

НОВОВОСТИ[®]

МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ



№ 17(257) • октябрь 2008

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕРЕБРОКУРИНА[®] И ИНФЛАМАФЕРТИНА В ДЕТСКОЙ ПСИХИАТРИИ

*А.П. ЧУПРИКОВ, профессор кафедры детской, социальной и судебной психиатрии НМАПО им. П.П. Шупика
Г.В. БУТКО, детский психиатр*

В настоящее время растет удельный вес психоорганической патологии как у детей, так и у взрослых. В план комплексной реабилитации обычно включается медикаментозная терапия, в том числе применение нейрометаболитов. К сожалению, данная группа препаратов имеет ряд ограничений — для многих медикаментов стимулирующего типа характерны побочные явления в виде раздражительности, возбужденности, агрессивности, а иногда развития эпилептических припадков. Применение их также ограничено временными интервалами и постепенным привыканием организма с уменьшением ожидаемой эффективности лечения. Таким образом, возникла необходимость в препарате, который бы наряду со стойким клиническим эффектом обладал трофическим, стимулирующим и протективным действием [14, 15].

В 1995 году украинскими учеными (НПП «НИР», Киев, Украина) был произведен препарат нового поколения нейропептидов — Цереброкурин[®] (регистрационное свидетельство № UA/7516/01/01 от 18.12.2007).

Цереброкурин[®] содержит свободные аминокислоты, нейропептиды, низкомолекулярные продукты контролируемого протеолиза низкомолекулярных белков и нейропептидов мозга эмбрионов крупного рогатого скота (именно эмбрион на раннем этапе онтогенеза содержит наибольшую концентрацию регуляторных нейропептидов, которые при соответствующей технологической об-

работке и составляют основу Цереброкураина[®]). В исходный субстрат препарата в том числе попадают фрагменты нейробластных стволовых клеток. Регуляторные нейропептиды (включая белки S-100, 14–04–08, аминокислоты) составляющие основу препарата, способствуют ремиелинизации, глиальной пролиферации и регенерации новых нейронов в развивающемся мозге ребенка [11, 14, 15].

Соотношение нейропептидов и аминокислот в препарате достаточно высоко, что выгодно отличает Цереброкурин[®] от других нейропротекторов [7]. Препарат безопасен с точки зрения возможного прионного вирусносительства, поскольку, с одной стороны, он пропускается через специальный фильтр, с другой — используются эмбрионы животных из одного животноводческого хозяйства, обеспеченных тщательным ветеринарным контролем [4, 7].

Недавно коллективом авторов (Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев и др., 2008) в эксперименте на животных была изучена экспрессия гена *c-fos*, гена раннего реагирования на ишемическую патологию головного мозга и его динамика под влиянием нейропротекторной терапии Цереброкураином[®], кортексином и семаксом. Исследования показали, что необратимые нейроиммуноэндокринные взаимодействия, возникающие при моделировании мозговой патологии, способны уменьшаться в своем объеме под влиянием нейропептидов, при этом морфологиче-

ский тип гибели нейронов сменялся более мягким апоптотическим. Из применяемых нейропептидов наиболее активным в нейропротекторном действии оказался Цереброкурин[®].

В экспериментальных исследованиях Т.К. Знаменской, В.И. Похилько и других (2006) искусственно создавалась умеренная гипоксия у беременных крыс, что приводило к изменению характеристик нейроцитов ствола мозга у новорожденных животных. Лечение последствий гипоксии Цереброкураином[®] и Цереброкураином[®] в сочетании с липидом предотвращало «структурный дистресс» митохондрий и разрушение миелиновых оболочек нейронов крысят.

Суммируя результаты приведенных экспериментальных исследований, а также клинических испытаний препарата в детской неврологии [7, 10, 14], можно представить следующие особенности его фармакологического влияния.

