

О.В. Сайко, М.П. Лучкевич

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, Львів

## Застосування препарату Кортексин® у пацієнтів із післяінсультною епілепсією

### Вступ

Епілепсія — захворювання головного мозку (ГМ), яке характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів і, як наслідок, розвитком нейробіологічних, когнітивних, психологічних та соціальних змін індивіда (International League Against Epilepsy). (Fisher R.S. et al., 2005).

Порівняно з особами молодшого віку у людей похилого віку ймовірність розвитку епілептичних нападів вища (Stephen L.J., Brodie M.J., 2000). Також похилий вік є значущим предиктором повторення епілептичних нападів (Musico M. et al., 1997). Найчастіша причина розвитку першого епілептичного нападу і формування епілепсії в подальшому у осіб цієї вікової категорії — інсульт (Jetter G.M., Cavazos J.E., 2008).

Ризик розвитку епілепсії протягом першого року після інсульту зростає до 20 разів (із піком через 6–12 міс) (So E.L. et al., 1996). Протягом 1–5 років після інсульту вірогідність виникнення епілептичних нападів становить 10–14% (Мар'єнко Л.Б., 2012). Приблизно у 5% хворих відзначають ранні, у 5% — пізні епілептичні напади (Olsen T.S., 2001). Епілепсія розвивається у 30–40% хворих, які перенесли ранні та у 50–90% — пізні епілептичні напади після інсульту (Olsen T.S., 2001; Myint P.K. et al., 2006). Пізні напади виникають після перших 7 днів із моменту інсульту, в більшості випадків — через 2–10 міс, проте іноді через кілька років.

Виникнення різних форм епілептичних нападів у відновний і резидуальний період інсульту пов'язано з наявністю постішемічної лікворної кісти або кіркової атрофії. Якщо епілептичні напади виникають за кілька тижнів чи місяців після ішемічного інсульту, то в подальшому розвивається класична післяінсультна епілепсія і напади стереотипно повторюються з різною частотою (Зенков Л.Р., Притыко А.Г., 2003). Аналіз даних, проведених В. Мамолі, свідчить, що у разі пізнього першого епілептичного нападу судинна епілепсія розвивається у 70% хворих із мозковим інфарктом (Гехт А.Б. и соавт., 2003).

Серед пацієнтів із післяінсультною епілепсією розповсюджені супутні захворювання психічної сфери, особливо депресія, яка асоціюється з гіршим відновленням та реабілітацією пацієнта і нижчим рівнем якості життя (Kapner A.M., 2009). Приєднання депресивних розладів негативно впливає на перебіг супутньої соматичної патології, що призводить до підвищення ризику повторного інсульту і смерті (Sörös P., Nachinski V., 2012). Результати досліджень свідчили, що майже у 1/3 пацієнтів похилого віку з епілепсією без

ініціальних когнітивних порушень вони таки розвивалися в подальшому (Ramsay R.E. et al., 2004; Калинин В.В. и соавт., 2009; Маджидова Е.Н. и соавт., 2013).

Оптимальна протиепілептична терапія в осіб похилого віку має базуватися на принципах монотерапії, застосування препаратів із довгим періодом напіввиведення (прийом 1 або 2 рази на добу), які не мають серйозних кардіоваскулярних побічних ефектів, седативної дії, не зв'язуються з білками плазми крові та не впливають на рівні печінкових ферментів (Карлов В.А., 1990).

У хворих із перенесеним мозковим інсультом застосування класичних антидепресантів і транквілізаторів вкрай небажане у зв'язку з низкою ускладнень, побічних явищ, можливістю розвитку тяжких набутих супутніх препаратів із багатополосною дією, транквілізатора з ноотропною та ноотропу з анксиолітичною активністю є цінною терапевтичною альтернативою. Такі властивості має поліпептидний препарат Кортексин®, який синтезований співробітниками Військово-медичної академії імені С.М. Кірова і випускається компанією «Герофарм». До його складу входить комплекс L-амінокислот і поліпептидів із молекулярною масою 1000–10 000 Да, виділених із кори ГМ телят. За рахунок свого малого розміру активні компоненти препарату вільно проникають через гематоенцефалічний бар'єр.

