

Т. А. Литовченко, А. В. Литовченко
ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ ПРИ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Т. А. Литовченко, А. В. Литовченко
Можливості нейропротекції при симптоматичній епілепсії

T. Litovchenko, A. Litovchenko
The possibilities of neuroprotection in symptomatic epilepsy

Тактика лечения эпилепсии должна иметь полифункциональную направленность с учетом вовлечения в патологический процесс целого ряда нервно-психических, психологических, социопсихических и других функций. Рекомендована комплексная терапия, направленная на сохранение нейронов и обеспечение реализации компенсаторно-восстановительных возможностей, с использованием нейропротекторных препаратов. Препаратами выбора в нейропротекции у больных эпилепсией являются производные γ -аминомасляной кислоты (Ноофен®), которые не только обладают нейропротекторными свойствами, но и тормозят избыточную нейрональную активность. Обосновано позитивное влияние Ноофена® на функции памяти, внимание, вегетативную функцию, эмоциональную сферу у пациентов с симптоматической эпилепсией, кроме того, на фоне приема базовых противосудорожных препаратов, препарат оказывает умеренное противосудорожное действие. Применение Ноофена® в качестве дополнительной терапии может быть рекомендовано у пациентов с симптоматической эпилепсией.

Ключевые слова: симптоматическая эпилепсия, лечение, нейропротекция, Ноофен®

Тактика лікування епілепсії повинна мати поліфункціональну спрямованість з урахуванням залучення в патологічний процес цілої низки нервово-психічних, психологічних, соціопсихічних та інших функцій. Рекомендована комплексна терапія, спрямована на збереження нейронів і забезпечення реалізації компенсаторно-відновлювальних можливостей, з використанням нейропротекторних препаратів. Препаратами вибору в нейропротекції у хворих на епілепсію є похідні γ -аміномасляної кислоти (Ноофен®), які не тільки мають нейропротекторні властивості, але і гальмують надмірну нейрональну активність. Обґрунтовано позитивний вплив Ноофену® на функції пам'яті, уваги, вегетативну функцію, емоційну сферу у пацієнтів з симптоматичною епілепсією, крім того, на тлі прийому базових протиепілептичних препаратів, препарат виявляє помірну протисудомну дію. Застосування Ноофену® як додаткової терапії може бути рекомендовано у пацієнтів з симптоматичною епілепсією.

Ключові слова: симптоматична епілепсія, лікування, нейропротекція, Ноофен®

Tactics of epilepsy treatment should have a multifunctional focus, considering involvement of a number of neuropsychic, psychological, socio-psychological and other functions in the pathological process. Recommended complex therapy aimed at preserving neurons and ensuring the implementation of compensatory and recovery capabilities using neuroprotective drugs. The drugs of choice in neuroprotection in patients with epilepsy are derivatives of GABA (Noophen®), which not only possess neuroprotective properties, but also inhibit excessive neuronal activity. The positive effect of Noophen® on the function of memory, attention, autonomic function, emotional sphere in patients with symptomatic epilepsy is substantiated, besides against the background of taking basic AEDs, the drug has a moderate anticonvulsant effect. The use of Noophen® as an adjunctive therapy may be recommended in patients with symptomatic epilepsy.

Key words: symptomatic epilepsy, treatment, neuroprotection, Noophen®

Эпилепсия является одним из самых распространенных хронических неврологических заболеваний. Известно, что больные активной эпилепсией, по результатам различных исследований, составляют в среднем около 1 % населения, в экономически развитых странах этот показатель несколько ниже (0,6—0,8 %), в странах с низким экономическим уровнем этот показатель может достигать 1,2—1,5 % и выше. В проблемы эпилепсии вовлечены около 3 миллионов человек только в Америке и не менее 65 миллионов во всем мире. Являясь четвертым по частоте хроническим неврологическим заболеванием, эпилепсия, в отличие от инсульта, мигрени и др. распространенных заболеваний, сопровождается высокой стигматизацией больных (ограничения в трудоустройстве, отказ от вождения машины, плавания, ряд других ограничений). Кроме того, именно эпилепсия нередко сопровождается развитием депрессии и когнитивных нарушений [1, 2].

