

М.М. ДЬЯКОНОВ<sup>1</sup>, П.Д. ШАБАНОВ<sup>2</sup><sup>1</sup> ГК «Герофарм», директор отдела науки, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> ФГБНУ «ИЭМ», руководитель отдела нейрофармакологии имени С.В.Аничкова, Санкт-Петербург, Россия**МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ НИЗКОДОЗИРОВАННОЙ ПЕПТИДНОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ В МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР)**

*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.

Истоки нейропротекторной терапии относятся к 1967 году, 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.

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

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 10мг + аминокислота глицин 12 мг – стабилизатор), не превышает 10 кДа [1]. Установлено, что после внутримышечного введения, через 5-10 минут, 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-ти дневном курсе терапии ОНМК, так и при многомесячном его введении (больные в вегетативном состоянии), подтвердил безопасность этого способа доставки препарата [3,4].

Вопросы оценки дозозависимости пептидных препаратов не всегда однозначны. Так, в исследованиях на клеточных культурах установлено, что прямого дозозависимого эффекта кортексина – нет, 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 [5].

Первичные результаты доклинических НИР, полученные ещё 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 дня жизни ребёнка [6]. Он просто необходим в терапии ДЦП, при дефиците внимания и гиперактивности, особенно у школьников, а также при лечении вегетососудистой дистонии [7].

Объяснение фармакологического действия кортексина базируется на теории пептидного каскада, с учётом специфики которой, в последние десятилетия происходила трансформация дозировки и курса [8]. 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-ти дневном стандартном курсе терапии, препарат стал вводиться дважды в сутки по 10 мг (утром и днём) [9,10]. Дальнейшая тактика состояла в увеличении количества курсов применения препарата при ОНМК – в течение месяца стали проводить два десятидневных курса (с перерывом в 10 дней между ними) внутримышечного введения кортексина при ежедневном его назначении 10 мг + 10 мг (утром и днём) [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-ти 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 дня заболевания, при этом не только снижается двухмесячная летальность в остром и раннем восстановительном периодах, но и повышается реабилитационный потенциал больного, предотвращается нарастание постинсультной когнитивной дисфункции [20].

Так по результатам трёх плацебо контролируемых исследований с участием 432 больных с ОНМК, выполненных по одному Протоколу [9,11,19], подтверждено, что применение кортексина в остром периоде двумя десятидневными курсами по 20 мг ежедневно (10мг утром и 10 мг днём) сопровождается:

- выраженным регрессом двигательного дефицита (более чем у 95% больных);
- хорошим функциональным восстановлением через два месяца после инсульта у более, чем 90% пациентов;
- достижением полной независимости в повседневной деятельности у 90 % больных;
- восстановлением когнитивных функций констатировано у 85 % пострадавших.

Также установлено, что на 28 сутки 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 снижает риск формирования синдрома полиорганной недостаточности [19]. Так, прогнозирувавшийся по клинической картине у 48% больных синдром тяжелой полиорганной недостаточности, по данным авторов, удалось предотвратить, т.к. эти пациенты получали кортексин в дозе 10 мг два раза в сутки, курсом продолжительностью в 10 дней.

В то же время показано [16], что ежеквартальное применение кортексина курсом в 10 дней, по 10 мг, в сутки предупреждает развитие и прогрессирование постинсультных когнитивных нарушений у больных, перенесших ОНМК, тогда как в контрольной популяции пациентов – когнитивный дефицит нарастает. Примечательно, что кортексин успешно используется в комплексном лечении постинсультной эпилепсии [21].

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

больного) с последующим, ежедневным двухразовым введением курсом 10 дней – даёт выраженный эффект в восстановлении двигательных, речевых и чувствительных нарушений, определяя в итоге положительную неврологическую динамику у 96,6% больных с этой тяжелой неврологической патологией [22,23].

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 плацебо контролируемых исследованиях отмечено, что отдельные характеристики неврологического статуса через месяц после проведенного курса (на 41-43 день наблюдения) имели тенденцию к снижению [15]. С учётом этого, очередным шагом в совершенствовании низкодозированной нейропротекции в терапии ХИМ явилась работа, выполненная в Центре неврологии РАН, 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 [14].

Представляется обоснованным и дальнейшая логика изменения тактики лечения больных 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-ти дневный курс больной получает всего 0,22-0,44 грамма пептидов!);
- практически полное отсутствие побочных эффектов;
- энерготропное сберегающее действие препарата, доказанное на доклинических и клинических исследованиях [14,17,18];
- 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].

Иммунотропность органопрепаратов таких как кортексина и ретиналамин, установленная ещё на этапе доклинических исследований многократно подтверждена повседневым клиническим опытом, что является важным положительным фактором преимуществ 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 офтальмопротекции с использованием ретиналамина отражает успешность её 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 приживания сетчатки после операций при регматогенной отслойке сетчатки. Сочетанное применение Ретиналамина и Кортексина в офтальмологии при патологии зрительного нерва является в настоящее время методом выбора.

