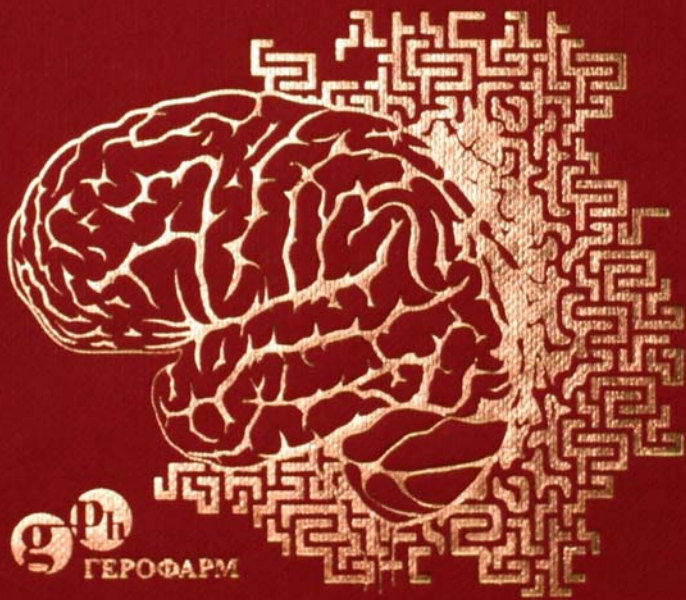


КОРТЕКСИН

ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ
ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ



g^{Ph}
ГЕРОФАРМ



«НАУКА»

КОРТЕКСИН – МНОГОЛЕТНЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Т.Н. Платонова, кандидат медицинских наук;
А.П. Скоромец, профессор; **Н.П. Шабалов** профессор
Военно-медицинская академия, Гос. мед. педиатрическая академия, Мед. академия
последипломного образования, Детская гор. больница № 1, Санкт-Петербург, Россия

LONG-TERM USE OF CORTEXIN IN PEDIATRICS

T.N. Platonova, Candidate of Medical Sciences;
A.P. Skoromets, Professor; and **N.P. Shabalov**, Professor
Military Medical Academy, Pediatric Academy, Medical Academy of Postgraduate Training,
Municipal Children Hospital No. 1, Saint-Petersburg, Russia

The authors describe their experience in successful Cortexin treatment of hundreds of children from infancy to full-age proving Cortexin potency as a neuroprotector and anticonvulsant.

Состояние вопроса

В повседневной клинической практике часто встречаются декомпенсации последствий поражений головного мозга у детей (ЧМТ, нейроинфекции, перинатальные энцефалопатии и др.). Не исключено, что энцефалопатии, перенесенные в детском возрасте, создают основу для формирования ряда болезней у взрослых. Поэтому следует обратить внимание на проведение более ранних реабилитационных мероприятий, поскольку у детей адаптационные возможности организма по восстановлению нарушенных функций выражены в значительно большей степени, чем у взрослых.

В лечении заболеваний центральной нервной системы у детей в течение многих лет успешно применяется препарат пептидной структуры кортексин.

В детской неврологической практике кортексин активно используется с начала 90-х годов прошлого столетия. Личный опыт авторов – более 10 лет работы с кортексином – это сотни пациентов от нескольких дней жизни до 18 лет с различными заболеваниями нервной системы.

За последние годы имеется большое количество публикаций, посвященных успешному применению этого препарата в педиатрии и детской неврологии. Эффективность терапии перинатальных поражений ЦНС с применением кортексина как в остром, так и в отдаленном периоде широко представлена в исследованиях отечественных ученых [1–9]. Так, в работе воронежских исследователей [4] отражено успешное применение кортексина в комплексной реабилитации и реабилитации детей с ограниченными возможностями.