Кортексин® містить мікроелементи, які відіграють важливу роль для функціонування нейронів, для реалізації механізмів нейропротекції та підтримки активності >1000 внутрішньоклітинних білків і ферментів, які регулюють процеси клітинної динаміки та апоптозу. Препарат виявляє тканиннотканоспецифічну дію на кору ГМ, церебропротекторну, ноотропну і протисудомну дію, покращує процеси навчання та пам'яті, стимулює і прискорює репаративні процеси в ГМ. Механізм дії препарату пов'язаний із відновленням балансу між збудливими і гальмівними амінокислотами-нейромедіаторами, а також впливом мінеральних речовин, які містяться у ньому, на активність ферментів — регуляторів апоптозу, антиоксидантної системи та на функціональний стан дофамінових і ацетилхолінових нейрорецепторів. Кортексин® виявляє потужний нейротрофічний ефект, його застосовують в ургентній неврології при патологічних станах, які супроводжуються набряком та набуханням ГМ (Скоромец А.А., 2000). Також поліпептидний ноотропний препарат Кортексин® має

ГАМК (гамма-аміномасляна кислота)-ергічний ефект, який полягає в основі позитивного впливу на клінічну картину та електроенцефалографічні (ЕЕГ) показники при «ГАМК-дефіцитному» варіанті епілепсії (Громов Л.А., Дудко Е.Т., 2003). При лікуванні препаратом позитивну динаміку захворювання відзначають у 92% хворих у гострий період ішемічного інсульту, що свідчить про його високу ефективність (Герасимова М.М., 2006). Включення препарату до сучасних терапевтичних схем необхідне у зв'язку з його специфічними адаптивними біорегулюючими властивостями: здатність нормалізувати сон, покращувати пам'ять та увагу, згладжувати токсичну дію антиконвульсантів (Скоромец А.А., Дьяконова М.М. (ред.), 2005; Головкин В.И., 2006). Препарат зменшує вираженість депресивних і тривожних симптомів, асоційованих з ними феномени. Препарат можна розглядати не лише як ноотропний, але й як антидепресант, транквілізатор і навіть нейролептик (за рахунок усунення психотичних переживань і агресивності). Вочевидь, усі ці ефекти зумовлені впливом препарату на функції лобних відділів ГМ (Скоромец А.А., 2000; Зенков Л.Р., Притыко А.Г., 2003).

Таким чином, у пацієнтів з інсультом в анамнезі та післяінсультною епілепсією можуть виникати когнітивні розлади, деменція, депресія, стійке порушення нічного сну, епілептичні та повторні епілептичні напади з вираженими больовими проявами, страхом і переживаннями з подальшою трансформацією у невроз, повторний церебральний інсульт із вираженим незворотним неврологічним дефіцитом. Тому лікування пацієнтів із перенесеним церебральним інсультом з післяінсультною епілепсією — завдання, складніше за лікування епілепсії у пацієнтів молодого віку (Lhatoo S.D. et al., 2001; Соловьева И.К., 2006).

Мета дослідження — вивчити терапевтичну ефективність препарату Кортексин®



на госпітальному та амбулаторному етапах комплексного лікування хворих на післяінсультну епілепсію.

**Об'єкт і методи дослідження**

Досліджувану групу становили 18 пацієнтів із післяінсультною епілепсією, які проходили обстеження та лікування в умовах стаціонару при ангіоневрологічному відділенні Клініки нейрохірургії та неврології Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (ВМКЦ ЗР), Львів. Обстеження пацієнтів включало ургентний огляд невролога і терапевта, ЕЕГ-дослідження, рентгенографію легень, загальний аналіз крові та визначення рівня глюкози в плазмі крові. На наступному етапі проводили комп'ютерну томографію (КТ). Інтенсивну терапію, подальше поглиблене обстеження та огляд спеціалістів проводили у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВІІТ) клініки нейрохірургії та неврології. Стан пацієнта в гострий період інсульту оцінювали за шкалою National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) для проведення диференційного діагнозу з гострою судинною патологією ГМ. Після стабілізації стану та встановлення остаточного клінічного діагнозу хворих переводили в ангіоневрологічне відділення.