1. Нейротрофическая стимуляция — этот механизм обеспечивает жизнеспособность, дифференцировку нервной клетки, повышает ее устойчивость к повреждению. В связи с этим снижается смертность в острый период инсульта, препарат препятствует развитию цитотоксического отека мозга, защищает высокоспециализированные пирамидные клетки гиппокампа, ограничивает образование свободных радикалов после церебральной ишемии, улучшает микроциркуляцию головного мозга.

2. Нейромодуляторный эффект проявляется в улучшении поведенческих реакций, памяти, обучаемости.

3. Метаболическая регуляция — препарат оказывает протективное действие, защищая нервную клетку от молочнокислого ацидоза и улучшая утилизацию ею кислорода.

Показания для клинического применения Цереброкурина® при различной грубоорганической патологии центральной нервной системы (ЦНС) разрабатывались С.М. Кузнецовой и В.Н. Кузнецовым (1997), А.Н. Сергиенко (2002), О.С. Евтушенко и С.К. Евтушенко (2002), Е.В. Порошиной и др. (2004), Я.Л. Криштафовичем (2004), М.В. Сиротюком (2004) в ходе клинических испытаний у больных с остаточными явлениями острого нарушения мозгового кровообращения и страдающих хронической дисциркуляторной энцефалопатией, при психоорганическом синдроме с интеллектуальной недостаточностью, старческом и атеросклеротическом слабоумии, болезни Альцгеймера, церебральной астении различного генеза, в офтальмологической практике при дегенеративно-дистрофических заболеваниях сетчатки.

Под руководством С.К. Евтушенко в Донецке проведены многоплановые исследования влияния Цереброкурина® на различные органические и генетические заболевания ЦНС у детей и подростков, что, как нам кажется, заслуживает анализа с точки зрения полезности приобретенного опыта для нужд психиатрии детского и подросткового возраста.

Проведенные исследования у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения [8, 14, 15], на фоне приема Цереброкурина® показали улучшение общего состояния больных, увеличение общей двигательной активности, уменьшение эмоциональных нарушений, цефалгий и головокружений. В неврологической симптоматике отмечалось снижение мышечной гипертонии, повышение мышечной силы и объема движений в паретичных конечностях, уменьшение анизокопии, улучшение выполнения координационных проб. У пациентов с афатическими нарушениями наблюдалось улучшение спонтанной, диалоговой, автоматизированной повторной речи, появлялась способность к пересказу текста, увеличился объем слухоречевой памяти.

РЭГ-исследования показали vasoактивное действие препарата с уменьшением исходно повышенного тонуса артериальных сосудов и нормализацией венозного оттока. Анализ ЭЭГ отразил наиболее отчетливую положительную динамику в сложной перестройке ритмов мозга

вне зависимости от очага поражения в левом доминантном полушарии; при ОНМК в правой гемисфере увеличивается мощность основного альфа-ритма.

При клинико-лабораторной оценке Цереброкурина® у пациентов с ОНМК определяется гиполипидемический эффект со снижением концентрации общего холестерина, ХС ЛПНП крови, уменьшением коэффициента атерогенности, при этом не оказывается заметное отрицательное влияние на процессы кроветворения, гемостаз, азотвыделительную функцию почек и пигментобразующую функцию печени.

У больных с расстройствами резидуально-органического генеза на фоне лечения Цереброкурином® отмечалось значительное улучшение функции внимания, памяти, общей психомоторной активности. Изучено действие Цереброкурина® при различной психиатрической патологии, и по результатам полученного эффекта сделан вывод о его показанности при психоорганическом синдроме с интеллектуальной недостаточностью, специфических задержках интеллектуального и речевого развития, умственной отсталости, церебральной астении эндогенного, органического, сосудистого генеза, болезни Альцгеймера, старческом и атеросклеротическом слабоумии, эпилептическом слабоумии, амнестическом корсаковском синдроме в рамках интоксикационных и инфекционных психозов, церебрастенических и астенодепрессивных состояниях, при резистентных депрессиях в комплексной терапии в сочетании с антидепрессантами.

