

УДК: 616.853-0608

Ю. А. Бабкіна

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ З КОМОРБІДНОЮ СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Ю. А. Бабкіна

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ С КОМОРБИДНОЙ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Yu. A. Babkina

TREATMENT OF EPILEPSY PATIENTS WITH COMORBID VASCULAR DISEASE

У статті коротко викладені дані обстеження хворих на епілепсію з коморбідною судинною патологією, з якою погіршується клінічна картина епілепсії. Виявлено підвищення рівня вільнорадикального окислення і зниження всіх показників антиоксидантної системи у прямій залежності від тяжкості клінічного перебігу епілепсії з коморбідною судинною патологією. Обґрунтовано схему лікування, до складу якої входять препарати з антиоксидантною дією. Описано дані об'єктивного огляду, кількісні і якісні характеристики випадків і електроенцефалограми, отримані відразу після лікування та після періоду спостереження в 4 місяці. Показано істотне поліпшення після лікування і незначне поліпшення після періоду спостереження при відсутності погіршення перебігу як епілепсії, так і супутньої патології.

Ключові слова: епілепсія, судинна патологія, лікування, оксидантний стрес, антиоксидант, вітамін Е, тиоктова кислота, убихінон

В статье кратко изложены данные обследования больных эпилепсией с коморбидной сосудистой патологией, с которой ухудшается клиническая картина эпилепсии. Выявлены повышение уровня свободнорадикального окисления и снижение всех показателей антиоксидантной системы в прямой зависимости от тяжести эпилепсии. Предложена схема лечения, в состав которой входят препараты с антиоксидантным действием. Описаны данные объективного осмотра, количественные и качественные характеристики приступов и электроэнцефалограммы, полученные сразу после лечения и после периода наблюдения в 4 месяца. Показано существенное улучшение после лечения и незначительное улучшение после периода наблюдения при отсутствии ухудшения течения как эпилепсии, так и сопутствующей патологии.

Ключевые слова: эпилепсия, сосудистая патология, лечение, оксидантный стресс, антиоксидант, витамин Е, тиоктовая кислота, убихинон

There are briefly dates of an investigation of patient with epilepsy and comorbid vascular pathology in that article. They evidenced about worsed the epilepsy clinical picture. There was reveled increased levels of free radical oxidation and reduction of all parameters of the antioxidant system in direct proportion to the severity of the epilepsy. There was offered antioxidant regimen. Dates of investigations after the treatment and after the observation in 4 months were compared with dates of period before the treatment in the physical examination, quantitative and qualitative characteristics of seizures and electroencephalograms. Investigations showed a significant improvement after the treatment and a slight improvement of the observation period in the absence of deterioration in the flow as epilepsy, and comorbidity.

Keywords: epilepsy, vascular pathology, treatment, oxidative stress, antioxidant, vitamin E, thiocctic acid, ubiquinone

Епілепсія є одним з найбільш поширених захворювань центральної нервової системи. Кількість хворих на неї в світі вже більш 50 млн чоловік, в Україні — більш 500 тис., з кожним роком реєструється близько 70 нових випадків захворювання на 100 тис. населення [1].

Судинна патологія також завжди посідає провідне місце серед захворювань населення планети [2—5]. Патологія судин, яка обумовлена атеросклерозом, гіпертонічною хворобою та іншими чинниками, спостерігається у популяції в 30—40 % дорослого населення. Навіть у віці після 30—35 років у 75 % чоловіків та 38 % жінок можна виявити первинні прояви атеросклерозу, в осіб середнього та похилого віку цей відсоток зростає практично до 100 [6, 7].

Співіснування цих двох найбільш поширених патологій визначено як коморбідність (наявність додаткової клінічної картини, яка є самостійною, незважаючи на вже існуюче захворювання, та завжди різниться від нього) [8—10].

Поєднання епілепсії та судинної патології змінює та погіршує клінічну картину кожного з захворювань, що робить актуальним вивчення механізмів їх взаємодії та розроблення відповідних патогенетичних терапевтичних підходів [11—14].

Для вивчення були відібрані хворі на епілепсію з підтвердженим діагнозом епілепсія (діагноз був встановлений не менш року), молодого та середнього року (згідно з МКХ-10) з фокальними нападами з або без вторинної генералізації (напади класифіковані відповідно

до Міжнародної класифікації епілептичних нападів ILAE, 1981) з коморбідною судинною патологією. Вилучалися хворі з постінфарктними вогнищами головного мозку (як у разі етіологічного чинника епілепсії, так і при приєднанні до вже існуючої епілепсії), наявність хронічних інтоксикацій, первинно генералізованих нападів, прогресуючих захворювань головного мозку, в тому числі пухлини, вагітні жінки.

