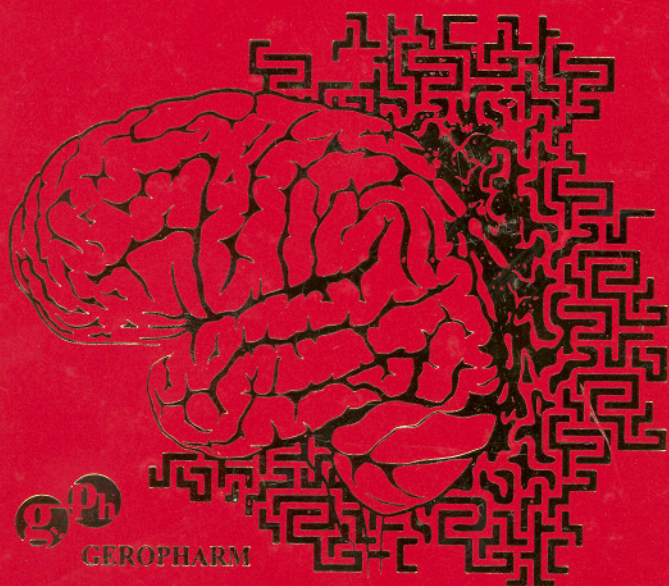


# CORTEXIN

FIVE YEARS IN NEUROLOGICAL  
PRACTICE IN RUSSIA



“NAUKA”

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОРТЕКСИНА В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО И ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТОВ

**А.П. Скороходов**, профессор

*Воронежская Государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, ГKB № 9  
г. Воронеж, Россия*

### AN EXPERIENCE OF USING CORTEXIN IN TREATMENT OF ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC STROKE

**A.P. Skorokhodov**, Professor

*N.N. Burdenko Medical Academy and Municipal Hospital No. 9. Voronezh, Russia*

*Using Cortexin in early treatment of ischemic and hemorrhagic stroke has been shown to be highly efficient and cost-effective.*

#### Состояние вопроса

**П**роблема ранней диагностики и лечения мозговых инсультов – одна из важнейших в современной медицине. Значительный рост заболеваемости ишемическим инсультом (ИИ), в том числе у лиц трудоспособного возраста, приводящий к потере трудоспособности и частым летальным исходам, определяет актуальность применения новых методов лечения и лекарственных препаратов.

За последние годы удалось найти причины повреждения ткани мозга при острой церебральной ишемии. Показано, что метаболизм кислорода в наибольшей мере страдает в центральной зоне ишемии, а в меньшей степени – в демаркационной. Область мозга с наиболее выраженным снижением кровотока (менее 10 мл на 100 г/мин) становится необратимо поврежденной в течение 6-8 минут с момента развития острого нарушения мозгового кровотока («сердце» или «ядерная зона» инфаркта). В течение нескольких часов центральный «точечный» инфаркт окружен ишемизированной, но живой тканью, которая содержит электрически невозбудимые, но жизнеспособные клетки (со снижением мозгового кровотока до 20 мл на 100 г/мин), – так называемой зоной ишемической полутени, или пенумбры [1]. Это область «критической», или «нищей» перфузии, где нейрональная функция снижена, поскольку не обеспечиваются метаболические запросы ткани, но клетки все еще остаются жизнеспособными с сохраненным ионным гомеостазом. Вследствие того, что резерв локальной перфузии исчерпан, нейроны в зоне ишемической полутени становятся чувствительными к любому дальнейшему падению перфузионного давления, вызванному, например, вторичной гиповолемией, препаратами для снижения кровяного давления и даже быстрым вставанием больного с постели. Развитие некроза в области ишемической полутени, вероятно, можно предотвратить, если избегать вышесказанного и применять

реперфузию и нейропротективные препараты. Сочетание обоих терапевтических направлений считается наиболее оправданным.