По определению Международной Противосудорожной Лиги (Концептуальное определение, отчет ILAE, 2005) [1, 4]:

Эпилептический приступ — переходящие клинические проявления патологической избыточной или синхронной нейронной активности головного мозга.

Эпилепсия — расстройство (заболевание) головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейро-

биологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния.

В этом определении значительная роль отводится не только самим эпилептическим припадкам, как основному проявлению болезни, но и ряду перманентных расстройств, которые являются неотъемлемой составляющей эпилепсии.

Патологическая эпилептическая система формируется под влиянием эпилептогенного очага, характеризуется определенной целостностью и не имеет адаптационного значения. Специфическим свойством эпилептического процесса является агрессивность эпилептического очага по отношению к относительно сохранному субстрату мозга, позволяющая подчинять себе новые участки, формируется многоуровневая эпилептическая система, что сопровождается нарушением обменных и нейромедиаторных процессов, микроциркуляции в головном мозге, нарастанием атрофии мозга и активацией иммунных реакций мозгоспецифической направленности.

На метаболическом уровне эпилептизация мозга проявляется как состояние напряжения или перенапряжения метаболической адаптации. При этом не выявлено патогномичных изменений обмена веществ, а обнаружены лишь чрезмерные колебания его показателей в ту или другую сторону, связанные с эпилептическим процессом.

Хорошо изучены механизмы гибели нейронов при эпилепсии: некроз и апоптоз, которые лежат в основе не только развития и самоподдержания эпилепти-

ческих припадков, но и формирования когнитивных и нейропсихологических нарушений при этом заболевании [5—7].

Кроме того, более чем в 80 % эпилепсия у взрослых является симптоматической, т. е. является результатом того или иного повреждения головного мозга. Чаще всего это черепно-мозговые травмы, цереброваскулярные заболевания, метаболические нарушения, последствия перенесенных нейроинфекций и гипоксически-ишемических состояний, а также еще целый ряд патологических состояний. Эти состояния сами по себе требуют терапевтической коррекции [8—10].

Таким образом, при лечении эпилепсии необходимо принимать во внимание два аспекта:

- повреждающее действие самого заболевания (эпилепсии) на головной мозг,
- наличие патологии (в большинстве случаев), лежащей в основе заболевания и требующей дополнительно нейропротекторного лечения.

Безусловно, тактика лечения эпилепсии должна иметь полифункциональную направленность с учетом вовлечения в патологический процесс целого ряда нервно-психических, психологических, социопсихических и других функций [11, 12]. Комплексная терапия, направленная на сохранение нейронов и обеспечение реализации компенсаторно-восстановительных возможностей, должна включать использование нейропротекторных препаратов.

Возможность применения нейропротекторных препаратов при эпилепсии в значительной мере ограничена рядом условий:

- препарат не должен взаимодействовать с возбуждающими системами мозга и вызывать или потенцировать возбуждение;
- нейропротектор не должен взаимодействовать с теми базовыми противоэпилептическими препаратами (ПЭП), которые постоянно принимает пациент;
- препарат должен обладать минимальной гепато- и нефротоксичностью, по возможности, иметь пути метаболизма, отличные от метаболизма ПЭП, для минимизации суммирования побочных эффектов;
- преимущество следует отдавать таким нейропротекторам, которые обладают противоэпилептическим действием.

С учетом этих требований наиболее изученными и эффективными являются препараты, ингибирующие рецепторы возбуждающих аминокислот. Из препаратов, структурно близких γ -аминомасляной кислоте (ГАМК), широко используются производные ГАМК и фенилэтиламина (Ноофен®).

Доминирующими являются его антигипоксическое и антиамнестическое действие [14]. Ноофен® проявляет ярко выраженное антигипоксическое действие: нормализует соотношение аэробных и анаэробных процессов, что проявляется в снижении коэффициента лактат/пируват, повышает уровень глюкозы в мозге и содержание макроэргических фосфатов в разных структурах центральной нервной системы (ЦНС) [13]. Ноофен® улучшает энергетический потенциал нейрона за счет улучшения функций митохондрий. Ноофен® стимулирует процессы обучения, улучшает память, повышает физическую и умственную деятельность. Также Ноофен® обладает транквилизирующими свойствами: устраняет психоэмоциональное напряжение, тревожность, страх, эмоциональную лабильность, раздражительность, улучшает сон [14]. Ноофен® потенцирует действие противо-