У межах дослідження спільних ланок епілепсії та коморбідної судинної патології було проведено вивчення клінічних особливостей у хворих на епілепсію з коморбідною судинною патологією і у хворих на епілепсію без будь-якого коморбідного захворювання.

Було виявлено значне погіршення показників перебігу епілепсії на тлі судинної патології: на електроенцефалограмі (ЕЕГ) у більшості хворих були виявлені патологічні феномени (β-, θ-, гострі хвилі, комплекс «пік — повільна хвиля»), які свідчать про зниження порога судомної активності головного мозку, переважно деструктивного і, рідше, іритативного характеру.

Також було проведено аналіз стану оксидантної та антиоксидантної систем. У хворих на епілепсію з коморбідною судинною патологією було чітко виявлено тенденцію зниження всіх показників антиоксидантної системи, що свідчить про виснаження можливостей антиоксидантного захисту та підвищення рівня вільнорадикального окислення. Ця тенденція була у прямій залежності від тяжкості клінічного перебігу епілепсії з коморбідною судинною патологією.

Для корекції дисбалансу оксидантної та антиоксидантної систем на підставі численних робіт про дію антиоксидантів було застосовано схему лікування: вітамін Е — 300 мг 2 р/добу (денна доза 600 мг), убіхінон — 15 мг 2 р/добу (денна доза 30 мг), тіоктова кислота — 300 мг 2 р/добу (денна доза 600 мг), сіль бурштинової кислоти — 125 мг 2 р/добу (денна доза 250 мг).

Стислі характеристики застосованих препаратів:

Вітамін Е (α-токоферол) вважається найбільш сильнодіючим природним антиоксидантом. Завдяки своїй ліпофільній природі, здатний інактивувати вільні радикали безпосередньо в гідрофобному шарі мембран і таким чином запобігати розвитку ланцюга перекисного окислення. Проте при інактивації вільного радикала пероксиду ліпиду вільний радикал вітаміну Е втрачає свої антиоксидантні властивості. За літературними даними, дози вітаміну Е нижче 400 мг на добу не мають терапевтичної дії.

Убіхінон (коензим Q) є ендогенним антиоксидантом та антигіпоксантом з підтвердженою ефективністю, захищає ліпиди біологічних мембран від перекисного окислення, зберігає ДНК і білки організму від окисної модифікації. При введенні убіхінон має високу позаклітинну антиоксидантну активність, після реакції з вільними радикалами переходить в неактивну форму. Убіхінон здатен відновлювати вітамін Е, поповнюючи його активну форму.

Тіоктова (α-ліпоєва) кислота — тіолова сполука з комплексною прямою і непрямою антиоксидантною дією, здатна проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, має підтверджену виражену антиоксидантну дію поза і всередині клітини, здатна відновлювати активність неактивних форм вітаміну Е і убіхінону, а також здатна самовідновлювати власну антиоксидантну активність. Доведено, що незалежно від методу введення, організмом використовується лише третина від введеного.

Бурштинова кислота, крім прямої антиоксидантної, має також антигіпоксантну дію, за рахунок впливу на транспорт медіаторних амінокислот, а також збільшення вмісту в мозку аміномасляної кислоти (ГАМК) при функціонуванні шунта Робертса, в ході якого бурштинова кислота утворюється з ГАМК через проміжну стадію бурштинового альдегіду.

Ці препарати були підібрані не тільки завдяки антиоксидантній дії, а також через властивості відновлювати один одного каскадним типом. Вітамін Е прямо інактивує вільні радикали на рівні клітинних мембран, переходячи в неактивну форму, убіхінон, крім прямої дії на мембранному рівні, відновлює вітамін Е також з переходом в неактивну форму, тіоктова кислота діє прямо в самій клітині і поза неї, а також відновлює вітамін Е і убіхінон, запускаючи ланцюг заново.

Для лікування за запропонованою схемою було відібрано 30 хворих на епілепсію з коморбідною судинною патологією у дві групи, перша (означена як група 1) — 10 хворих на епілепсію з нападами від 4 до 6 на рік та друга (означена як група 2) — 20 хворих на епілепсію з нападами від 3 і більше на місяць. Такий розкид кількості нападів обумовлений відсутністю хворих на епілепсію з компенсованим перебігом (відсутність нападів не менш року) та коморбідною судинною патологією, тож хворі були поділені за принципом найменшої та найбільшої кількості нападів.

