

От редакции: данный доклад был представлен на конференции Украинской противоэпилептической лиги, которая состоялась во Львове (Украина) в 2015 году.

УДК 616.831-039.31-008.9-085.21

DOI: 10.22141/2224-0713.6.84.2016.83126

ДУБЕНКО Е.Г.¹, МУРАТОВА Т.Н.², КОВАЛЕНКО Д.П.³, КОВАЛЕНКО Л.И.¹¹Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина²Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина³Харьковская городская клиническая больница № 7, г. Харьков, Украина

АНТИПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МОЗГА И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

Резюме. Для повышения эффективности классических противосудорожных препаратов важно создать определенный фон метаболизма нейрохимических структур мозга больных с помощью других лекарственных средств, уменьшающих их пароксизмальную активность (повышение уровня серотонина, пиридоксина, гамма-аминомасляной кислоты, антиоксидантной активности, нормализация кальциевого гомеостаза, улучшение гемодинамики мозга), что показано у 179 больных. Данная активация антипароксизмального механизма мозга повышает порог судорожной готовности, способствует улучшению памяти, эмоциональной сферы больных, качества их жизни, снижает тяжесть и частоту эпилептических припадков. Применение данного направления часто позволяет не повышать дозы антиэпилептиков.

Ключевые слова: пароксизмальная активность мозга, эпилепсия, противоэпилептические препараты, антипароксизмальные средства, метаболизм мозга.

Введение

Изучение механизмов эпилептогенеза занимает ведущее место в развитии эпилептологии, однако многие из этих механизмов по-прежнему являются предметом дискуссии. Механизмы формирования эпилептогенных очагов взаимосвязаны между собой [1–3]. В результате генетически детерминированной предрасположенности в комбинации с экзогенными факторами возникает деполяризация мембраны нейронов, ведущая к гиперсинхронным разрядам (дисбаланс натрия и калия). Избыток ионов калия в эпилептогенном очаге стимулирует пролиферацию нейроглии. Образование избыточного глиоза нарушает нормальную организацию синаптических контактов, что усугубляет

деполяризацию нейрональной мембраны. В условиях нарастающего глиоза усиливается ишемия мозга (в микрососудах) и усугубляются явления эпилептогенеза. В эпилептогенных очагах наблюдается снижение капиллярного кровообращения, которое регулируется глией (рис. 1).

Адрес для переписки с авторами:
Дубенко Евгений Григорьевич
E-mail: egd29@mail.ru

© Дубенко Е.Г., Муратова Т.Н., Коваленко Д.П.,
Коваленко Л.И., 2016
© «Международный неврологический журнал», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

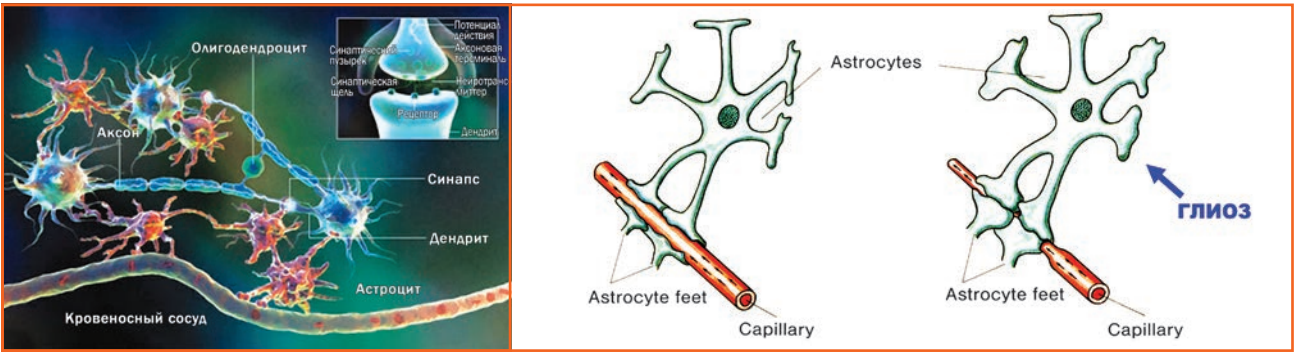


Рисунок 1. Роль глии в эпилептогенезе. В условиях нарастающего глиоза усиливается ишемия мозга (в микрососудах) и усугубляются явления эпилептогенеза

В условиях глиоза нарушается регулирующая функция глии по образованию новых синаптических контактов, что также усугубляет эпилептогенез. Наблюдается дисбаланс возбуждающих глутаматергических и ингибирующих ГАМКергических (гамма-аминомасляная кислота) аминокислот с превалированием возбуждающих [4]. В настоящее время считается, что изменение свойств N-methyl-D-aspartate (NMDA)-рецепторов — неотъемлемая часть эпилептогенеза (рис. 2).