судорожных препаратов, нейролептиков, снотворных средств. Что также может зависеть от его комплексного влияния на нейромедиаторные процессы в мозге путем стимуляции ГАМК β -рецепторов, в отличие от бензодиазепинов, которые связываются исключительно с ГАМК α -рецепторами [13]. Поэтому в отличие от транквилизаторов, под влиянием Ноофена® улучшаются показатели высшей нервной деятельности (внимание, память, скорость и точность сенсорно-моторных реакций). Ноофен® не влияет на холино- и адренорецепторы. Заметно уменьшает проявления астении и вазовегетативные симптомы. Препарат хорошо всасывается после приема внутрь и хорошо проникает во все ткани организма, проникает через гематоэнцефалический барьер [14]. Своеобразное сочетание транквилизирующего и, вместе с тем, психоэнергизирующего эффектов может объяснить, что Ноофен® по химическому строению является не только производным ГАМК, но и производным β -фенилэтиламина — одного из нейроактивных моноаминов, что как прямо, так и опосредованно (через дофаминергическую систему) стимулирует активность центров головного мозга. Таким образом своеобразная химическая структура Ноофена®, его влияние как на тормозные, так и на возбуждающие процессы в ЦНС могут быть ответственными за уникальное комплексное действие на регуляторные процессы и, наконец, особенно «стабилизатора» нервных и соматических функций, особенно при нарушении данного баланса. Вместе с тем Ноофен® не вызывает прямого психостимулирующего действия (усиления тревожности, немотивированного возбуждения, бессонницы), что характерно для ноотропных препаратов [13].

Целью данного исследования было изучение клинических нейропротекторных и вегетотропных эффектов препарата Ноофен® у больных с симптоматической эпилепсией.

Проведено исследование 60 больных с симптоматической эпилепсией, в возрасте от 19 до 48 лет (средний возраст составил $38,4 \pm 2,4$ года). Длительность заболевания на момент обследования составляла в среднем $7,7 \pm 1,1$ лет (от 3 до 12 лет). Все пациенты принимали противоэпилептические препараты в моно- или дуотерапии (70 % и 30 % соответственно) в стабильной дозировке не менее одного года. Контроль эпилептических припадков на фоне постоянного приема ПЭП у большинства пациентов был удовлетворительный (78,3 %), у 15 % пациентов — медикаментозная ремиссия в течение более одного года и у 6,7 % больных в течение последних нескольких месяцев наблюдалась декомпенсация (учащение припадков, серийное течение), несмотря на стабильный прием ПЭП.

У всех больных была установлена этиология заболевания: последствия черепно-мозговой травмы и цереброваскулярных заболеваний, склероз гиппокампа, последствия перенесенных нейроинфекций, перинатальная патология, кортикальная дисплазия.

Практически все пациенты предъявляли дополнительные жалобы, которые были сгруппированы в несколько категорий:

- снижение памяти на текущие события, снижение внимания, сложности в выполнении интеллектуальных заданий,
- раздражительность, колебание настроения и/или сниженный фон настроения,
- нестабильность артериального давления и частоты сердечных сокращений (тахикардия, брадикардия),

плохой сон, периодические ощущения жара/озноб, периодическое «затруднение дыхания», потливость и др.

В исследование не были включены пациенты со значительным когнитивным снижением, психотической симптоматикой, выраженной депрессивной симптоматикой, требующей специфического лечения.

У всех пациентов диагноз был верифицирован при помощи магнитно-резонансной томографии и электроэнцефалографии, были исключены другие актуальные заболевания ЦНС.

Всех больных разделили на две группы:

основная — пациенты, в дополнение к лечению ПЭП принимавшие Ноофен®, в дозировке 500 мг 2 раза в день в течение 2-х месяцев — 34 человека;

контрольная группа — пациенты, не получавшие дополнительное лечение — 26 человек.

Обследование проводили перед началом дополнительного лечения и через 2 месяца.