Одной из актуальных проблем нейропедиатрии является эпилепсия, которая в детской популяции встречается с частотой 2-4%. При лечении эпилепсии у детей, нередко протекающей на фоне задержки психомоторного развития, нарушений когнитивных функций, наряду с базовой антиконвульсантной терапией существует необходимость в назначении препарата, обладающего, с одной стороны, церебропротекторным, нейротропным, ноотропным действием, с другой стороны, не вызывающего повышения судорожной активности. Такими полезными свойствами обладает кортексин. Так, в клинике нервных болезней СПбГПМА профессором В.И. Гузевой проведена работа по клинической оценке эффективности кортексина в комплексном лечении эпилепсии у детей. Установлено, что после курса лечения кортексином ни у одного пациента не произошло рецидива эпилептических приступов, не зарегистрированы отрицательные изменения на ЭЭГ и в неврологическом статусе, у 40-50% детей улучшились показатели памяти и внимания, отмечена положительная динамика психомоторного и речевого развития [5].

Кортексин широко используется в комплексной терапии синдрома нарушения внимания с гиперактивностью (СНВГ) у детей и подростков. Л.С. Чутко (Институт мозга человека РАН) показал, что применение кортексина при лечении СНВГ отличалось высокой эффективностью, особенно в случаях с преобладанием невнимательности. В основе терапевтического эффекта кортексина в данном случае лежит повышение дофаминергической активности, приводящее к уменьшению невнимательности.

Положительные результаты лечения получены также при специфических расстройствах развития речи у детей дошкольного возраста. После окончания курса лечения у детей улучшились звукопроизношение и слоговая структура слова, доступнее стали простые и сложные формы фонематического анализа и синтеза, увеличился объем связной речи, улучшилась грамматика, расширилась и обогатилась лексика [6].

Тканеспецифичность кортексина, т.е. его воздействие на клетки нервной системы, а также биодоступность – это большое достижение отечественной фарминдустрии. Принцип, положенный в основу технологии получения тканеспецифических нуклеопротеиновых комплексов, состоит в том, чтобы сохранить структурные элементы хроматина, в которых естественно объединены эндогенные белки-регуляторы с комплементарными участками ДНК. Это «подражание природе» в известной мере обеспечивает высокие терапевтические свойства кортексина.

Состав кортексина хорошо известен (табл. 1 и 2). Микроэлементы (цинк, марганец, селен, медь, магний и др.), содержащиеся в препарате, играют важную роль в жизни нейронов и формировании механизмов нейропротекции, участвуют в поддержании активности более 1000

внутриклеточных белков и ферментов, регулирующих процессы клеточной динамики и апоптоза. Так, цинк – эссенциальный микроэлемент, влияющий на стабилизацию функции ряда рецепторов (NMDA, GABA, DOPA, ацетилхолиновых). Его дефицит или избыток вызывает преждевременный дефицит нейронов, формирование эпилептогенных очагов в ЦНС. Вместе с тем цинк может выступать кофактором многочисленных нейропротекторов, облегчая их проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и аффинитет связывания с рецепторами-мишенями. Литий способствует торможению высвобождения эксайтотоксичных аминокислот глутамата и аспартата. Нейрохимические эффекты селена связаны с торможением апоптоза, активацией синтеза селензависимой глутаминпероксидазы и стимуляцией ангиогенеза. Терапевтическая концентрация марганца в ЦНС стимулирует синтез митохондриальной марганецзависимой супероксиддисмутазы, участвующей в инактивации супероксиданиона. Активность многих транспортных и ферментативных систем нейрона связана с магнием, кроме того, он стабилизирует клеточные мембраны нейронов, оказывает седативный и противосудорожный эффекты на ЦНС.

Наряду с эффектами, обусловленными непосредственным влиянием нейропептидов и L-аминокислот, входящих в состав кортексина, препарат участвует в регуляции металлолигандного гомеостаза в ЦНС.

Таблица 1. Аминокислотный (нмоль/мг) и витаминный (мкг/10 мг) состав кортексина

L-АМИНОКИСЛОТЫ	
Аспарагиновая кислота	446
Треонин	212
Серин	268
Глутаминовая кислота	581
Пролин	187
Глицин	298
Аланин	346
Валин	240
Метионин	0
Изолейцин	356
Тирозин	109
Фенилаланин	162
Гистидин	116
Лизин	253
Аргинин и др. аминокислоты	202
ВИТАМИНЫ	
Тиамин (B1)	0,08
Рибофлавин (B2)	0,03
Ниацин (PP)	0,05
Ретинол (A)	0,011
α-Токоферол (E)	0,007

Таблица 2. Кортексин – минеральные вещества (мкг/10 мг)