При геморрагическом инсульте (ГИ) патофизиология первичного внутримозгового кровоизлияния разнообразна: анатомические факторы (повреждения или пороки развития сосудистой сети мозга), гемодинамические факторы (давление крови) и факторы свертывания крови (влияющие на функцию тромбоцитов или систему свертывания крови). Разрыв кровеносного сосуда неизбежно ведет к разрушению проводников в белом веществе и необратимому повреждению части нейронов в базальных ядрах и коре. Прямое механическое сдавливание мозговой ткани вокруг гематомы и некоторое влияние вазоконстрикторных веществ в излившейся крови приводят к нарушению кровоснабжения [2]. Ишемия клеток способствует дальнейшему набуханию мозга из-за отека, который первоначально является цитотоксическим, а затем становится вазогенным. Зона ишемии вокруг гематомы может увеличиваться за счет системных факторов, таких как гипотензия и гипоксия. Клинические проявления отсроченной ишемии мозга при субарахноидальном кровоизлиянии развиваются постепенно, обычно между 4-м и 12-м днем. У 25% пациентов ишемия вызывает полушарный дефицит, еще у 25% – снижение уровня сознания, и у оставшихся 50% оба эти признака возникают одновременно [3].

В последние годы результаты компьютерной томографии (КТ) головного мозга при ГИ изменили представление ученых о крайне неблагоприятном течении паренхиматозно-вентрикулярных геморрагий, основанное преимущественно на клинико-патоморфологических исследованиях.

По данным некоторых авторов, хирургическое лечение ГИ не имеет преимуществ перед консервативным лечением. Так, показатель смертности и инвалидности в группе краниотомии оказался выше, чем в группе медикаментозного лечения [4–5]. Поэтому большое значение в лечении ГИ имеет поиск новых эффективных лекарственных препаратов.

Патогенетическая терапия ИИ имеет два основных направления: реперфузия и нейропротекция.

Реперфузия при острой фокальной ишемии мозга дает наибольший эффект в первые минуты развития инсульта и может применяться в пределах 3–6 часов. Затем при ее использовании значительно нарастает риск не только реперфузионного повреждения, но и геморрагических осложнений. Кроме того, терапевтическая реперфузия безопасна только после визуализации характера инсульта при КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

Другое направление терапии – нейропротекция (цитопротекция, метаболическая защита мозга), которая может использоваться как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах лечения при появлении первых симптомов инсульта, даже при возможном геморрагическом характере заболевания.



Выделяют первичную нейропротекцию, прерывающую быстрые реакции глутамат-кальциевого каскада, и вторичную – направленную на уменьшение степени выраженности отдаленных последствий ишемии: блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, усиление трофического обеспечения, прерывание апоптоза. После формирования морфологических инфарктных изменений в веществе мозга все большее значение приобретает репаративная терапия, направленная на улучшение пластичности здоровой ткани и активацию образования полисинаптических связей. Вторичные нейропротекторы, обладающие трофическими и модуляторными свойствами, а также ноотропы усиливают регенераторно-репаративные процессы, способствуя восстановлению нарушенных функций [6].

Исторически наиболее известен препарат нейротрофического ряда церебролизин – белковый экстракт вытяжки из головного мозга свиней, действие которого обусловлено фракцией низкомолекулярных пептидов [7]. Проведенные исследования продемонстрировали благоприятное влияние препарата в суточной дозе 10-30 и более мл на течение острого периода каротидного ИИ при разной степени тяжести заболевания [6], в течение 10-21 дня и более.

К средствам репаративной терапии относятся производные ГАМК (ноотропы), особенно в случаях превалирования в клинике очагового неврологического дефекта. Из этой группы доступным (по цене) является препарат ноотропил (пирацетам), обладающий следующими действиями: вазоактивным и антиагрегантным; быстрым метаболическим, связанным с активацией энергетического метаболизма и окислительно-восстановительных процессов; отсроченным метаболическим, повышающим пластичность церебральной ткани. Изучение дозозависимой эффективности ноотропила (пирацетама) показало, что его оптимальными дозами в первые 10-15 дней ИИ являются 6-12 г в сутки при внутривенном введении. Однако для достижения максимального клинического эффекта рекомендуется длительное применение препарата с переходом на пероральный прием в суточной дозе 4,8 г с 15-го дня заболевания на протяжении еще 1-1,5 месяцев [6, 8].

Для вторичной нейропротекции используются также семакс, мексидол, пикамилон, эмоксипин, глиатилин и др.

## Материалы и методы

Нами проведено клиническое изучение эффективности нейрометаболической защиты мозга у больных в остром периоде ИИ и ГИ с применением препарата пептидной структуры кортексина.

Механизм действия кортексина связан с его метаболической активностью: он регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМК-ер-



гическое воздействие, обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга. Препарат обладает церебропротекторным действием, улучшает память и обучаемость, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряет восстановление функций головного мозга после стрессорных воздействий.