Усім пацієнтам проводили стандартне комплексне обстеження: клініко-неврологічне, психодіагностичне (з використанням шкал MMSE (Mini-Mental State Examination), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), Шкали депресії Бека), лабораторне (загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження, коагулограма), ЕЕГ, нейровізуалізаційне (КТ ГМ).

Основній групі хворих (n=11), окрім базової терапії, призначали Кортексин® у дозі 10 мг внутрішньом'язово протягом 10 днів (курсом) від початку стаціонарного лікування тричі на рік. Спостереження тривали протягом року. Класичні антидепресанти та протитривожні препарати не застосовували. Пацієнти контрольної групи (n=7) отримували лікування базовими препаратами.

Отримані дані статистично обробляли з використанням пакетів прикладних програм «Statistica 5.5». Статистичну значимість відмінностей між середніми значеннями показників у групах оцінювали за критерієм Стюдента.

**Результати та їх обговорення**

Складні парціальні епілептичні напади відзначали у 11 (61,1%) хворих, прості — у 5 (27,8%) хворих, напади зі вторинною генералізацією — у 2 (11,1%) хворих.

У госпіталізованих пацієнтів відзначали пізні епілептичні напади. Протягом 1-го року після розвитку інсульту перший епілептичний напад виник у 10 (55,6%) хворих, протягом наступного року — у 5 (27,8%) та у 2 (11,1%) — на 3-й і 4-й роки. В усіх пацієнтів в анамнезі був церебральний інсульт. Інфаркт мозку в басейні правої середньої мозкової артерії (СМА) перенесли 8 (44,4%) хворих, в басейні лівої СМА — 6 (33,3%), в басейні передніх мозкових артерій — 2 (11,1%), в басейні правої та лівої внутрішніх сонних артерій (ВСА) —

ще 2 (11,1%). У 5 (27,8%) пацієнтів церебральний ішемічний інсульт був повторним: у трьох випадках у тому ж басейні, у двох — в інших басейнах. У 1 пацієнта відзначено спонтанний субарахноїдальний крововилив в анамнезі. У 2 — ішемічний інсульт і складний парціальний напад зі вторинною генералізацією. Дебют епілептичних нападів у пацієнтів відбувався у віці старше 60 років. Середній вік становив 65,8±1,4 року. У всіх пацієнтів епілептичні напади були повторними та виникали на фоні застосування класичних антиконвульсантів. У 11 (61,1%) пацієнтів епілептичні напади виникали вдруге, у 4 (22,2%) — втретє, у 3 (16,7%) — >3 разів. Карбамазепін, ламотриджин і топірамат як монотерапію застосовували у 14; 3 і 1 хворого відповідно. Більше трьох епілептичних нападів реєстрували в одного пацієнта, який приймав топірамат, і у шести, які застосовували карбамазепін. При детальному зборі анамнезу встановлено, що ці хворі не дотримувалися режиму сну, не обмежували перегляд телепрограм, роботу з комп'ютером, порушували дієту (вживали водночас велику кількість рідини, часник), окремі хворі вживали алкоголь та нерегулярно приймали антиконвульсанти.

Клінічні прояви післяінсультної епілепсії відповідають певному патологічному вогнищу в ГМ, що стало підставою для проведення аналізу локалізації та розмірів післяінсультних ішемічних змін, відзначених на КТ (табл. 1). Найчастіше виявляли невеликі та середні післяінсультні лікворні кісти з найчастішою локалізацією в кірково-підкірковій та кірковій зонах. Післяінсультні лікворні кісти найчастіше наявні у скроневих, тім'яних і скронево-тім'яних ділянках ГМ, їх локалізація корелювала з розвитком складних парціальних нападів (72,2%) (табл. 2). Локалізація післяінсультних лікворних кіст у кіркових відділах ГМ корелювала із простими парціальними нападами. При локалізації післяінсультних лікворних кіст у ділянках моторних відділів кори ГМ реєстрували напади типу джексоновських, які супроводжувалися постіктальним моторним дефіцитом. Виникнення раптового гострого неврологічного дефіциту, асоційованого з епілептичним нападом, притаманне також для гострого церебрального інсульту, тому проведення інтенсивної (протисудомної, протинабрякової, нейропротекторної) терапії необхідне для стабілізації стану пацієнта.