В детской неврологии Цереброкурин® широко применяется при детских церебральных параличах, афазиях, алалиях, задержках речевого развития [3, 4, 7]. Под руководством профессора С.К. Евтушенко проведены многоплановые исследования влияния Цереброкурина® на различные органические и генетические заболевания ЦНС у детей и подростков, что, как нам кажется, заслуживает анализа с точки зрения полезности приобретенного опыта для нужд психиатрии детского и подросткового возраста.

В ходе клинических исследований проводился осмотр детей не только неврологом, но и психиатром с целью оценки степени тяжести церебрального органического дефекта ребенка и выяснения сопутствующей соматической патологии. Для оценки тяжести состояния использовалась шкала по О.С. Евтушенко (1997), включающая 22 параметра, такие как: пове-

дение больного, состояние речевой функции, инстинкт самосохранения, развитие двигательных навыков, мышечный тонус, функции движения, наличие гиперкинезов, эписиндрома и др. В целом у здорового ребенка балльная оценка согласно этой шкале составляет 60 баллов, количество баллов уменьшается соответственно тяжести заболевания. Состояние речевой функции оценивалось согласно модифицированной балльной шкале по С.К. Евтушенко, О.А. Дубовцевой (1998), включающей такие параметры: состояние тонуса артикуляционной мускулатуры, объем активных движений языка, степень выраженности гиперкинезов, рефлексов орального автоматизма, степень моторной апраксии артикуляционного аппарата и др.

Дополнительно применялись клинико-инструментальные методы исследования: ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга и шеи, электроэнцефалокартирование с целью изучения клинической активности препарата Цереброкурин®, ЭКГ для оценки соматического статуса ребенка с целью решения вопроса о возможности включения ребенка в исследование, то есть в ходе исследования объективизировался прежде всего неврологический статус больного ребенка. В других исследованиях проводилось обследование психологом для оценки уровня развития ребенка. Дети дошкольного возраста обследовались по 6 субтестам: осуществление простых обобщений, конкретизация понятий, подбор противоположностей, нахождение лишнего понятия. Кроме того, использовался тест прогрессивных матриц Равена. Данные детей дошкольного возраста оценивались по шкале Векслера, то есть обращалось внимание на психоорганический дефект у больных детей [7].

Детям в ходе неврологических исследований Цереброкурин® вводился внутримышечно ежедневно однократно. Препарат дозировался в зависимости от возраста ребенка следующим образом: до 3 лет — 1 мл, старше 3 лет — 2 мл. Курс лечения составил 10 дней. Препарат применялся на фоне проведения комплексного реабилитационного лечения, включавшего в себя различные виды иглорефлексотерапии, физиотерапевтические процедуры, лечебную гимнастику, логопедические и психологические занятия, которые применялись индивидуально в зависимости от характера и тяжести неврологического дефицита. У детей с психоречевой задержкой и моторной алалией реабилитация проводилась

полиmodalной стимуляционной терапией по С.К. Евтушенко, О.А. Дубовцевой (1996).

Следует отметить, что ни в одном случае не применялись дополнительно медикаментозные препараты нейрометаболического или ноотропного ряда, вазоактивные препараты или методы физиотерапевтического воздействия, способные оказать влияние на когнитивные и мнестические функции головного мозга, а также церебральную гемодинамику.

Данные исследования биологической активности головного мозга отражают повышение уровня функционального состояния коры, которые определяются улучшением церебральной гемодинамики. Клиническими проявлениями подобных изменений на ЭЭГ являются: увеличение моторной и психической активности, улучшение концентрации внимания и интеллектуальных функций, уменьшение интеллектуального недоразвития, улучшение когнитивных функций и более высокий уровень социальной адаптации.

У детей с моторной афазией после курса лечения Цереброкурином® повышались концентрация внимания и речевая активность, оптимизировалась самостоятельная речь, понимание речи, фонематический анализ, а также уменьшалось количество парафазий.

При моторной алалии препарат способствовал увеличению словарного запаса, повышению речевой активности, улучшению концентрации внимания.