Медь	0,2129
Железо	2,26
Кальций	22,93
Магний	8,5
Калий	19,83
Натрий	643,2
Сера	152,65
Фосфор	91,95
Цинк	4,73
Молибден	0,0203
Кобальт	0,0044
Марганец	0,0061
Селен	0,0745
Алюминий	0,3104
Литий	0,0340

Аминокислотный спектр препарата представлен глутаминовой, аспарагиновой кислотами, глицином и др., которые являются L-формами, т.е. левовращающимися молекулярными структурами, чем отличаются от аминокислот, синтезированных химическим путем (правовращающимися). Указанные особенности пространственного поведения аминокислот кортексина позволяют им легче встраиваться в общий ритм метаболизма нейрона (что и обеспечивает биодоступность препарата). Баланс, существующий в кортексине между возбуждающими аминокислотами-нейромедиаторами (глутаминовая кислота, глутамат, глутамин, аспартат) и тормозными (глицин, таурин, фрагменты ГАМК, серин), определяет эффект снижения мышечного тонуса при патологии верхнего мотонейрона, а также противосудорожные свойства кортексина.

Результаты исследований

По нашим данным, кортексин является базовым препаратом в комплексном лечении детского церебрального паралича (ДЦП). Известно, что при этом заболевании преобладают спастические формы (гемипаретическая, диплегическая, двойная гемиплегия, спастико-гемипаретическая). Пролечено более 300 пациентов, страдающих ДЦП. Более эффективно снижалась спастичность мышц при применении кортексина у детей первых 4 лет жизни, у них же эффект появлялся уже к середине 10-дневного курса и удерживался несколько месяцев. По нашему мнению, дети первых лет жизни с ДЦП нуждаются в повторных курсах кортексина каждые полгода.

Интересен опыт использования кортексина для пролонгации препаратов ботулотоксина (диспорт, ботокс), локально снижающих тонус в спастичных мышцах. Под наблюдением находились 34 ребенка в возрасте от 8 месяцев до 7 лет со спастическими формами ДЦП, которым назначался кортексин через 3-4 месяца после инъекций ботулотоксина, что увеличивало время действия диспорта и ботокса на несколько месяцев.

Тканеспецифические и нутрицептивные свойства кортексина обеспечивают снижение спастичности и ригидности мышц. Содержащиеся в препарате аминокислоты-нейромедиаторы способствуют подавлению патологической усиленной импульсации центральных мотонейронов и ретикулярной формации, а также торможению моно- и полисинаптических рефлексов в спинном мозге. Этот механизм быстрого действия препарата срабатывает на ранних сроках заболевания.

Отмечена эффективность применения кортексина при демиелинизирующих и деструктивных процессах, при этом несколько отсроченный эффект снижения спастичности и ригидности мышц связан с улучшением процессов миелинизации у больных, получавших кортексин. Подтверждение этому – хороший эффект снижения мышечного

тонуса у 3 школьников, страдающих рассеянным склерозом, у 2 пациентов с лейкоэнцефалитом и у 1 больного с лейкодистрофией.

Кортексин активно поддерживает процесс миелинизации, что связано с тканеспецифичностью препарата, в том числе с содержанием фактора роста нервов, наличием аминокислот (глицин, тирозин, глутаминовая кислота, лизин, аланин и др.), участвующих в синтезе миелина. Демиелинизация, а чаще дисмиелинизация существенно влияют на нарушения мышечного тонуса (спастичность) и другие патологические феномены при страдании центрального мотонейрона у детей. Весьма часто это встречается при перинатальных поражениях головного мозга у недоношенных младенцев. У них из-за недостаточности кровоснабжения перивентрикулярной зоны происходит частичное разрушение белого вещества (перивентрикулярная лейкомаляция, перивентрикулярный некроз, кистозная форма перивентрикулярной лейкомаляции). В дальнейшем страдают процессы последовательной миелинизации структур головного мозга, которые в норме заканчиваются к 3-4-летнему возрасту.