Повышенный вход Ca^{2+} в клетку изменяет состояние натрий-калиевого насоса, который усугубляет деполяризацию нейронов (рис. 3). Так, нарушение ионного гомеостаза кальция участвует в эпилептогенезе.

Материалы и методы

Наши клиничко-биохимические исследования последних 17 лет стали логическим продолжением серии экспериментальных работ [5, 6] о роли серотонина в формировании эпилептической активности мозга. В этих работах отмечено, что для крыс с высокой аудиогенной эпилептической возбудимостью, по сравнению с низковозбудимыми животными, характерно более низкое содержание серотонина в гиппокампе, области латерального ядра гипоталамуса, мезэнцефальной ретикулярной формации, черной субстанции. Эти данные показывают роль медиаторных моноаминов в их влиянии на противосудорожную защиту мозговых структур.

В клинике этот дисбаланс моноаминов отчетливо проявляется при парциальных височно-долевых формах

эпилепсии (179 больных). У 31 % пациентов в структуре эпилептических приступов наблюдались различные вегетативные и эмоциональные нарушения (чаще в форме парциального компонента припадка). У 27,9 % больных наблюдались неэпилептические вегетативные пароксизмы, которые чередовались с эпилептическими. Если в вегетативных пароксизмах превалировал вагоинсулярный компонент (эпигастральные, абдоминальные приступы и др.), заболевание протекало менее благоприятно, что совпадает с данными клиничко-биохимических исследований других эпилептологов [7]. Именно у этой группы больных уровень серотонина в крови был невысоким ($179,3 \pm 23,1$ нМ/л, $p < 0,05$). У тех больных, у которых превалировали симпатoadrenalовые пароксизмы и уровень серотонина в крови был выше ($317,43 \pm 19,80$ нМ/л, $p < 0,05$), течение заболевания было более благоприятным.

Результаты и их обсуждение

Таким образом, можно считать, что достижение оптимального уровня моноаминов (серотонина и др.) может быть существенным направлением антиэпилептической защиты. Речь идет о целесообразности применения триптофана как метаболического предшественника серотонина. Организм получает основное количество триптофана с пищей. Наиболее богатыми источниками триптофана являются: печень, молоко, яйца, сыр, бананы, овсяная крупа, шоколад, арахис, йогурты, рыба, сушеные финики, а также мясные продукты. Известно, что дефицит трипто-

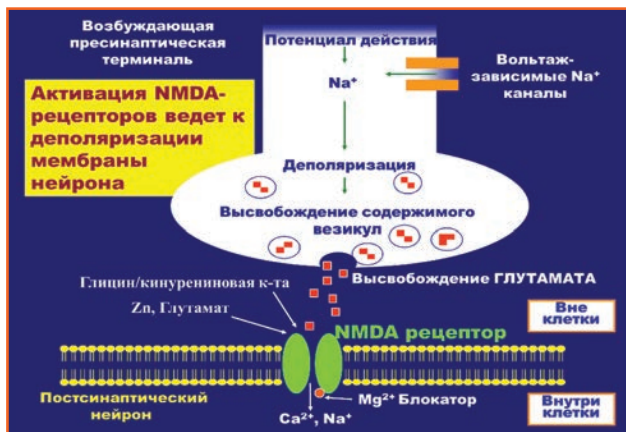


Рисунок 2. Механизмы деполяризации NMDA-рецепторов

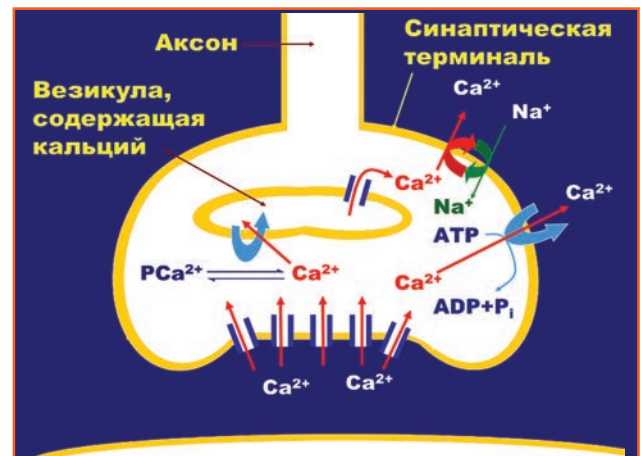


Рисунок 3. Нарушение ионного гомеостаза кальция

фана в пище может приводить к депрессии, нарушениям памяти, изменениям сна.