Кортексин заслуживает особого внимания, поскольку он дает мощный нейротрофический эффект, используется в urgentной неврологии при патологических состояниях, сопровождающихся отеком-набуханием головного мозга (нейротравма, эпилептический статус, менингоэнцефалиты, комы, вегетативные состояния).

Мы с успехом используем кортексин в лечении ИИ и ГИ с 2000 г. [9–11].

Были пролечены кортексином (10 мг в/м в течение 10 дней) 35 больных (24 мужчины, 11 женщин) с полушарным ИИ в возрасте от 42 до 76 лет (средний возраст –  $57,5 \pm 2,7$  года): у 21 больного был средний инсульт (СИ) и у 14 – большой инсульт (БИ).

Лечение большими дозами ноотропила (по 12 г внутривенно капельно ежедневно в течение 10 дней, с последующим приемом ноотропила в капсулах по 800 мг x 2 раза в сутки) проведено 23 (мужчин – 13, женщин – 10) больным, в возрасте от 44 до 72 лет (средний возраст –  $57,4 \pm 2,5$  года): 10 – с СИ и 13 – с БИ. Контрольная группа состояла из 105 (мужчин – 63, женщин – 42) больных с полушарным ИИ в возрасте от 40 до 82 лет (средний возраст –  $56,5 \pm 2,7$  года), не получавших в лечении кортексин и ноотропил в больших дозах (с СИ – 38, с БИ – 67) (табл. 1).

Все больные с ИИ получали базисную, максимально унифицированную терапию, направленную на нормализацию гомеостаза, центральной и церебральной гемодинамики. Острое начало, общемозговые и очаговые симптомы, данные дополнительных методов исследований позволили установить локализацию, а КТ головного мозга – характер и размеры полушарного ИИ. По данным КТ головного мозга, больные с очагами ишемии мозга размерами от 16 до 30 мм отнесены к СИ, а с очагами ишемии размерами больше 30 мм – к БИ (рис. 1, 2).

Неврологическая симптоматика клинически оценивалась в баллах по шкале Оргогозо и оригинальной шкале [12] до и после лечения,

Таблица 1. Характеристика пролеченных больных с ИИ

Группы больных	Всего	Мужчин	Женщин	Средний возраст	СИ	БИ
Контрольная группа	105	63	42	$56,5 \pm 2,7$	38	67
Лечение ноотропилом	23	13	10	$57,4 \pm 2,5$	10	13
Лечение кортексином	35	24	11	$57,5 \pm 2,7$	21	14



Рис. 1. Большой инсульт.

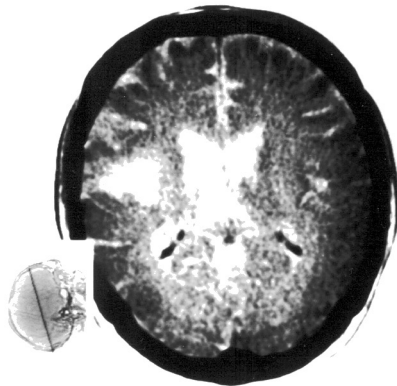


Рис. 2. Средний инсульт.

и результаты сравнивались по приросту суммарного ишемического балла (СИБ). Средняя сумма баллов до лечения была приблизительно одинаковой во всех сравниваемых группах (табл. 2 и 3).

Динамика клинических проявлений у больных с ИИ при лечении кортексином в острейшем периоде заболевания доказывает положительное влияние препарата как на общемозговые, так и на очаговые неврологические симптомы. Так, после 5-6 дней лечения у больных улучшалась общемозговая симптоматика, отмечалась положительная динамика в восстановлении нарушенных функций, особенно речевых нарушений в виде афазии. Эффективность восстановления нарушенных функций по

Таблица 2. Эффективность восстановления нарушенных функций по приросту СИБ при СИ

Группы больных	Шкалы	До лечения	После лечения	СИБ
Контрольная группа, n = 38	Оргогозо	58,6±3,8	85,0±2,4	26,5±2,5
	Оригинальная	37,9±0,9	45,1±0,4	7,1±0,7
Ноотропил, n = 10	Оргогозо	47,0±3,1	78,1±4,1	31,0±2,9*
	Оригинальная	33,7±0,9	43,4±1,3	10,0±1,4**
Кортексин, n = 21	Оргогозо	54,6±4,2	87,4±5,4	33,2±4,1*
	Оригинальная	36,2±1,4	45,9±0,6	9,2±0,8**

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по отношению к контрольной группе.