Запропонована схема тривалістю 2 місяці додавалася до вже призначеного хворим курсу лікування з приводу епілепсії та супутньої судинної патології (за показаннями — антигіпертензивні препарати, кардіопротектори, антиагреганти). Основний курс лікування до введення запропонованої схеми був незмінний протягом двох і більше місяців, що пов'язано з попереднім ретельним підбором препаратів з максимально можливим ефектом в кожному окремому випадку.

Спостереження за хворими проводилось в динаміці протягом прийому і наступних 4 місяців після завершення лікування запропонованою схемою. Порівнювали дані, отримані до прийому запропонованої схеми, відразу після курсу лікування, через 4 місяці після періоду спостереження. Порівнювали об'єктивний стан хворих, частоту, характер нападів і динаміку ЕЕГ, як найбільш показові в плані контролю перебігу епілепсії. Показники антиоксидантної та антиоксидантної систем не вивчали, тому що метою дослідження не ставилося доведення ефективності загальноприйнятих антиоксидантів.

В групі 1 за 2 місяці прийому схеми антиоксидантів в усіх хворих, з їхніх слів, відзначалося поліпшення стану, напади за цей період відзначалися у 3 пацієнтів по 1 нападу (до лікування схемою у цих хворих відзначалося по 5—6 нападів на рік). У двох хворих відзначалося по 1 простому парціальному нападу, у одного хворого — 1 комплексний парціальний напад. У 7 хворих нападів не було. Комплексні парціальні напади з вторинною генералізацією та поліморфні напади не відмічалися. У жодного хворого не було погіршення клінічної картини епілепсії відносно періоду до лікування (табл. 1).

У групі 2 за період лікування повного контролю нападів досягти не вдалося. Зниження кількості нападів на 75 % щодо періоду до лікування запропонованою схемою вдалося добитися у 2 хворих, 50 % — у 4, 25 % — 9 хворих. У 5 хворих динаміки контролю нападів не відзначалося. У більшості випадків відзначалася трансформація типу нападів щодо періоду до лікування запропонованою схемою — у 6 хворих замість вторинно генералізованих парціальних нападів відзначалися комплексні парціальні без генералізації, у 2 хворих вторинно генералізовані напади змінилися на прості парціальні.

Таблиця 1

Кількісні характеристики хворих обох груп з різними типами нападів до і після лікування

Типи нападів	Кількість хворих			
	Група 1		Група 2	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Відсутність нападів	0	7	0	0
Прості парціальні напади	4	2	4	6
Комплексні парціальні напади	7	1	6	9
Комплексні напади з вторинною генералізацією	3	0	4	2
Поліморфні напади	2	0	6	3

На ЕЕГ динаміка була незначною. У 2 хворих з групи 1 дуже високий рівень судомної готовності головного мозку у вигляді θ -, рідше поєднання θ - і δ -активності дифузно у всіх відведеннях з амплітудою θ - і δ -коливань до 100 мкВ (V тип ЕЕГ за Жирмунською О. О.) перейшов в високий рівень судомної готовності у вигляді появи β -активності амплітудою 20—40 мкВ на тлі домінуючої θ -активності амплітудою до 90 мкВ, α -ритм був уповільнений з частотою 8—7,5 коливань на 1 секунду і був слабо виражений (IV тип ЕЕГ за Жирмунською О. О.). В інших випадках ЕЕГ залишалася без істотних змін.

На ЕЕГ в 2 групі хворих вираженої динаміки теж не відзначалося. У 2 хворих, у яких раніше реєстрували дифузно у всіх відведеннях високоамплітудний θ -ритм (амплітуда 100 мкВ) з включенням β -ритму (V тип ЕЕГ за Жирмунською О. О.), було відзначено зниження амплітуди θ -ритму до 60 мкВ.

Усі пацієнти були опитані й обстежені через 4 місяці після завершення курсу лікування. У цей період пацієнти продовжували отримувати раніше призначене лікування епілепсії та коморбідної судинної патології (якщо таке застосовувалось).