Триптофан, попадающий с пищей, имеет два основных направления метаболизма: серотониновый и кинурениновый [5, 6].

Кинурениновый путь метаболизма триптофана часто превалирует (до 90 %), что оказывает неблагоприятное влияние на течение эпилептогенеза (рис. 4). Метаболизм триптофана в сторону кинуренина приводит к уменьшению синтеза серотонина. L-кинуренин проникает из крови через гематоэнцефалический барьер и поглощается глиальными клетками мозга. В эксперименте это проявляется судорожными состояниями. В мозге продолжается метаболизм кинуренина, что приводит к целому ряду биологических механизмов взаимодействия с рецепторами возбуждающих аминокислот (NMDA).

Для обеспечения серотонинового (рис. 5) пути метаболизма большого количества триптофана, поступающего с пищей, важно добавление витамина В₆ (пиридоксина) и никотинамида. Известно, что ряд важных противоэпилептических средств (фенитоин, карбамазепин и др.) повышают уровень серотонина в мозге [5].

Дефицит витамина В₆ повышает судорожную активность за счет снижения ГАМК и серотонина. Поэтому назначение пиридоксина является важной составляющей лечения эпилепсии. Серотонин-кинурениновая и глутаматергическая гипотезы эпилептогенеза тесно переплетаются между собой.

Однако необходимо учесть, что чрезмерно большие дозы серотонина могут привести к так называемому серотониновому синдрому, который проявляется слезотечением, мидриазом, тахикардией, тахипноэ. Этот синдром является хотя и доброкачественным, но не желательным осложнением.

Следует отметить, что в последние годы тщательно изученные механизмы эпилептогенеза нашли опреде-

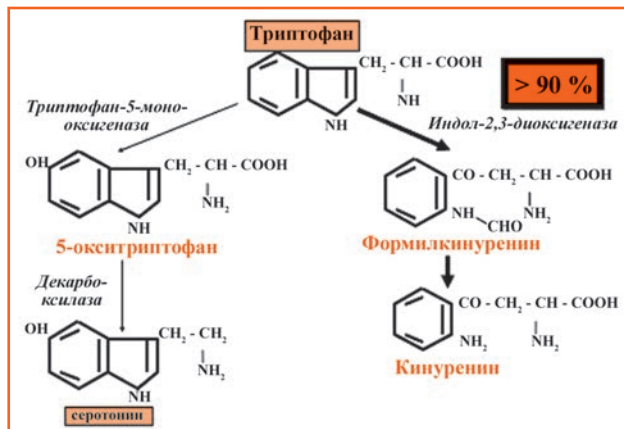


Рисунок 4. Пути метаболизма триптофана

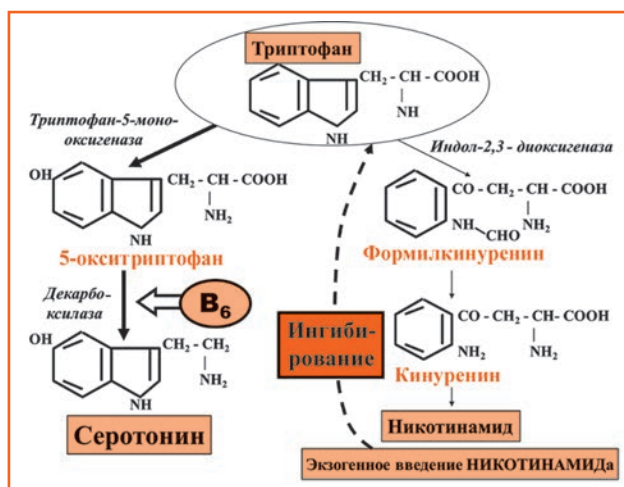


Рисунок 5. Влияние витамина В₆ и никотинамида на превалирование серотонинового пути метаболизма триптофана

Таблица 1. Противозепилептические препараты: основные механизмы действия (Alan Guberman [10])

Препарат	Натриевые каналы Блокада/ модуляция	Кальциевые каналы Блокада/ модуляция	ГАМК-активация	Глутаматные рецепторы Блокада/ модуляция
Фенитоин	+	-	+	-
Карбамазепин	+	-	+	-
Фенобарбитал	+	-	+	-
Примидон	+	-	+	-
Вальпроаты	+	-	+	-
Этосуксимид	-	+	+	-
Бензодиазепины	+	-	+	-
Вигабатрин	-	-	+	-
Габапентин	-	-	+	-
Ламотриджин	+	+	-	+
Топирамат	+	-	+	+ (AMPA)
Тиагабин	-	-	+	-
Фелбамат	±	-	+	+ (NMDA)

Примечания: AMPA — аминотетил-изоксазол пропионат, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, NMDA — N-метил-D-аспартат.