В случае дизартрии у детей в результате лечения отмечено улучшение артикуляции звуков, уменьшение кинетической диспраксии, увеличение скорости артикуляционных движений и темпа дифференцированных движений мышц кончика языка, уменьшение инертности и искажения слоговой структуры слова (пропуски, персеверации, перестановки слогов), уменьшение дистонических явлений мышц языка.

Первые результаты лечения Цереброкурином® у детей с ДЦП выражаются в улучшении психофизического состояния, повышении эмоциональной и двигательной активности, в том числе и речевой, начиная с 4–6 инъекций препарата [3, 4, 11, 14, 15].

Таким образом, клиницистами-неврологами получены убедительные данные о целесообразности применения Цереброкурина® при психоорганических расстройствах у детей и подростков.

Поскольку в современной детской психоневрологии трудно провести границу между неврологией и пси-

хиатрией, то успешная нейропротекторная и нейротрофическая терапия болезни Дауна, проведенная в Донецком областном детском клиническом центре нейрореабилитации, заслуживает в данном аспекте отдельного анализа [5]. Всего было пролечено 46 детей в возрасте от 1 года до 15 лет. Они были разделены на 4 группы: 1-я группа — дети до 3 лет, у которых на первый план выступает мышечная гипотония с задержкой речевого развития; 2-я группа — дети от 3 до 15 лет с легкой умственной отсталостью; 3-я группа — дети от 3 до 15 лет с умеренной умственной отсталостью; 4-я группа — дети от 3 до 15 лет с выраженной умственной отсталостью. Лечение Цереброкурином® проводилось в течение 1–4 курсов по 1,0–2,0 мл внутримышечно по 10 инъекций. После проведенной терапии во всех группах детей отмечалась положительная динамика, особенно у тех детей, которые в течение года получали четыре курса терапии Цереброкурином®. В речевой сфере улучшилась речевая активность (у 60 % детей), увеличился словарный запас (65 %), появилась фразовая речь (50 %), улучшилось звукопроизношение, понимание обращенной речи (75 %). В интеллектуальной сфере улучшились концентрация и устойчивость внимания (70 %), зрительная и слуховая память (75 %), увеличился темп мышления, появилось логическое мышление (65 %), контакт стал более стабильным, появился интерес к учебе. Улучшилась социальная адаптация — появились навыки самообслуживания и опрятности, интерес к общению со сверстниками. Все это в целом подтверждает полезность применения Цереброкурина® при трисомии 21-й хромосомы.

Целью нашего исследования являлась попытка сочетания Цереброкурина® с Инфламафертином при лечении детей с расстройствами психики и поведения.

Инфламафертин (производства НПП «НИР») содержит комплекс плацентарных регуляторных пептидов, производится из плаценты крупного рогатого скота. Сегодня это признанное противовоспалительное средство, так как оно обладает известным иммуноотропным действием: стимулирует функциональную способность фагоцитов слизистых и крови, увеличивает синтез противовоспалительных цитокинов, влияет на активность регуляторных субпопуляций лимфоцитов. При аутоиммунноагрессивных заболеваниях или синдромах уменьшает проявления иммунозависимого воспаления. Инфламафертин также обладает рассасывающим действием, предупреждает развитие спаечного процесса.

Сегодня в соответствии с Приказом МЗ Украины № 95 от 20.02.04 Инфламафертин применяется как в гинекологии, так и в лечении склеродермии и ревматоидного артрита. Препарат вводят внутримышечно по 2,0 мл через день, всего 10 инъекций на курс лечения.

В клинике детской психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика Цереброкурин® применяется с 2006 г. За это время пролечено 40 детей с различными расстройствами психики и поведения. Возраст детей колебался от 1,5 до 11 лет. Дети распределены согласно диагнозам: различные варианты детского аутизма, в том числе коморбидные с умственной отсталостью (синдром Каннера) — 23 человека; умственная отсталость, в том числе синдром Дауна — 6 человек; задержка развития речи, в том числе с ее отсутствием — 7 человек; синдром дефицита внимания с гиперактивностью на фоне минимальной мозговой дисфункции — 4 человека. В большинстве случаев Цереброкурин® применялся курсом по 10 инъекций (доза 1,0–2,0 мл), изредка по 20 инъекций, через день.

