишемическим и геморрагическим инсультом и токсической энцефалопатией.

3. Возможности препарата в неврологии и нейрореанимации требуют дальнейших мультицентровых исследований.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 327 с.
2. Кондратьев А.Н. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия у нейрохирургических больных // Страницы истории нейрохирургии России и Российского нейрохирургического института им. А.А. Поленова. СПб., 1996. С. 183–193.
3. Астраков С.В. Восстановление интегративной способности головного мозга применением кортексина // Материалы XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2004. С. 68–69.
4. Сычева М.А., Парлюк О.В., Рабинович С.С., Селедцов В.И., Куряченко Ю.Т., Астраков С.В., Михайленко О.И. Трансплантация стволовых клеток у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Тезисы докладов тринадцатой научно-практической конференции врачей «Актуальные вопросы современной медицины», 23-24 апреля 2003 г. Новосибирск, 2003. С. 291–292.
5. Рабинович С.С., Куряченко Ю.Т., Сычева М.А., Захаров Н.И., Астраков С.В., Рабинович Е.С. Альтернативные методы интенсивной нейрореабилитации // Сборник научных трудов международной конференции «Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению нейродегенеративных заболеваний (деменции, инсульта и болезни Паркинсона)». Новосибирск, 2003. С. 111–112.
6. Сычева М.А., Рабинович С.С., Астраков С.В., Куряченко Ю.Т., Ярошно В.И. Оценка эффективности клеточной терапии в лечении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Материалы VII международного симпозиума «Новые технологии в нейрохирургии». СПб., 2004. С. 53–54.