ленное отражение в принципах лечения эпилепсии [2, 3, 8, 9]:

— модуляция вольтажзависимых натриевых каналов, которая тормозит высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров (фенитоин, карбамазепин, окскарбамазепин, ламотрин, лакосамид, вальпроевая кислота);

— повышение активности ГАМКергической передачи (вальпроаты, бензодиазепины, тиагабин, барбитураты, вигабатрин, габапентин, примидон);

— ингибирование эксайтотоксичности аминокислот на NMDA и aminomethylisoxazole propionate (AMPA)-рецепторы (ламотрин, топирамат (AMPA), фельбамат (NMDA));

— модуляция кальциевых каналов (этосуксимид, ламотрин, леветирацетам, карбамазепин);

— многие современные высокоэффективные противоэпилептические препараты оказывают комбинированные эффекты (вальпроевая кислота, ламотрин, топирамат, фельбамат, зонизамид, вигабатрин, габапентин, тиагабин, фенитоин, окскарбамазепин и др.).

Несмотря на то, что данные препараты максимально учитывают механизмы эпилептогенеза, по-прежнему актуальным остается вопрос о повышении их эффективности.

Известно, что в мозге имеются структуры, тормозящие эпилептогенез и противодействующие распространению влияния эпилептогенного очага на мозг. К таким образованиям относятся: хвостатое ядро, мозжечок, область солитарного пучка и др.

Так, в работах Т.Н. Муратовой показана положительная роль активации мозжечка на течение эпилепсии [11].

Процесс эпилептогенеза ведет к появлению защитных механизмов мозга по отношению к патологическим эпилептогенным очагам. Эти механизмы недостаточно учитываются для повышения эффективности противоэпилептического лечения.

Поэтому, кроме основных базовых противоэпилептических препаратов, больным показан прием лекарств, которые не являются классическими антиэпилептиками, но значительно снижают пароксизмальную активность мозга. К этим препаратам относятся: триптофан, никотинамид [12], магний, витамин В₆ (магне В₆), антиоксиданты (мексидол и др.), антагонисты кальция, глицин (в эпилептогенных очагах дефицит данного тормозного медиатора), триптофановая диета в сочетании с веществами, обеспечивающими и облегчающими серотониновый путь метаболизма, а также группы препаратов, повышающих уровень ГАМК мозга, способствующих симпатико-адреналовой активации, улучшающих гемодинамику мозга.

Указанный комплекс может значительно повысить эффективность противоэпилептических препаратов, улучшить память, настроение и общее состояние больных, качество их жизни.

Следует также подчеркнуть, что эти препараты обычно не вызывают привыкания, появление лекарственной зависимости и существенных побочных эффектов.

Дальнейшие поиски оптимального понимания сущности механизмов антиэпилептической защиты мозга являются важнейшей задачей современной эпилептологии с применением методов доказательной медицины.

Выводы

1. Современные антиэпилептические препараты, максимально учитывающие механизмы эпилептогенеза, не всегда являются достаточно эффективными.

2. Для повышения эффективности классических антиэпилептиков целесообразно добавлять к их назначению другие лекарственные средства, также направленные на снижение пароксизмальных механизмов мозга.

3. Указанные препараты не относятся к числу антиэпилептиков, но их благотворное влияние на тормозные медиаторы мозга, повышение уровня серотонина, пиридоксина, улучшение гемодинамики, антиоксидантный эффект, нормализацию кальциевого гомеостаза оказывает не только дополнительный антиэпилептический эффект, но и улучшает настроение больных, качество их жизни.

4. Применение этого направления особенно целесообразно при фармакорезистентных формах эпилепсии, когда повышение дозировок антиэпилептических препаратов, изменение их схемы и комбинации не дает должного эффекта.