В усіх обстежених хворих на післяінсультну епілепсію до початку лікування відзначали когнітивні порушення (за результатами оцінки за шкалою MMSE) (табл. 3). Після проведення лікування відзначали поліпшення результатів більшості субтестів: у 65%

**Таблиця 1** Результати КТ ГМ пацієнтів із післяінсультною епілепсією

Зміни на КТ знімку ГМ	Кількість пацієнтів, n (%)
<b>Розмір післяінсультних ішемічних змін</b>	
Мале (<20 мм)	6 (33,3)
Середнє (20–35 мм)	9 (50)
Велике (>35 мм)	3 (16,7)
<b>Локалізація вогнища</b>	
Кіркова	5 (27,8)
Кірково-підкіркова	12 (66,7)
Підкіркова	1 (5,6)

**Таблиця 2** Локалізація лікворних кіст пацієнтів із післяінсультною епілепсією

Локалізація	Кількість пацієнтів, n (%)
Лобно-скронево-тім'яна	1 (5,5)
Скронева	2 (11,1)
Тім'яна	2 (11,1)
Лобно-скронева	1 (5,5)
Скронево-тім'яна	12 (66,8)

пацієнтів — повне нівелювання когнітивних розладів, у 35% — незначне покращення результатів. У контрольній групі не відзначали позитивної динаміки когнітивних розладів — у пацієнтів зберігалися переддементні когнітивні порушення, що свідчить про позитивний вплив препарату Кортексин® на когнітивні функції у осіб із післяінсультною епілепсією. Після застосування препарату протягом 1-го року значно зменшилася вираженість проявів тривоги і депресії (див. табл. 3).

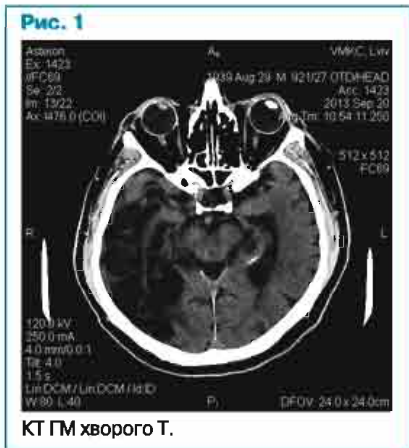
Фармакотерапія із застосуванням класичних антиконвульсантів та препарату Кортексин® дозволила досягнути повної ремісії нападів у 81,8% пацієнтів. У 18,2% відзначали зниження частоти нападів на >50%. Оскільки післяінсультна епілепсія була симптоматичною з парціальним компонентом нападів, спричинена локалізованими патологічними змінами, препаратом першого вибору стала пролонгована форма карбамазепіну (Зенков Л.Р., Притыко А.Г., 2003).

За даними ЕЕГ-дослідження в усіх хворих до застосування препарату Кортексин® відзначали різні відхилення біоелектричної активності ГМ від норми: дезорганізовану та низькоамплітудну редукцію α-ритму, зсув спектра амплітуди до δ- і θ-хвиль, наявність пароксизмальної активності. У переважній більшості пацієнтів реєстрували повільнохвильову високоамплітудну активність, порушення зональних відмінностей, пароксизмальні компоненти поліморфних комплексів, які склалися з піків, гострої та повільної хвилі. Клінічна ефективність

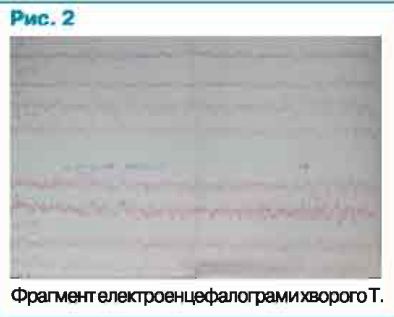
**Таблиця 3** Результати оцінки когнітивних функцій, депресивних і тривожних станів до і після лікування препаратом Кортексин®

Група	До лікування	Після лікування	Через 6 міс лікування	
			Через 6 міс лікування	Через 12 міс лікування
<b>Оцінка когнітивних функцій за шкалою MMSE</b>				
Основна (n=11)	24,2±1,1	26,4±1,2	27,1±1,2	27,8±1,3
Контрольна (n=7)	24,2±1,1	25,4±1,2	25,2±1,2	24,1±1,3
<b>Оцінка рівня депресії за Шкалою депресії Бека</b>				
Основна (n=11)	17,8±2,2	16,2±1,2	14,8±1,8	12,2±1,1
Контрольна (n=7)	17,8±2,2	17,4±1,2	17,6±1,8	18,2±1,3
<b>Оцінка рівня депресії та тривоги за шкалою HADS</b>				
Основна (n=11)	10,4±1,6	9,8±1,4	8,8±1,4	8,0±1,2
Контрольна (n=7)	10,4±1,6	10,0±1,2	11,0±1,4	12,2±1,2





КТ ГМ хворого Т.