При тестировании по шкале MMSE (Mini-mental State Examination) перед началом лечения у всех больных было определено умеренное когнитивное снижение (рис. 1), а в группе пациентов, принимавших Ноофен®, через 2 месяца наблюдалось достоверное повышение показателей ($P < 0,05$). Нужно отметить, что пациенты из основной группы субъективно отмечали улучшение памяти и умственной работоспособности.

Динамика показателей MMSE



Рис. 1. Изменение показателей MMSE у больных с симптоматической эпилепсией после 2-х месяцев приема Ноофена® и в контрольной группе (* — $P < 0,05$)

При исследовании концентрации внимания по таблицам Шульте (рис. 2) до лечения все пациенты показывали снижение концентрации внимания (увеличение времени выполнения задания в среднем на $12 \pm 1,2$ с), а также повышенную истощаемость внимания, т. е. увеличение времени выполнения задания к 5-й таблице более чем на 10 с (в среднем — на $16 \pm 1,9$ с). После 2-месячного курса у пациентов основной группы можно отметить улучшение концентрации внимания и, что особенно важно, снижение истощаемости и улучшение устойчивости внимания: при предъявлении следующих таблиц разница во времени выполнения теста составляла в среднем $8 \pm 1,6$ с.

Аналогичную динамику наблюдали и при исследовании пациентов с помощью теста «Запоминание 10 слов» (рис. 3). Обращает на себя внимание типичный «платообразный» тип кривой и некоторая тенденция к снижению запоминания слов к 4-й — 5-й пробе, что может свидетельствовать об утомляемости и эмоциональной вялости. После курса лечения отмечается улучшение объема запоминания при последующих пробах (7—8 слов при 4-й и 5-й пробах) и улучшение долговременной памяти.

Среднее время тестирования по таблицам Шульте

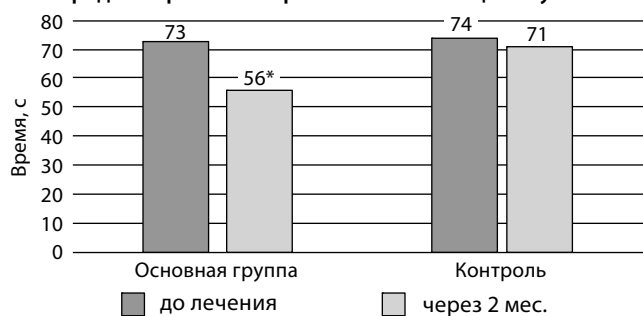


Рис. 2. Динамика результатов тестирования по таблицам Шульте у больных симптоматической эпилепсией после 2-х месяцев приема Ноофена® и в контрольной группе (* — $P < 0,05$)

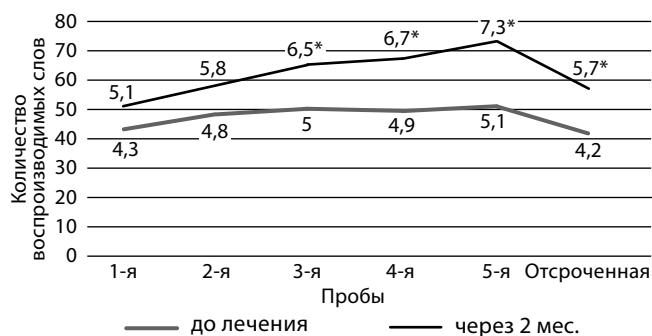


Рис. 3. Динамика результатов теста «Запоминание 10 слов» у больных симптоматической эпилепсией после 2-х месяцев приема Ноофена® (* — $P < 0,05$)

Наиболее значимые изменения были получены при исследовании показателей вегетативной функции по анкете Вейна у пациентов, принимавших Ноофен® (рис. 4).



Рис. 4. Динамика вегетативной дисфункции по анкете Вейна у больных симптоматической эпилепсией после 2-х месяцев приема Ноофена® и в контрольной группе (* — $P < 0,05$)

Кроме того, пациенты основной группы отмечали улучшение общего самочувствия, снижение раздражительности, улучшение ночного сна.

Можно отметить также позитивное влияние препарата и на течение эпилепсии. У 30 % пациентов (10 больных) из основной группы отмечено снижение частоты эпилептических припадков и/или уменьшение их длительности, однако выборка недостаточна чтобы говорить о достоверности результатов. У одного пациента с декомпенсацией эпилепсии был получен удовлетворительный контроль припадков без изменения терапии ПЭП.