Таблица 3. Эффективность восстановления нарушенных функций по приросту СИБ при БИ

Группы больных	Шкалы	До лечения	После лечения	СИБ
Контрольная группа, n = 67	Оргогозо	46,0±2,6	71,3±3,1	25,0±2,9
	Оригинальная	34,2±0,8	40,5±1,2	6,3±1,0
Ноотропил, n = 13	Оргогозо	44,6±7,6	75,8±8,9	31,4±4,6**
	Оригинальная	35,1±2,3	43,3±1,6	8,1±1,4*
Кортексин, n = 14	Оргогозо	44,8±3,6	75,2±4,3	30,4±3,4*
	Оригинальная	33,7±1,3	41,8±1,4	8,2±1,1*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по отношению к контрольной группе.



приросту СИБ к концу острого периода была достоверно выше у больных с СИ (табл. 2) и с БИ (табл. 3), получавших в лечении кортексин и большие дозы ноотропила, по сравнению с контрольной группой.

Проведен сравнительный анализ восстановления моторной речи у больных с ИИ в доминантном полушарии: у 16 больных с СИ и 9 – с БИ, получавших в лечение кортексин. Контрольная группа состояла из 9 больных с СИ и 14 – с БИ, не получавших в лечении кортексин (табл. 4).

Как видно из табл. 4, улучшение и полное восстановление речи наблюдалось в группах больных, получавших в лечении кортексин.

Таким образом, у больных с ИИ в острейшем периоде, получавших лечение кортексином (а ноотропилем в больших дозах), при восстановлении нарушенных функций был достигнут наибольший эффект, чем у пациентов с ИИ без применения этих препаратов. Следовательно, использование кортексина достоверно улучшает нейрометаболическую защиту мозга при терапии ИИ.

В последние годы нами **активно проводилось консервативное лечение больных с ГИ – 57 человек** (31 мужчина, 26 женщин) в возрасте от 40 до 84 лет (средний возраст –  $63,5 \pm 1,3$  года). Консервативное лечение включало гемостатические, гормональные, антифибринолитические, мочегонные, гипотензивные препараты. Кортексин (по 10 мг в/м в течение 10 дней) применялся у 24 из 57 больных (мужчин – 15, женщин – 9, средний возраст –  $60,8 \pm 1,8$  года). Другим 33 больным (мужчин – 16, женщин – 17, средний возраст –  $64,6 \pm 1,9$  года) проводилось консервативное лечение без кортексина (табл. 5).

Среди больных, получавших кортексин, летальность была значительно ниже, чем среди больных, не получавших в лечении этот препарат ( $p < 0,05$ ).

Также проведен анализ восстановления нарушенных функций у 41 больного с полушарным ГИ, после консервативного лечения. Из них 21 больной получал в лечении кортексин по 10 мг в/м, а 20 – не получали этот препарат (табл. 6).

Таблица 4. Восстановление речи у больных с полушарным ИИ в доминантном полушарии при лечении кортексином

Очаг ишемии	Лечение	Без эффекта		Улучшение		Восстановление речи	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
СИ	Кортексин, (n=16)	1	6,25	7	43,75	8	50,0
	Контрольная группа (n=9)	4	44,4	3	33,3	2	22,2
БИ	Кортексин, (n=9)	2	22,2	5	55,5	2	22,2
	Контрольная группа (n=14)	10	71,4	4	28,6	0	0
Всего	Кортексин, (n=25)	3	12,0*	12	48,0	10	40,0*
	Контрольная группа (n=23)	14	60,9	7	30,4	2	8,7

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к контрольной группе.

Таблица 5. Распределение больных с ГИ, получавших консервативное лечение

Локализация	Лечение с применением кортексина	Лечение без применения кортексина
Левое полушарие	13 – 54,2%	14 – 42,4%
Правое полушарие	9 – 37,5%	14 – 42,4%
Мозжечок	2 – 8,3%	4 – 12,1%
Субарахноидальное кровоизлияние	0	1 – 3%
Прорыв крови в желудочковую систему	11 – 45,8%	19 – 57,6%
Объем кровоизлияния		
до 30 см <sup>3</sup>	20 – 83,3%	24 – 72,8%
больше 30 см	4 – 16,7%	9 – 27,2%
Летальный исход	1 – 4,2%	9 – 27,2%
Всего	24 – 100%	33 – 100%

