

# Опыт применения фенотропила в комплексном лечении различных форм эпилепсии

Г.Н. БЕЛЬСКАЯ, И.В. ПОНОМАРЕВА, И.Г. ЛУКАШЕВИЧ, И.Н. ТИХОМИРОВА

## Complex treatment of epilepsy with phenotropil

G.N. BELSKAYA, I.V. PONOMAREVA, I.G. LUKASHEVICH, I.N. TIKHOMIROVA

Кафедра неврологии, мануальной и рефлексотерапии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования, Челябинск

Изучалось влияние фенотропила в сочетании с антиконвульсантами на течение различных форм эпилепсии и ЭЭГ. Пациентам основной группы (31) на фоне базисной терапии противосудорожными препаратами (ПЭП) назначался фенотропил в дозе 100 мг/сут непрерывным курсом, длительностью 2 мес. Оценка влияния этой терапии велась по отношению к группе сравнения (30 человек), пациентам которой назначались только ПЭП. В основной группе больных отмечено достоверное уменьшение числа приступов и положительные сдвиги на ЭЭГ со снижением индекса эпилептиформных изменений.

**Ключевые слова:** фенотропил, эпилепсия, эпилептические приступы.

Effect of phenotropil in combination with anticonvulsant drugs on the course of different forms of epilepsy and EEG parameters has been studied. Patients of a main group (31 patients) received phenotropil, along with antiepileptic drugs (AEP), in dosage 100 mg daily during 2 months. Effect of the therapy was compared to the patients of comparison group (30 patients) treated with AEP only. In the main group, the significant decrease of seizures and positive changes on the EEG with the reduction of the index of epileptiform changes was observed.

**Key words:** phenotropil, epilepsy, epileptic seizures.

Лечению эпилепсии посвящена обширная литература [2, 4, 6, 7], однако в ней преимущественно освещены вопросы, касающиеся применения различных противосудорожных препаратов (ПЭП), направленных на купирование приступов. Главным критерием оптимального терапевтического эффекта является возможность предотвращения приступов путем подбора оптимальной дозы ПЭП [2]. Комплексной превентивной терапии, в том числе с применением ноотропных препаратов, уделяется меньше внимания.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния фенотропила на течение заболевания и ЭЭГ у пациентов, страдающих различными формами эпилепсии.

Фенотропил (N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон) по фармакологическому действию относится к ноотропным лекарственным средствам [1]. В экспериментальных исследованиях на животных было выявлено его противосудорожное действие [1]. Именно по этой причине фенотропил привлек наше внимание в плане возможности включения его в комплексное лечение больных эпилепсией.

## Материал и методы

Исследование проводили в течение 3 мес на базе поликлиник городских клинических больниц №1 и 4 Челябинска, где больные получали стандартную противосудорожную терапию.

В исследование были включены 61 пациент (24 мужчины и 37 женщин) в возрасте  $31,5 \pm 5,2$  года. Длительность заболевания у них была в среднем  $27,9 \pm 3,5$  года.

Больные были разделены на 2 группы — основную и группу сравнения, сопоставимые по полу, возрасту и длительности болезни. Пациентам основной группы (31) на фоне базисной терапии ПЭП назначался фенотропил в дозе 100 мг/сут непрерывным курсом длительностью 2 мес. Пациентам группы сравнения (30) назначались только ПЭП.

В исследование не включались пациенты с ситуационно-обусловленными приступами (в том числе приступами, связанными с отменой алкоголя), а также приступами при опухолях головного мозга, артериовенозных мальформациях, воспалительных заболеваниях головного мозга и острых черепно-мозговых травмах).

Пациентам обеих групп были проведены общеклинические исследования, биохимические исследования крови (в том числе функциональные пробы

© Коллектив авторов, 2007

*Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova* 2007;107:8:33—36

печени), УЗИ печени, по результатам которых на момент начала и окончания исследования отклонений от нормы выявлено не было. Ежемесячно также контролировалась масса тела больных.