У детей в ходе иммунологического обследования выявлялись дисбаланс или недостаточность Т-клеточного звена иммунитета, высокий уровень ЦИК и нейросенсибилизация к мозговым антигенам, а также достаточно часто высокие титры антител к HHV6, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна — Барр и др., и иногда сами признаки персистирующей вирусной инфекции. У трети больных отмечался существенно низкий уровень иммуноглобулина А в крови и патологическая активизация В-звена иммунитета. Таким образом, можно предположить, что психические и психоорганические расстройства наблюдались на фоне неспецифического смешанного комбинированного хронического иммунодефицитного состояния. Это позволило сочетать применение Цереброкурина® с Инфламафертином. Инфламафертин применялся у 40 детей — через день, всего на курс 10 инъекций, Цереброкурин® и Инфламафертин чередовались.

Детям назначали индивидуально подобранную психофармакотерапию (при детском аутизме это могли быть rispидон, золофт, ламотриджин; при умственной отсталости и задержке развития речи — ноотропы, препараты гинкго билоба, соматина), которая не давала заметного желаемого эффекта в течение 4–6 месяцев.

Уже после первого курса Цереброкурина® в сочетании с Инфламафертином отмечалось положительное влияние на коммуникативность — дети становились более контактными, более общительными, появлялся глазной контакт, усложнялись игровые интересы, у детей с отсутствием речи возвращалось лепетание, появлялись первые слова, улучшались когнитивные способности. При этом на первый курс препаратов улучшение было более ярким, чем на последующие. В целом клинически определяемое улучшение диагностировалось у 85 % детей, получавших лечение. Лишь изредка возникала необходимость прервать лечение в связи с резким усилением раздражительности и плаксивости (у 1 больной).

Применение Инфламафертина после 3–4 инъекций иногда вызывало асептическую гиперемию, что связано не с аллергической реакцией на препарат, а со способностью Инфламафертина восстанавливать провоспалительные реакции и синтез противовоспалительных цитокинов [1]. При ярко выраженном дискомфорте (покраснение, зуд в области введения инъекции) введение препарата прерывали на несколько дней либо уменьшали дозировку препарата, не прекращая при этом введение Цереброкурина®.

Таким образом, сочетание Цереброкурина® с Инфламафертином перспективно для дальнейшего изучения и применения в детской подростковой психиатрии.

В процессе лечения Цереброкурином® и Инфламафертином как нами, так и другими авторами были отмечены такие особенности:

1. Местные реакции на введение Инфламафертина: гиперемия, отек кожных покровов в месте введения препарата, безболезненный при пальпации, не сопровождается общей реакцией в виде гипертермии, головной боли и т.д. Скорость проявления и выраженность подобной реакции на введение препарата являются показателем ожидаемой иммунологической реактивности организма в целом.

2. Некоторое двигательное оживление и расторможенность после введения Цереброкурина®. При этом не требуется отмены препарата, как правило, достаточно придерживаться рекомендаций по его использованию, изложенных в инструкции по применению, и вводить препарат в первой половине дня. В единичных случаях возможно фоновое назначение легких седативных средств.

Таким образом, можно заключить следующее:

1. Цереброкурин® является пер-

спективным препаратом в лечении психоорганических и психических заболеваний ЦНС у детей, сопровождающихся задержкой психоречемоторного развития, аутизмом, умственной отсталостью, алалией, приобретенной афазией, при последствиях острого нарушения мозгового кровообращения, сопровождаемых снижением памяти и когнитивных функций.

2. Целесообразно проведение повторных курсов лечения препаратом тем детям, у кого после первого курса лечения отмечен положительный эффект.

3. Сочетание Цереброкурина® с Инфламафертином патогенетически вполне обоснованно, хотя и требует расширения контингента пользующихся больных и дополнительных исследований.