Фрагмент електроенцефалограми хворого Т.

застосування препарату поєднувалася з позитивними змінами на електроенцефалограмі: значним зменшенням вираженості епілептиформної активності та зниженням індексу гострих і повільних хвиль.

#### Клінічний приклад

Хворий Т., 1932 р.н., доставлений бригадою швидкої допомоги в приймальне відділення та госпіталізований в ангіоневрологічне відділення Клініки нейрохірургії та неврології ВМКЦ ЗР 13.12.2012 р. у тяжкому стані з вираженими судомами в лівій половині обличчя, тоніко-клонічними — в лівій половині тіла, з порушенням свідомості (церебральна кома I ступеня).

Зі слів дружини пацієнта, під час сніданку в нього раптово виникли посипування в лівій руці, які тривали близько 20 хв, після чого з'явилися судоми в лівій половині тіла зі втратою свідомості. Лікарі з бригади швидкої допомоги ввели хворому 0,5% розчин сибазону в дозі 2 мл внутрішньовенно струминно і госпіталізували, після чого узв'язку з вираженою генералізацією судом у лівій половині тіла повторно ввели сибазон у вищезазначеній дозі, а також Кортексин® в дозі 10 мг внутрішньом'язово.

Із перенесених кардіоневрологічних захворювань в анамнезі: ішемічний інсульт (09.02.2012 р.) в басейні правої задньої мозкової артерії (ЗМА); інфаркт міокарда (2007 р.), ішемічний інсульт у басейні правої ВСА (26.08.2012 р.).

При огляді — стан хворого тяжкий. Порушення свідомості у вигляді церебральної коми I ступеня. Мовний контакт відсутній. Обличчя гіперемоване, асиметричне: згладжена права носогубна складка. Очні яблука повернуті вліво та вниз із дрібними ротаторними посмикуваннями. В лівій половині обличчя, тіла і лівих кінцівок — виражені судоми типу джексоновського маршу. Сухожилкові та періостальні рефлекси більше виражені зліва. Парез ноги, плегія руки зліва з патологічним симптомом Бабінського. Менінгеальні симптоми відсутні. Функції тазових органів

неконтрольовані. Тяжкість інсульту за NIHSS — 15 балів.

На КТ ГМ (рис. 1) у правій скроневій, тім'яній та потиличній ділянках — обширна ішемічна зона щільністю +9 ... +12 од. Н. без зміщення серединних структур і компресії шлуночкової системи.

**КТ-висновок:** картина обширної лікворної кисти правої гемісфери з перифокальним набряком речовини ГМ у правій скроневій ділянці.

**Клінічний діагноз:** цереброваскулярна хвороба: ішемічний інсульт (13.12.2012 р.) у басейні правої СМА у вигляді лівобічної плегії руки, легкого парезу ноги з порушення функції тазових органів. Симптоматична післяінсультна епілепсія зі складними парціальними моторними пароксизмами: епілептичний статус із генералізованими нападами типу геміконвульсій. Набряк ГМ. Наслідки перенесених ішемічних інсультів у басейні правої ЗМА (09.02.2012 р.), у басейні правої ВСА (26.08.2012 р.) у вигляді лівобічної геміанопсії. Змішана (дисциркуляторна, діабетична) енцефалопатія III стадії.

В умовах ВРТ розпочато інтенсивну терапію із застосуванням препарату Кортексин® у дозі 10 мг/добу протягом 10 днів. У 1-шу добу хворий неодноразово потребував седації у зв'язку із психомоторним збудженням та стійкими парціальними генералізованими нападами (сумарна доза 0,5% розчину сибазону становила 10 мл, 2% розчину промедолу — 1 мл, тіопенталу натрію — 200 мг), протягом приблизно 23 год судоми купіровані. Вночі пацієнт спав спокійно. Зранку перебував у свідомості, проте був не критичний до свого стану, емоційно лабільний, млявий.