Также, тезисно, можно 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.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Кортексин (cortexin).Видадь.2010, С.Б-712.
- 2 Клиническая электроэнцефалография / СПб.: Наука.2012.- 256 с.
- 3 Скороходов А.П., Белинская В.В., Колесникова Е.А. и др. Опыт нейропротекции при терапии ишемического и геморрагического инсульта / Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения.// СПб.: Наука. 2007 - .С.17-30.
- 4 Кондратьева Е.А. Интенсивная терапия пациентов в вегетативном состоянии./ Кортексин – пятилетний опыт отечественной неврологии// СПб.:Наука. 2005.-С.126-131.
- 5 Шрам С.И., Байбак А.В. Цитопротективное действие кортексина и ретиналамина на модели некротической гибели нейронов , вызванной окислительным стрессом / Пептидная нейропротекция . СПб.: Наука. 2009.- С.10-20.
- 6 Белоусова Т.В. Комплексная терапия критических состояний у новорожденных с перинатальными повреждениями центральной нервной системы./ Кортексин-пятилетний опыт отечественной неврологии // СПб.:Наука. 2005.-С.15-29.
- 7 Чутко Л.С.,Пальчик А.Б. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью, диагностика , лечение. СПб.: Коста.2012.-160 с.
- 8 Ашмарин И.П. ,Обухова М.Ф. Современное состояние гипотезы о функциональном континууме регуляторных пептидов / Вестник РАМН.-1994,№ 10.- С.28-34.
- 9 Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А и др. Кортексин: новые возможности в лечении ишемического инсульта./ Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. СПб.: Наука .2007.: С.7-16.
- 10 Цереброваскулярная патология – новые возможности низкодозированной нейропротекции / Под редакцией А.А.Скоромца и Л.В.Стаховской.- СПб.: Наука. 2014.- 152 с.
- 11 Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н и др. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта / Вестн.Российской Воен-мед. академии. 2012,№ 1(37) . С. 238-244.
- 12 Беляева Н.А., Потапова А.А. Комплексное лечение острого периода ишемического инсульта с применением нейропептидов / Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения .СПб.: Наука .2007.С. 31-41.

- 13 Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Бойко А.Н. и др. Нейропротекторы в комплексной терапии больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в условиях кабинета клинической нейропсихиатрии ЦАО Москвы / Российский медицинский журнал.2009. - Т.17-№ 11(350). – С. 784-788.
- 14 Танашян М.М., Бархатов Д.Ю., Глотова Н.А., Коновалов Р.Н. и др. Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / Вестн. Российской Воен.-мед. академии.2011, № 3(35).- С. 181- 187.
- 15 Левин О.С., Сагова М.М. Кортиксин в комплексном лечении дисциркуляторной энцефалопатии / Кортиксин - пятилетний опыт отечественной неврологии // СПб.: Наука, 2005. С.89 – 98.
- 16 Александрова Н.А., Евзельман М.А. Многоцветная курсовая нейропротекция в терапии постинсультных когнитивных нарушений / Цереброваскулярная патология – новые возможности низкодозированной нейропротекции. - СПб.: Наука, 2014.- С.72 -81.
- 17 Шабанов П.Д., Вислобоков А.И. Нейропротекторное действие кортексина и кортагена / Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной практике. – 2013. - Т.11,№2. - С. 17 – 23.
- 18 Гранстрем О.К., Сорокина Е.Г., Пинелис В.Г. и др. Кортиксин : нейропротекция на молекулярном уровне. / Нейроиммунология. 2010.- Т.8,№ 1-2.- С. 34-40.
- 19 Машин В.В., Белова Л.А., Прошин А.Н., Евстигнеева А.Ю., Абрамова В.В., Васицкий Н.Р. Неврологический дефицит , синдром полиорганной недостаточности у больных с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах , возможности препарата кортексин/ Цереброваскулярная патология –новые возможности низкодозированной нейропротекции.-СПб.:Наука,2014.-С. 32-43.
- 20 Нургужаев Е.С., Митрохин Д.А. , Избасарова А.Ш., Нургужаев А.Е., Раимкулов Б.Н., Адильманова Б.Р. Применение кортексина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта средней тяжести/ Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова.2009.-Т.109.-№ 7.- С. 66-69.
- 21 Гафуров Б.Г.,Гафуров Ш.Б. Кортиксин в комплексном лечении постинсультной эпилепсии / Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова.2010.- Т.-№ 2.- С.88-90.
- 22 Цыган В.Н. Сравнительная оценка иммуномодулирующих свойств препаратов «кортексин» и «ноотропил» / Клиническая патофизиология.2015.№ 1.- С.7-15.
- 23 Новикова Л.Б., Сайфулина Э.И., Валитова Г.Г. Лечение церебрального инсульта с применением нейропротекции на догоспитальном этапе/ Вестник Российской воен.-мед.академии 2008 .№ 2( 22 ). С.51 – 56.

#### **М.М. ДЪЯКОНОВ, П.Д. ШАБАНОВ**

#### **МЕДИЦИНАДА ТӨМЕН ДОЗАЛЫ ПЕПТИДТІ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯНЫҢ КӨП ЖЫЛДЫҚ ТӘЖІРИБЕСІ**

**Түйін:** Неврология, терапия, офтальмология және басқа да пәндерде Кортиксин және Ретиналамин пептидтік препараттарын қолданудың 10-15 жылдық тәжірибесіне аналитикалық шолу ұсынылған. Кеңейтілген дәлелді база негізінде ми қан айналымы бұзылуының ауыр жағдайларында және мидың созылмалы ишемиясы кезінде, сонымен қатар басқа да «өзекті патология» кезінде төмен дозаланған нейропротекцияның тиімділігі көрсетілген.

**Түйінді сөздер:** төмен дозалы нейропротекция, кортексин, ретиналамин, қолдану саласы, тиімділігі.

#### **M.M. DIAKONOV, P.D. SHABANOV**

#### **LONG-TERM EXPERIENCE OF USING PEPTIDE NEUROPROTECTION WITH LOW DOSES IN MEDICINE**

**Resume:** Review of 10-15 years' experience of using peptide drugs Cortexin and Retinalamin 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, was shown based on an extensive evidence.

**Keywords:** neuroprotection with low doses, Cortexin, Retinalamin, course of use, efficacy.