Эти результаты подтверждаются данными электроэнцефалографического исследования. У 12 пациентов

основной группы на фоновой ЭЭГ до лечения наблюдалось значительное снижение общего уровня биопотенциалов. После дополнительного лечения Ноофеном® в течение 2-х месяцев у 7 обследованных отмечена тенденция к нормализации фоновой кривой — повышение уровня фоновой ритмики, увеличение индекса α -ритма. Также в 61 % у больных основной группы отмечается уменьшение представленности эпилептиформной активности, что носит характер тенденции и не является статистически достоверным. Изучение влияния Ноофена® на показатели ЭЭГ, безусловно, представляет значительный интерес и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, проведенное исследование показало эффективность применения Ноофена® в лечении больных симптоматической эпилепсией. Это обусловлено многообразными эффектами ГАМК, которая участвует в процессах центрального торможения, оптимизирует энергетические процессы, утилизирует глюкозу мозгом, повышает дыхательную активность мозговой ткани, улучшает ее кровоснабжение (рис. 5).

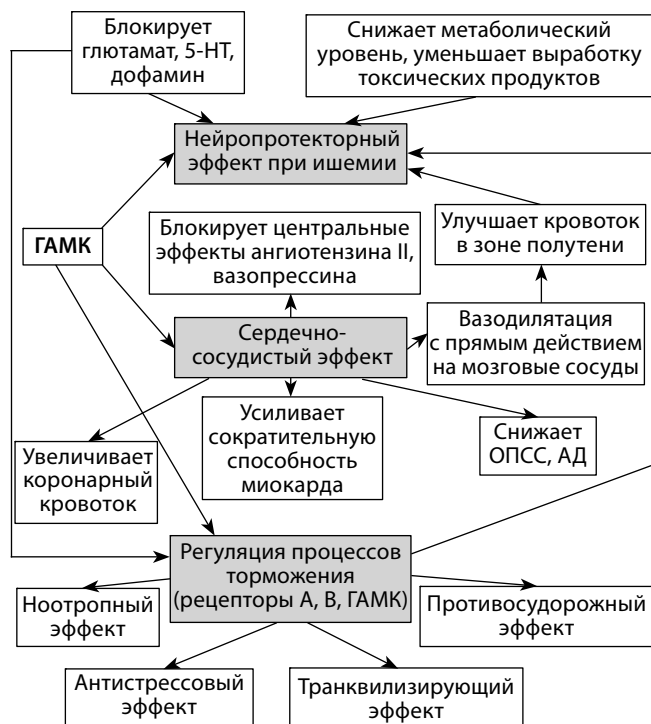


Рис. 5. Основные пути влияния ГАМК на центральную нервную систему и сердечно-сосудистую систему

Ноофен® является препаратом уникальным по своим фармакологическим свойствам и по возможности применения в клинической практике. Обладая всеми свойствами производных ГАМК, также имеет дофаминергическую активность благодаря наличию в составе β -фенилэтиламина. β -фенилэтиламин — это биогенный модулятор высвобождения дофамина пресинаптическими терминалями нейронов стриатума, мезолимбических структур и неокортекса и тормозит обратный нейрональный захват дофамина. Именно эти эффекты приводят к повышению психоэмоциональной активности, обуславливают антиастеническое действие.

По сравнению с другими ноотропами, Ноофен® не только обладает нейропротекторным действием, но и проявляет значимый вегетостабилизирующий эффект. Отсутствие эффекта индукции эпилептической

активности, присущее подавляющему большинству ноотропных препаратов, является его значительным преимуществом и позволяет рекомендовать применение у пациентов с эпилепсией в комплексном лечении.

Таким образом, лечение пациентов с эпилепсией не может ограничиться только усилиями, направленными на купирование и предотвращение эпилептических припадков, оно должно включать в себя комплекс терапевтических мер воздействия на внеприступные проявления заболевания. Необходимо адекватное влияние на ряд патохимических механизмов, определяющих хронические механизмы адаптации и функционирования систем антиэпилептической защиты, что значительно повышает эффективность применения традиционных ПЭП, а также улучшает качество жизни больных.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать следующие выводы.