У младенцев с тяжелыми деструктивными изменениями мозга (26 человек – с внутриутробными нейроинфекциями, 6 – с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией) А.П. Скоромец [3] изучена чувствительность иммуноцитов крови к нейроспецифическим антигенам. Более половины младенцев были со сроком гестации менее 30 недель, также обследована группа здоровых детей (15 человек) на первом месяце жизни, в конце второго и через полгода. Для оценки чувствительности иммуноцитов к нейроспецифическим антигенам применялась реакция торможения адгезии лимфоцитов (РТАЛ) в присутствии нейроантигенов. В РТАЛ использовали нейроспецифические антигены: белок S-100, основной белок миелина и галактоцереброзид 1-го типа. Рассчитывали индекс адгезии (ИА) как отношение среднего числа иммуноцитов в опытных лунках микропланшета, содержащих раствор нейроантигена, к таковому в контроле.

Установлено, что у здоровых младенцев ИА находился в пределах 0,71 - 1,33 единиц. У новорожденных детей с тяжелыми деструктивными процессами в абсолютных цифрах ИА изменялся незначительно. Вероятно, в острый период причинами разрушения мозга являются основные повреждающие нейрон факторы (гипоксия, отек, ишемия, инфекция), а не патоиммунные процессы. Однако у младенцев основной группы в первые полгода жизни адгезивная активность клеток при добавлении нейроспецифических антигенов имела тенденцию к увеличению, особенно у детей с ДНК-вирусными внутриутробными инфекциями. Чаще изменения ИА наблюдали при РТАЛ с белком S-100, в 3 раза реже изменялся ИА с основным белком миелина и галактоцереброзидом 1-го типа. Это отражало воздействие патологических факторов прежде всего на тело и отростки нейронов.

Вместе с тем анализ чувствительности иммуноцитов к нейроспецифическим антигенам выявил, что у 18 младенцев, в лечебные комплексы которых в первые 2 месяца жизни был включен кортексин, ИА РТАЛ нарастал менее существенно, чем при лечении другими нейротрофическими и ноотропными препаратами. Эти данные совпадают с результатами исследования проф. В.И. Головкина, проведенного в институте мозга человека РАН у больных с нейроборрелиозом, где отмечалась нормализация ИА РТАЛ при лечении кортексином, что проявилось снижением хронических и прогрессивных патологических форм нейроборрелиоза.

Как видно из вышеизложенных материалов исследований, применение кортексина в терапии различных деструктивных заболеваний мозга (нейроинфекции, нейротравма, тяжелая гипоксия и др.) приводит к поддержке пострадавшего нейрона и снижению аутоиммунных процессов в организме. Именно продукты распада нервной ткани, являющейся забарьерной для иммунной системы организма, становятся нейроспецифическими антигенами, запускающими аутоиммунные механизмы, особенно часто при нейроинфекциях. Улучшение показателей индекса адгезии иммуноцитов крови в присутствии нейроспецифических антигенов под влиянием кортексина свидетельствует о снижении процессов деструкции и о нормализации проницаемости ГЭБ.

В клинике детских болезней Военно-медицинской академии Т.Н. Платонова [7, 8] изучала эффективность кортексина при лечении заболеваний ЦНС у 120 больных детей с резидуально-органическими синдромами, которые являлись отдаленными последствиями закрытой ЧМТ (66 детей), нейроинфекций (11 детей), перинатальной патологии (36 пациентов). Отдельную группу составили больные, страдающие неврозом навязчивых движений (7 человек). Возраст детей – от 1 года до 15 лет, преобладали школьники (88 детей), различий по полу не было. Все больные поступали в клинику в периоде декомпенсации, с жалобами на головную боль (у 77 человек), головокружение (у 36), снижение слуха и шум в ушах (у 5). Рвоту на пике головной боли отмечали 11 детей, у 25 отмечалась болезненность при движении глазных яблок, различные диссомнии были у каждого третьего ребенка. Успеваемость в школе снизилась у 68 детей, утомляемость отмечалась практически у всех поступивших, как и нарушения поведения, раздражительность и неуравновешенность. В группе детей раннего возраста часто отмечалась задержка психомоторного или речевого развития. У 25% пациентов выявлены ликвородинамические нарушения, у более 50% детей диагностировали синдром нейроциркуляторной дисфункции. Психопатологические синдромы отмечали у 10% больных в группе школьного возраста.