На 10-ту добу від початку стаціонарного лікування та після стабілізації стану хворий переведений в ангіоневрологічне відділення, блок інтенсивного спостереження. Тяжкість стану за NIHSS — 10 балів.

Відзначено позитивну динаміку: збільшення сили м'язів руки — до 3 балів, ноги — до 4 балів. Посилено руховий режим і заняття з інструктором лікувальної фізкультури до 2 разів на добу. Результати біохімічного дослідження крові, загального аналізу крові, сечі, коагулограми — без патологічних відхилень.

Електроенцефалограма (рис. 2): невеликі групи нерегулярного  $\alpha$ -ритму амплітудою до 30–40 мкВ, із повільнохвильовою активністю — до 60–70 мкВ, у підіркових відділах — до 80–90 мкВ. D=S. При відкриванні очей та стимуляції світлом — виражене пригнічення  $\alpha$ -ритму в усіх відведінках. Під час гіпервентиляції (ГПВ) у підіркових відділах — епізодичні пароксизмальні гострі хвилі.

**Висновок:** помітні дифузні зміни з помірним акцентом у підіркових відділах. Під час ГПВ у підіркових відділах — окремі пароксизмальні гострі хвилі.

Результати оцінки за MMSE — 21 бал (деменція легкого ступеня), за HADS — 8/2 балів (субклінічно виражена тривога), за Шкалою депресії Бека — 16 балів (помірна депресія).

Хворий виписаний на 22-гу добу з покращенням, у стабільному стані. Руховий стереотип відновлений до самостійної ходи. Оцінка стану за NIHSS — 5 балів. Результати контрольного тестування за HADS — тривоги та депресії не виявлено, за Шкалою депресії Бека — 9 балів. Електроенцефалограма: незначні дифузні зміни. У підіркових відділах — ознаки подразнення, які помітно зростають під час ГПВ.

В амбулаторних умовах рекомендовано продовжувати базову пероральну терапію в попередньому обсязі. З протисудомних препаратів рекомендовано пролонговані форми карбамазепіну в дозі 400 мг/добу (на зміну протисудомного препарату хворий не погодився), Кортексин® — періодично в рекомендованих дозах.

#### Висновки

1. Основними факторами ризику розвитку післяінсультної епілепсії у пацієнтів похилого віку є кіркова і кірково-підіркова локалізація післяінсультних лікворних кіст середнього та малого розміру, локалізованих переважно у скронево-тім'яних ділянках ГМ.

2. Виявлені при КТ ГМ післяінсультні зміни утворюють епілептогенні вогнища, які зумовлюють виникнення епілептичних нападів. У клінічній картині післяінсультної епілепсії переважають складні парціальні напади, які супроводжуються постіктальним моторним дефіцитом.

3. Препарат Кортексин® має виражений позитивний вплив на нейрофізіологічні та нейропсихологічні показники у пацієнтів із післяінсультною епілепсією.

4. Враховуючи відсутність побічної дії, відмінний терапевтичний ефект і здатність проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, доцільне застосування препарату Кортексин® на госпітальному та амбулаторному етапах у пацієнтів із післяінсультною епілепсією.

Список використаної літератури — [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

#### Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників Кортексин®

**Склад.** 1 флакон містить 5 чи 10 мг кортексину. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, які поліпшують мозковий кровообіг. **Код АТС.** N07XX. **Показання.** У складі комплексної терапії при черепно-мозковій травмі, порушенні мозкового кровообігу, вірусній та бактеріальній нейроінфекції, астенічному стані, енцефалопатії різного генезу, гострому та хронічному енцефаліті та енцефаломієліті, епілепсії, порушеннях пам'яті та мислення, зниженні здатності до навчання, різних формах дитячого церебрального паралічу, затримці психомоторного та мовного розвитку у дітей. **Побічні ефекти.** Зрідка можливі алергічні реакції (в осіб із підвищеною чутливістю): прояви в місці ін'єкції у вигляді незначного почервоніння, які самостійно проходять протягом нетривалого часу.

**З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.**