Литература

1. Гирина О.Н., Кузнецова Л.В., Пилецкий А. М., Романюк Л. И., Плехотник С. В., Гришило А.П. Влияние Инфламафертина на иммунный и цитокиновый статус больных бронхиальной астмой, хронической и острой крапивницей в процессе лечения. // Провизор. — 2004. — № 7. — С. 10-11.

2. Губский Ю.П., Беленичев И.Ф., Павлов С.В., Левицкий Е.Л., Жернова Г.А. Роль гена раннего реагирования *c-fos* в норме и нейродеструктивной патологии. Возможности фармакокоррекции нейропептидными лекарственными средствами // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 9(244). — С. 16-19.

3. Евтушенко О.С. Цереброкурин® в Донецком областном детском клиническом центре нейрореабилитации детей с органическими заболеваниями нервной системы. Результаты проведения клинической апробации препарата // Журнал неврологии и психиатрии им. С. Корсакова. — 2001. — № 7. — С. 62-65.

4. Евтушенко С.К. Постлицензионный опыт применения препарата Цереброкурин®. Цереброкурин® в реабилитации детей с психомоторной задержкой развития // Здоровье Украины. — 2002. — № 4. — С. 19.

5. Евтушенко С.К., Евтушенко О.С., Лисовский Е.В., Алешникова Л.Я., Порошина Е.В., Евтушенко П.С., Евтушенко Т.Г. Нейропротекторная и нейротрофическая терапия болезни Дауна // Международный неврологический журнал. — 2008. — № 3(19). — С. 125-128.

6. Евтушенко С.К., Дубовцева О.А. Применение Цереброкурина® у детей с речевыми нарушениями и умственной отсталостью на фоне органиче-

ского поражения ЦНС // Журнал неврологии и психиатрии им. С. Корсакова. — 2001. — № 7. — С. 62-65.

7. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С., Дубина С.П., Порошина Е.В. Цереброкурин® как базисный препарат, улучшающий качество жизни детей с органическими заболеваниями мозга // Новости медицины и фармации. — 2005. — № 1(161). — С. 10-11.

8. Ена Л.М., Кузнецова С.М., Кузнецов В.Н. и др. Результаты проведения клинических испытаний препарата Цереброкурин® на базе Института геронтологии АМН Украины // Материалы экспериментальных и клинических испытаний препарата Цереброкурин®. — Киев, 1997 — С. 115.

9. Знаменская Т.К., Похилько В.И., Розова К.В., Ковалева О.М., Костюкова К.О. Морфофункциональные изменения митохондрий нейроцитов ствола мозга крыс в условиях экспериментальной модели гипоксии и их коррекция Цереброкурином® и липином // Перинатология и педиатрия. — 2006. — № 4(28). — С. 83-86.

10. Криштафович Я.Л. Использование Цереброкурина® в комплексной реабилитации детей с органическими поражениями нервной системы // Провизор. — 2004. — № 20. — С. 13.

11. Порошина Е.В., Евтушенко С.К., Евтушенко О.С., Лисовский Е.В. Цереброкурин® — возможности терапии при болезни Дауна // Материалы международной научно-практической конференции г. Донецк — Святогорск, 2–3 октября 2003. — С. 345-347.

12. Сергиенко А.Н. Применение препарата Цереброкурин® при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки // Новости медицины и фармации. — 2001 — № 12(97). — С. 8.

13. Сиротюк М.В. Цереброкурин® и гипербарическая оксигенация в лечении детского церебрального паралича // Новости медицины и фармации. — 2004. — № 18(158). — С. 13.

14. Сиротюк М.В. Новые перспективы реабилитации детского церебрального паралича в условиях клинического санатория // Сборник «Социальная педиатрия». Материалы 7-го украинско-баварского симпозиума. — Днепропетровск, 5–8 октября. — Вып. 3. — 2005. — С. 222-224.

15. Сиротюк М.В. Цереброкурин® в лечении органической патологии центральной нервной системы // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы госпитальной медицины». — Севастополь, ноябрь, 2005.