Таблица 6. Клинические признаки у больных с полушарным ГИ, выживших после консервативного лечения

Признаки	Лечение с применением кортексина	Лечение без применения кортексина
Возраст (в годах)	60,8±1,8	64,6±1,9
Мужчин	12 – 57%	13 – 65%
Женщин	9 – 43%	7 – 35%
Уровень сознания:		
ясное	12 – 57%	9 – 45%
оглушение	8 – 38%	9 – 45%
сопор	1 – 5%	1 – 5%
кома	0%	1 – 5%
Головная боль	15 – 71%	13 – 65%
Рвота	4 – 19%	6 – 30%
Менингеальный синдром	11 – 52%	11 – 55%
Стволовые симптомы	8 – 38%	3 – 15%
Плегия в руке	8 – 38%	4 – 20%
Выраженный парез в руке	3 – 14%	7 – 35%
Умеренный парез	4 – 19%	4 – 20%
Легкий парез	2 – 10%	4 – 20%
Нет нарушений	4 – 19%	1 – 5%
Плегия в ноге	3 – 14%	2 – 10%
Выраженный парез в ноге	7 – 33%	8 – 40%
Умеренный парез	6 – 29%	5 – 25%
Легкий парез	1 – 5%	4 – 20%
Нет нарушений	4 – 19%	1 – 5%
Чувствительные нарушения	11 – 52%	15 – 65%
Речевые нарушения	16 – 75%	13 – 65%

После проведенного лечения в обеих группах полностью восстановилось сознание, исчезли рвота, менингеальные и стволовые симптомы, однако детальный анализ позволяет оценить лечение с применением кортексина как более эффективное.

Во-первых, восстановление двигательной активности в виде прироста суммарного балла в паретичной верхней конечности в группе больных, пролеченных кортексином, составила 1,6 балла; в группе больных, пролеченных без кортексина, – 0,8 балла ( $p < 0,05$ ), в паретичной нижней конечности – 1,75 и 0,94 балла с ответственно ( $p < 0,05$ ).

Во-вторых, восстановление чувствительности чаще отмечалось у больных, получавших кортексин. Нарушения чувствительности оставались после лечения у 19% больных, получавших кортексин, против 35%, не получавших этот препарат ( $p > 0,05$ ).

В-третьих, полное восстановление моторной речи после лечения кортексином отмечалось у 50% больных и только у 35% больных, не получавших кортексин ( $p > 0,05$ ).

Головная боль отмечена у 12,5% больных, получавших кортексин, и у 25% – не получавших.

### Обсуждение

Вышеприведенные результаты исследований указывают на то, что применение кортексина в терапии ИИ, ГИ дает более выраженный эффект при восстановлении двигательных, речевых и чувствительных нарушений, а также **снижает летальность** в остром периоде инсульта.

Заслуживают отдельного рассмотрения результаты консервативного лечения кортексином 18 больных с обширными очагами кровоизлияния с прорывом крови в желудочковую систему, подтвержденные КТ головного мозга. Кортексин применялся в большей дозе: по 10 мг в 200 мл 0,9%-ного изотонического раствора натрия внутривенно капельно 2 раза в сутки, суточная доза – 20 мг (при информированном согласии родственников). Курс лечения составил 10 дней. О применении кортексина в больших дозах внутривенно капельно у тяжелых больных в вегетативном состоянии сообщают Е.А. Кондратьева и Т.Н. Фадеева [13].

Среди пролеченных больных в 12 случаях (66,7%) отмечался положительный эффект, в дальнейшем они были выписаны домой с различной степенью неврологического дефицита (рис. 3, 4). В 6 случаях (33,3%), к сожалению, отмечался летальный исход. Следует отметить, что летальность без применения кортексина у больных с такими кровоизлияниями составляет около 90%.

Таким образом, применение в лечении ГИ кортексина снижает риск летального исхода, дает более выраженный эффект в восстановлении двигательных, речевых и чувствительных функций. Видимо, это



Рис. 3. КТ больного 3. с ГИ первые сутки.