У групі 1 до кінця періоду спостереження відсутність нападів зберігалася у 4 осіб, у 3 хворих спостерігалось по 1 нападу проти 2—3 за період до лікування, у решти

кількість нападів була 2—3, тобто зрівнялася з періодом до лікування запропонованою схемою. Після періоду спостереження в жодного хворого не відзначалося почастищення нападів щодо періоду до лікування. У 3 пацієнтів не було зміни типів нападів щодо періоду до лікування, 2 пацієнти відзначили трансформацію нападів від вторинно генералізованих парціальних до комплексних парціальних та простих парціальних нападів, у 1 хворого комплексні парціальні напади трансформувалися в прості парціальні. Зворотної трансформації нападів не було. У 1 хворого відзначався 1 комплексний парціальний напад з вторинною генералізацією, поліморфні напади відзначалися у 1 хворого. Погіршення клінічної картини відносно періоду до лікування зазначеною схемою не було (табл. 2).

У групі 2 після періоду спостереження зниження кількості нападів на 75 % щодо періоду до лікування не було, у 2 осіб зберігалось зниження на 50 %, у 4 — на 25 %. У решти хворих кількість нападів досягла таких самих значень, як у період до лікування, однак не було випадків її перевищення. У 4 хворих збереглася трансформація нападів з вторинно генералізованих в комплексні та прості парціальні напади. Зворотної трансформації у бік вторинної генералізації не було. Погіршення щодо періоду до лікування не було.

Таблиця 2

Кількісні характеристики хворих обох груп з різними типами нападів до, після лікування і після періоду спостереження

Типи нападів	Кількість хворих					
	Група 1			Група 2		
	до лікування	після лікування	після періоду спостереження	до лікування	після лікування	після періоду спостереження
Відсутність нападів	0	7	4	0	0	0
Прості парціальні напади	4	2	5	4	6	8
Комплексні парціальні напади	7	1	2	6	9	10
Комплексні напади з вторинною генералізацією	3	0	1	4	2	3
Поліморфні напади	2	0	1	6	3	5

На ЕЕГ тільки у одного хворого з 1 групи зберігався досягнутий лікуванням за запропонованою схемою перехід від дуже високого рівня судомної готовності головного мозку у вигляді θ -, і δ -активності дифузно у всіх відведеннях з амплітудою θ - і δ -коливань до 100 мкВ (V тип ЕЕГ за Жирмунською О. О.) до високого рівня судомної готовності у вигляді появи β -активності амплітудою 20—40 мкВ на тлі домінуючої θ -активності амплітудою до 90 мкВ, зі слабо вираженим α -ритмом з частотою 8—7,5 коливань на 1 секунду (IV тип ЕЕГ за Жирмунською О. О.).

На ЕЕГ в 2 групі хворих щодо періоду до лікування динаміки не відзначалося. У хворих зі зниженням амплітуди θ -ритму до 60 мкВ після проведеного лікування знову реєстрували дифузно у всіх відведеннях високоамплітудний θ -ритм (амплітуда 100 мкВ) з включенням β -ритму (V тип ЕЕГ за Жирмунською О. О.).

Після проведеного лікування за запропонованою схемою та періоду спостереження в обох групах хворих не відзначалося почастищення нападів і не було невідкладних станів внаслідок епілепсії або загострення супутньої судинної патології, не відмічалось погіршення як клінічної картини епілепсії, так і ЕЕГ показників щодо періоду до лікування.

Оцінюючи динаміку частоти та характеру нападів і, меншою мірою динаміку ЕЕГ, можна відзначити, що за період лікування з 30 осіб вдалося досягти відсутності нападів у 7 хворих з групи 1, 6 хворих з групи 2 (на 75 % і 50 % щодо періоду до лікування), невелику тенденцію до зниження у 9 хворих з групи 2 (на 25 % щодо періоду до лікування). У 10 хворих з обох груп кількість нападів не змінилась. Також була відзначена загальна тенденція до позитивної трансформації типу нападів до простих, як перехід комплексних парціальних з вторинною генералізацією до комплексних парціальних без генералізації та простих парціальних.

В обох групах на ЕЕГ за період лікування не було чітко окресленої динаміки за винятком 2 випадків, однак за ними не можна говорити про загальну тенденцію

Обстеження після 4-місячного періоду спостереження після прийому курсу антиоксидантів дозволяє говорити про нестійкості досягнутого ефекту, проте, у 4 хворих в групі 1 зберігалось відсутність нападів, у 3 — спостерігалось зниження частоти нападів до 1 проти 2—3 за такий же період до лікування, у 3 хворих зберігалася тенденція до трансформації нападів від вторинно генералізованих до комплексних та простих парціальних нападів. На ЕЕГ спостерігалася практично

така сама картина, як і в період до лікування. За минулий період з моменту початку лікування в жодного хворого не було збільшення кількості нападів щодо періоду до лікування, не було зворотної трансформації нападів до вторинно генералізованих.