Большинство пациентов с симптоматической эпилепсией нуждаются в дополнительной нейропротекторной терапии.

Препаратами выбора в нейропротекции у больных эпилепсией являются производные ГАМК, которые не только обладают нейропротекторными свойствами, но и тормозят избыточную нейрональную активность.

Обосновано позитивное влияние Ноофена® на функции памяти, внимание, вегетативную функцию, эмоциональную сферу у пациентов с симптоматической эпилепсией, кроме того, на фоне приема базовых ПЭП, препарат оказывает умеренное противосудорожное действие.

Применение Ноофена® в качестве дополнительной терапии может быть рекомендовано у пациентов с симптоматической эпилепсией.

Список литературы

1. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy / Fischer R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A. [et al.] // *Epilepsia*. 2014; 55(4): 475—482. DOI: 10.1111/epi.12550.
2. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults : Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society / Allan Krumholz, Samuel Wiebe, Gary S. Gronseth [et al.] // *Neurology*. 2015. 84 (16). P. 1705—1713. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001487>.
3. *Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding*. A summary of the Institute of Medicine report (US) Committee on the Public Health Dimensions of the Epilepsies / England M. J., Livermari C. T., Schultz A. M., Strawbridge L. M., editors. Washington, DC : The National Academies Press, 2012.
4. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) / Fisher R. S., van Emde Boas W., Blume W. [et al.] // *Epilepsia*. 2005; 46: 470—472. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
5. Agmatine for combined treatment of epilepsy, depression and cognitive impairment in chronic epileptic animals / Singh T., Bagga N., Kaur A. [et al.] // *Biomed Pharmacother*. 2017; 92: 720—725. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.085.
6. Modulation of GABAA Receptors in the Treatment of Epilepsy / Palma E., Ruffolo G., Cifelli P [et al.] // *Curr Pharm Des*. 2017; 23(37): 5563—5568. DOI: 10.2174/1381612823666170809100230.
7. Boison D., Steinhäuser C. Epilepsy and astrocyte energy metabolism // *Glia*. 2018 Jun; 66(6): 1235—1243. DOI: 10.1002/glia.23247.
8. Shorvon S. D. The etiologic classification of epilepsy // *Epilepsia*. 2011. Vol. 52(6). P. 1052—1057. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03041.x.
9. Sahoo S. S., Zhang G-Q, Lhatoo S. D. Epilepsy informatics and an ontology-driven infrastructure for large database research and patient care in epilepsy // *Ibid*. 2013. Vol. 54, Issue 8. P. 1335—1341. DOI: [10.1111/epi.12211].

10. Shorvon S. D. The causes of epilepsy: Changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years // *Epilepsia*. 2011. Vol. 52(6). P. 1033—1044. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03051.x.

11. Pitkänen A. Drug-mediated neuroprotection and antiepileptogenesis: animal data // *Neurology*. 2002 Nov 12; 59(9 Suppl 5): S27—33. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12428029>.

12. Воронина Т. А., Литвинова С. А. Фармакологические эффекты и клиническое применение препаратов пантогам и пантогам актив // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, 2017. № 8. С. 132—139.

13. С. Г. Бурчинський Препарат Ноофен® (фенибут): властивості, перспективи застосування та місце серед нейротропних засобів // *Ліки*. 2002. № 1—2. С. 1—4.

14. Інструкція МОЗ препарату Ноофен®.

Надійшла до редакції 25.09.2018 р.

ЛИТОВЧЕНКО Татьяна Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и детской неврологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, Вице-президент Украинской противозащиптической лиги, г. Харьков, Украина; e-mail: litovchenko.t.11@gmail.com

ЛИТОВЧЕНКО Андрей Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры спортивной медицины Харьковской государственной академии физической культуры, г. Харьков, Украина

LITOVCHENKO Tetiana, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology and Child Neurology of the KhMAPE, Vice-President of the Ukrainian Antiepileptic League, Kharkiv, Ukraine;

LITOVCHENKO Andrii, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Sports Medicine of Kharkiv State Academy of Physical Culture, Kharkiv, Ukraine