Терапия с применением кортексина проведена 94 больным с различными резидуально-органическими синдромами ЦНС в период их декомпенсации [9]. Контрольную группу составили 26 больных, пролеченных общими средствами. Кроме клинического неврологического обследования использованы методы биохимического, психологического и электрофизиологического исследования, которые проводили до начала курса и через неделю после него.

В группе детей, получавших кортексин, хороший результат достигнут у 42,3% пациентов, удовлетворительный – у 22,4%. В контрольной группе удовлетворительные и «без изменений» результаты отмечались в два раза чаще, чем в основной.

По данным корректурной пробы Бурдона проведено исследование функции внимания до и после лечения с оценкой таких параметров, как вработываемость и устойчивость внимания. У больных детей основной группы отмечено существенное улучшение функции внимания, статистически достоверное по сравнению с контролем (рис. 1).

Кортексин оказывает непосредственное влияние на метаболизм нервных клеток, что способствует полному восстановлению функций головного мозга. Это доказано с помощью метода органоспецифической диагностики (КФК-ВВ) – определение уровня мозговой фракции креатинфосфокиназы (КФК-ВВ) в сыворотке крови. Обследовано 57 детей в возрасте от 1 до 15 лет; группу здоровых детей составили 10 человек (17,5%), группу больных – 47 человек (82,5%). Из них 36 (63,3%) – дети с отдаленными последствиями ЧМТ, 9 (14%) перенесли нейроинфекцию и 2 (3,5%) страдали навязчивыми тиками. Определяли содержание цитоплазматического КФК-ВВ-изофермента с помощью электрофоретической системы «Paragon» фирмы «Beckman» (США). У детей в отдаленном периоде травматических и инфекционных состояний от-

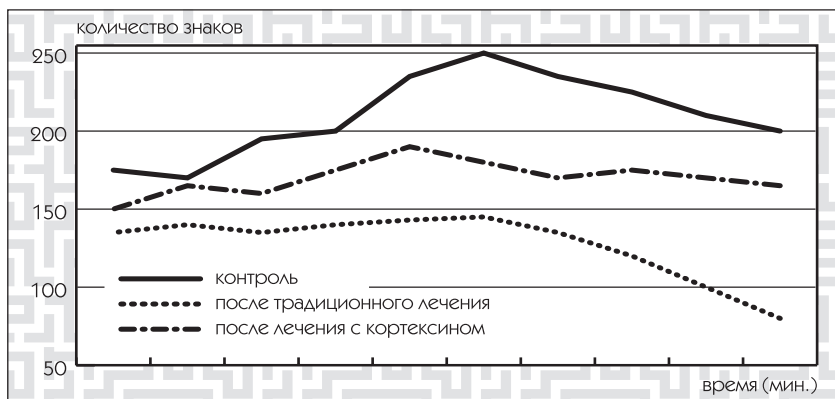


Рис. 1. Динамика выполнения корректурной пробы больными сравнимых групп после лечения различными способами

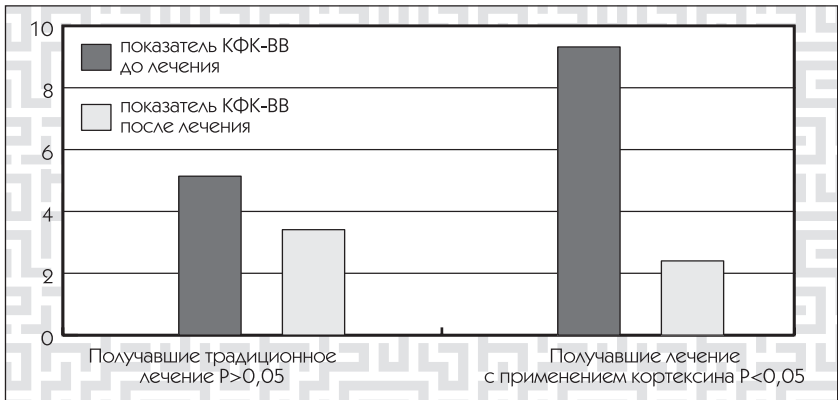


Рис. 2. Уровень КФК-ВВ-изофермента в сыворотке крови в зависимости от способа лечения

мечалось достоверное повышение уровня КФК-ВВ-изофермента в сыворотке крови, оно составило $8,6 \pm 1,56\%$ ($p > 0,05$).