У групі 2 хворих з коморбідної судинною патологією після 4 місяців спостереження 75 % зниження кількості нападів вже не спостерігалось, з 50 % зниженням було 2 пацієнта, з 25 % — 4, у 4 хворих продовжувала відзначатися трансформація типів нападів від вторинно генералізованих до комплексних і простих парціальних. Зворотної трансформації не було, як і почастищення нападів щодо періоду до лікування. Динаміки на ЕЕГ щодо періоду до лікування також не було.

Слід наголосити, що отриманні результати були отримані у хворих, в яких було неможливо зменшити частоту нападів до застосування запропонованої схеми, незважаючи на ретельний підбір антиепілептичної терапії.

Таким чином, можна стверджувати, що застосування антиоксидантів в запропонованій схемі сприяє посиленню контролю епілепсії та запобігання погіршенню її клінічної картини, однак вимагає тривалого прийому або систематичного прийому курсами.

Список літератури

1. Власов П. Н. Современные аспекты эпилептологии [Текст] / П. Н. Власов // Неврологический журнал. — 2002. — № 5. — С. 59—63.
2. European cardiovascular disease statistics, 2008 edition [Electronic Resource] / Allender S., Scarborough P., Peto V., [et al.]. — Mode of access : URL : http://www.herzstiftung.ch/uploads/media/European_cardiovascular_disease_statistics_2008.pdf
3. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease [Text] / Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mahonen M. [et al.] // Lancet. — 1999; 353 (9164): 1547—57.
4. Universal definition of myocardial infarction [Text] / Thygesen K., Alpert J. S., White H. D. [et al.; Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction] // Eur Heart J. — 2007; 28 (20): 2525—2538; Circulation 2007; 116: 2634—2653.

5. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme [Text] // European Heart Journal. — 2001; 22 (7): 554—572.

6. Офіційні матеріали конгресу Європейського суспільства кардіологів (Мюнхен, 30 серпня — 3 вересня 2008 р.) / [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.escardio.org>.

7. Особенности мозговой гемодинамики у больных эпилепсией с сопутствующей патологией сосудистого генеза по данным ультразвуковой доплерографии [Текст] / [Дубенко А. Е., Васильева О. А., Линская А. В., Бабкина Ю. А.] // Український вісник психоневрології. — 2009. — Т. 17, вип. 2(59). — С. 80 — 84.

8. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature [Text] / [Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J. A.] // Eur J Gen Pract. — 1996; 2(2): 65—70.

9. Лазебник Л. Б. Полиморбидность и старение [Текст] / Л. Б. Лазебник // Новости медицины и фармации. — 2007. — 1(205).

10. Клинико-электроэнцефалографические и когнитивные нарушения у лиц пожилого возраста с постинсультной эпилепсией [Текст] / [Мерцалов В. С., Реминяк И. В., Слюсаренко І. Т., Бабкіна Ю. А.] // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Когнітивні порушення при старінні». — Київ, 30—31 січня 2007 р. — С. 62—63.

11. Вёрткин А. Л. Окончательный диагноз [Текст] / Вёрткин А. Л., Зайратьянц О. В., Вовк Е. И. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 576 с.

12. Белялов Ф. И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности : монография [Текст] / Ф. И. Белялов. — 8-е изд. — Иркутск, 2012.

13. К вопросу взаимоотношений эпилепсии и сосудистой коморбидной патологии [Текст] / [Дубенко А. Е., Васильева О. А., Череватенко Г. Ф., Бабкина Ю. А.] // Український вісник психоневрології. — 2011. — Т. 19, вип. 3(68). — С. 110—114.

14. ЭЭГ-характеристики у больных эпилепсией с коморбидной сосудистой патологией [Текст] / [Дубенко А. Е., Васильева О. А., Череватенко Г. Ф., Бабкина Ю. А.] // Там само. — 2010. — Т. 18, вип. 4(65). — С. 21—24.

Надійшла до редакції 05.08.2014 р.

БАБКІНА Юлія Андріївна, аспірант відділу судинної патології головного мозку Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків; e-mail: paraboloid@i.ua

BAVKINA Yuliia Andriivna, Postgraduate Student of the Department of vascular brain pathology of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv; e-mail: paraboloid@i.ua