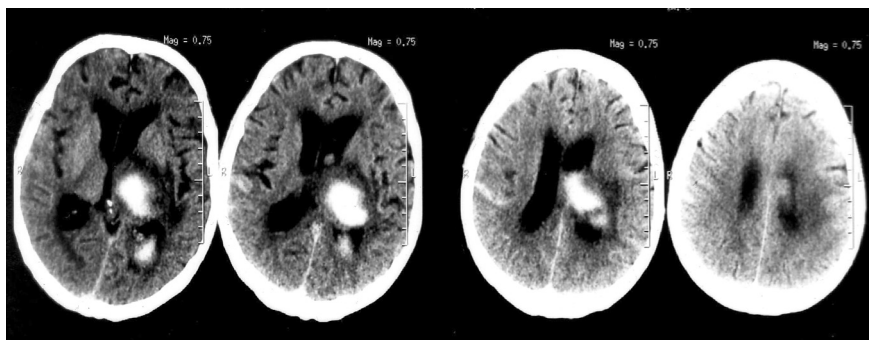


Рис. 4. КТ больного 3. после проведенного лечения кортексином по 20 мг внутривенно капельно в течение 10 дней.

связано с тем, что кортексин стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряет восстановление функций головного мозга после стрессорных воздействий. Поэтому можно рекомендовать применение кортексина при лечении ГИ в остром периоде как в стандартной дозе, так и в больших дозах.

## Выводы

1. Лечение ИИ кортексином (а ноотропилем в больших дозах) оказывает более эффективное воздействие на восстановление нарушенных функций.

2. Кортексин (10 мг в/м в течение 10 дней), а ноотропил в больших дозах (до 12 г в сутки внутривенно 15 дней) могут быть рекомендованы в лечении ИИ для улучшения нейрометаболической защиты мозга.

3. Применение кортексина в лечении ГИ снижает риск летального исхода и дает более выраженный эффект в восстановлении двигательных, речевых и чувствительных функций, что может быть связано с его способностью стимулировать репаративные процессы в головном мозге.

4. Кортиксин рекомендуется для лечения ГИ не только с целью улучшения нейрометаболической защиты и активации репаративных процессов в головном мозге, но и для снижения летальности у данной группы пациентов.

5. При обширных очагах кровоизлияния с прорывом крови в желудочки мозга по жизненным показаниям целесообразно внутривенное использование кортексина в дозе 20 мг/сутки (инфузомат, капельно).

### Список литературы

1. Hossman K.A. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. // *Ann. Neurol.* 1994. № 36. P. 557–565.
2. Mendelow A.D. Mechanisms of ischemic brain damage with intracerebral hemorrhage // *Stroke*. 1993. № 24. P.115–117.
3. Hijdra A., Van Gijn J., Stefanko S. et al. Delayed cerebral ischemia after aneurismal subarachnoid hemorrhage: clinicoanatomic correlations // *Neurology*. 1986. № 36. P. 329–333.
4. Prasad K., Shrivastava A. Surgery for primary supratentorial intracerebral hemorrhage // *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software. Search date August 1998; primary sources Cochrane Collaboration Stroke Group, handsearches of reference lists of all identified trials, specialist journals and monographs.
5. Hankey G., Hon C. Surgery for primary intracerebral hemorrhage: is it safe and effective? A systematic review of case series and randomized trials. // *Stroke*. 1997. № 28. P. 2126–2132.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. С. 328.
7. Акрас А. Церебролизин: общие сведения // Международный симпозиум по церебролизу. Книга 3-я. М., 1991. С. 5.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта // *Consilium medicum* – Специальный выпуск «Неврология», 2003. С. 18–25.
9. Скороходов А.П., Кобанцев Ю.А. Метаболическая терапия ишемического инсульта кортексином и ноотропиллом // *Неврологический вестник*. Т. 33. В. 3-4. Казань: Медицина, 2001. С. 59–60.
10. Скороходов А.П., Белинская В.В. Кортиксин в консервативном лечении геморрагического инсульта // *Материалы юбилейной научно-практической конференции «Актуальные вопросы восстановительной медицины в клинике и санаторно-курортных учреждениях»*. Воронеж, 2002. С. 96–98.
11. Скороходов А.П., Белинская В.В., Кобанцев Ю.А., Сазонов И.Э., Колесникова Е.А. Кортиксин в лечении ишемического и геморрагического инсультов // *Terra Medica – Кортиксин*. 2004. №1. С. 10–12.
12. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Чекнева Н.С. и др. Лечение острого мозгового инсульта (диагностические и терапевтические алгоритмы). М., 1997. С. 23.
13. Кондратьева Е.А., Фадеева Т.Н. Возможности препарата «Кортиксин» в комплексной патогенетической терапии больных в вегетативном состоянии // *Terra Medica – Кортиксин*. 2003. № 1. С. 5–6.