Динамика содержания КФК-ВВ-изофермента в сыворотке крови под влиянием комплексного лечения с применением кортексина исследована у 36 больных детей (рис. 2). Кортексин вводили в дозе 0,5 мг/кг детям с массой тела до 20 кг и по 10 мг в/м – однократно детям с массой тела более 20 кг; курс лечения составил 10 дней. В 62,2% случаев (23 человека) на фоне введения кортексина наблюдалось отчетливое снижение содержания КФК-ВВ-изофермента в сыворотке крови. Наиболее достоверными эти изменения были в группе детей с отдаленными последствиями ЧМТ (70,8%) – $p < 0,05$. Необходимо отметить, что во всех группах сравнения показатель КФК-ВВ-изофермента оказался ниже, чем до лечения, однако различия в группе традиционного лечения оказались недостоверными ($5,14 \pm 1,8\%$ – до лечения; $3,41 \pm 1,08\%$ – после лечения; $p < 0,05$). В группе, где применялся кортексин, произошло достоверное снижение изучаемого показателя ($9,32 \pm 1,91\%$ – до лечения, $2,4 \pm 0,81\%$ – после лечения; $p < 0,05$).

Многочратно доказанная в других исследованиях безопасность использования кортексина нами постоянно контролировалась; оценивалось общее состояние пациентов (самочувствие, жалобы, данные объективного исследования), проводились специальные клинические и биохимические анализы крови и мочи. В ходе лечения не появилось новых жалоб (жалобы, связанные с течением основного заболевания, практически всегда уменьшались), не было отрицательной динамики при объективном обследовании пациентов, не были отмечены патологические изменения в 3-кратных клинических анализах крови и мочи, что указывает на безопасность препарата. Побочных эффектов от введения препарата не наблюдалось.

Выводы

1. Представленные результаты и многолетний успешный клинический опыт лечения более 1500 пациентов подтверждают высокую терапевтическую эффективность отечественного препарата кортексина и большие возможности его применения в детской неврологической практике.

2. Отсутствие побочных эффектов, четкая «адресность» препарата, совместимость со всеми методами и способами лечения – важные терапевтические характеристики кортексина.

Список литературы

1. Никерова Т.В., Глухов Б.М., Васюнина А.В. Кортексин в лечении гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных // Фармакотерапия, диагностика и реабилитация в клинике внутренних болезней. Материалы Первого Сибирского Конгресса «Человек и лекарство». Т. I. Красноярск, 27-29 мая 2003. С. 125.
2. Белоусова Т.В. Терапия перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей – эффективность кортексина // TERRA MEDICA – Кортексин. 2004. №1. С. 5–7.
3. Скоромец А.П. Инфекционные поражения нервной системы у новорожденных // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб, 2001. 24 с.
4. Иванникова Н.В., Эсаулова И.В., Авдоница В.Ю., Кукушина Л.В. Кортексин в комплексной абилитации и реабилитации детей с ограниченными возможностями // TERRA MEDICA – Кортексин. 2004. №1. С. 7.
5. Гузева В.И., Трубочева А.Н. Применение кортексина в комплексном лечении эпилепсии у детей // Материалы XII Всероссийской конф. «Нейроиммунология» и Научн. практ. конф. неврологов. СПб., 30 июня – 4 июля 2003 года. С. 43.
6. Онопричук Е.И., Треймут Ю.А., Иванова Н.В. Специфические расстройства развития речи у детей дошкольного возраста. Эффективность кортексина. // TERRA MEDICA. 2004. № 3. С. 35–38.
7. Платонова Т.Н. Терапевтическая коррекция отдаленных последствий приобретенных энцефалопатий у детей // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1998. 24 с.
8. Рыжак Г.А., Малинин В.В., Платонова Т.Н. Кортексин и регуляция функций головного мозга. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2001. 160 с.
9. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П., Платонова Т.Н., Середа Ю.В., Федоров О.А. Ноотропные и нейропротекторные препараты в детской неврологической практике // Вестн. Росс. Воен.-мед. академ. 2001. № 1 (5). С. 24–29.