Список литературы

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей / В.А. Карлов. — М.: Медицина, 2010. — 718 с.
2. Карлов В.А. К вопросу о рецидивах у взрослых больных с эпилепсией / В.А. Карлов, Е.М. Рокотянская, Г.А. Коваленко // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2011. — № 2. — С. 22-27.
3. *The treatment of epilepsy: principles and practice* / Ed. by E. Wyllie. — 2nd ed. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. — 1188 p.
4. Pitkänen A. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets / A. Pitkänen, K. Lukasiuk // *Lancet Neurol.* — 2011. — Vol. 10, № 2. — P. 173-186.
5. М'ясоєдов В.В., Жуков В.І., Гопкалов В.Г. та ін. Моноамінергічні механізми потенційної судомної готовності головного мозку. — Харків: ХДМУ, 2000. — 222 с.
6. Рецепторные механизмы пароксизмальных состояний (обзор) / В.В. Мясоедов, В.И. Жуков // *Экспериментальна і клінічна медицина.* — 2004. — № 1. — С. 5-12.
7. Дубенко А.Е. Особенности медиаторного обмена и его связь с состоянием вегетативной нервной системы у больных симптоматической локально обусловленной эпилепсией / А.Е. Дубенко, И.С. Петухова // *Український вісник психоневрології.* — 2004. — Т. 12, № 1. — С. 56-59.
8. Perucca E. The pharmacological treatment of epilepsy in adults / E. Perucca, T. Tomson // *Lancet Neurol.* — 2011. — Vol. 10, № 5. — P. 446-456.
9. Tamber M.S. Advances in the diagnosis and treatment of epilepsy / M.S. Tamber, J.M. Mountz // *Semin. Nucl. Med.* — 2012. — Vol. 42, № 6. — P. 371-386.
10. Guberman A.H. Essentials of clinical epilepsy / A.H. Guberman, J. Bruni. — 2nd ed. — Boston: Butterworth-Heinemann, 1999. — 207 p.
11. Муратова Т.М. Динаміка вмісту лептину і продукції інтерлейкіну-1 мононуклеарними клітинами крові у хворих на епілепсію за різних умов лікування / Т.М. Муратова // *Український вісник психоневрології.* — 2016. — № 1. — С. 37-41.
12. Муратова Т.Н. Противоэпилептическая эффективность леветирацетама и никотинамида у детей, страдающих резистентной к терапии формой эпилепсии / Т.Н. Муратова // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* — 2014. — № 3. — С. 123-126.

Получено 06.06.16 ■

Дубенко Є.Г.¹, Муратова Т.М.², Коваленко Д.П.³, Коваленко Л.І.¹

¹Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

²Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

³Харківська міська клінічна лікарня № 7, м. Харків, Україна

АНТИПАРОКСИЗМАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ МОЗКУ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Резюме. Для підвищення ефективності класичних протисудомних препаратів важливо створити певний фон метаболізму нейрохімічних структур мозку хворих за допомогою інших лікарських засобів, які зменшують їх пароксизмальну активність (підвищення рівня серотоніну, піридоксину, гамма-аміномасляної кислоти, антиоксидантної активності, нормалізація кальцієвого гомеостазу, поліпшення гемодинаміки мозку), що показано в 179 хворих. Ця активація антипароксизмального

механізму мозку підвищує поріг судорожної готовності, сприяє поліпшенню пам'яті, емоційної сфери хворих, якості їх життя, знижує тяжкість і частоту епілептичних нападів. Застосування даного напрямку часто дозволяє не підвищувати дози антиепілептиків.

Ключові слова: пароксизмальна активність мозку, епілепсія, протиепілептичні препарати, антипароксизмальні засоби, метаболізм мозку.

Dubenko E.G.¹, Muratova T.N.², Kovalenko D.P.³, Kovalenko L.I.¹

¹Kharkiv National University named after V.N. Karazin, Kharkiv, Ukraine

²Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

³Kharkiv Municipal Clinical Hospital № 7, Kharkiv, Ukraine

ANTIPAROXYSMAL BRAIN MECHANISMS AND METHODS OF THEIR CORRECTION

Summary. To improve the efficiency of classical anticonvulsants, it is important with another drugs to create in patients a certain background of the metabolism of neurochemical brain structures, reducing their paroxysmal activity (increase in the levels of serotonin, pyridoxine, gamma-aminobutyric acid, antioxidant activity, normalization of calcium homeostasis, improvement of brain hemodynamics), as shown in 179 pa-

tients. This activation of antiparoxysmal brain mechanism raises the seizure threshold, improves memory, emotional sphere of patients, their quality of life, reduces the severity and incidence of seizures. The use of this direction often makes it possible not to increase the doses of antiepileptic drugs.

Key words: paroxysmal activity of the brain, epilepsy, antiepileptic drugs, antiparoxysmal agents, brain metabolism.