Все пациенты обследованы с помощью нейровизуализационных методов диагностики (компьютерная томография), по результатам которых уточнен диагноз. Кроме того, всем больным была сделана запись ЭЭГ 2 раза: перед началом и по окончании приема фенотропила. Электроэнцефалография проводилась на 19-канальном аппарате Мицар (модификация 3, ООО «Мицар», Санкт-Петербург) с компьютерной обработкой данных. ЭЭГ выполнялась в дневное время, в покое, при закрытых глазах в состоянии пассивного бодрствования в монополярном и биполярном монтажах и методом усреднения. Изучение частотных характеристик проводилось в фоновой ЭЭГ с эпохой анализа не менее 10 с, троекратно на разных участках записи. Кроме того, все пациенты вели дневник припадков, который анализировался при каждом посещении. При анализе ЭЭГ была использована классификация ЭЭГ по Е.А. Жирмунской [5].

Распределение пациентов по формам эпилепсии проводилось по классификации Международной противоэпилептической лиги (1989), в соответствии с которой были выделены идиопатические, симптоматические и криптогенные формы заболевания. Разделение пациентов по типам приступов осуществлялось в соответствии с Международной классификацией приступов (1981).

В нашем исследовании соотношение пациентов с генерализованными и фокальными приступами в основной группе и группе сравнения было практически равным: 15/16 и 14/16. Распределение больных по формам эпилепсии было следующим: в основной группе с идиопатической эпилепсией составляли 29,2%, с симптоматической — 22,5% и с криптогенной — 48,3%; в группе сравнения — 26,6, 26,6 и 46,8% соответственно. Таким образом и по этому признаку группы были сопоставимы. При этом в обеих группах больных преобладали криптогенные формы эпилепсии.

## Результаты и обсуждение

При анализе данных анамнеза и дневников приступов в начале исследования у 29 (47,5%) пациентов имела ремиссия и у 32 (52,4%) — текущие при-

падки. Разделение ремиссий припадков на стойкие и нестойкие проведено согласно классификации, предложенной С.А. Громовым [3]. В соответствии с этой классификацией ремиссии припадков до 1 года считаются нестойкими, свыше 1 года — стойкими. Соотношение пациентов с приступами и ремиссией в группе сравнения и основной группе на момент начала и окончания исследования представлено в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что на фоне лечения фенотропилом увеличилось число пациентов с ремиссией почти на 13% ( $p<0,05$ ), тогда как в группе сравнения соотношение пациентов с приступами и ремиссией на момент окончания исследования практически не изменилось.

Оценка количества приступов (табл. 2), а также их кратность (число приступов на одного больного) перед началом исследования показали значительное преобладание суммированного количества припадков у пациентов основной группы ( $p<0,05$ ). Тем не менее к моменту окончания исследования у этих больных отмечалось практически двукратное сокращение как числа, так и кратности припадков ( $p<0,05$ ), причем лучшие результаты достигнуты при идиопатической и криптогенной формах эпилепсии с первично-генерализованными припадками (миоклоническими и тонико-клоническими).

Кроме оценки динамики частоты приступов на фоне приема фенотропила, мы сделали попытку выявить наиболее удачные комбинации препарата с тем или иным ПЭП, поскольку пациентам еще до начала исследования были назначены различные антиконвульсанты. Лечение ПЭП проводилось под контролем определения их концентрации в крови и ЭЭГ.

Используемые ПЭП в ходе проводимого исследования представлены в табл. 3.

Из табл. 3 следует, что как в основной группе, так и в группе сравнения преобладали пациенты, принимающие вальпроаты, при этом у них отмечена стабильная концентрация ПЭП при мониторинговании по сравнению с группой сравнения. Среднесуточная доза ПЭП на протяжении всего исследования корректировалась без значимого увеличения к концу исследования ( $p<0,05$ ). В подавляющем большинстве случаев использовалась монотерапия, но к концу исследования в группе сравнения увеличилось ( $p<0,05$ ) количество пациентов, принимающих более одного ПЭП (в связи с отсутствием контроля над припадками при приеме одного ПЭП). За время наблюдения в

Таблица 1. Соотношение числа пациентов с ремиссией и приступами (вне ремиссии) в течение исследования

Группа	Ремиссия								Вне ремиссии			
	стойкая				нестойкая				на начало исследования		на конец исследования	
	на начало исследования	на конец исследования	на начало исследования	на конец исследования	на начало исследования	на конец исследования	на начало исследования	на конец исследования	абс.	%	абс.	%
Основная (n=31)	14	41,5	14	41,5	2	6,4	6	19,3*	15	48,3	11	35,4*
Сравнения (n=30)	5	16,6	5	16,6	8	26,6	7	23,3	17	56,6	18	60

Примечание. \* — достоверность различий между частотой ремиссий на фоне лечения ( $p<0,05$ ).

**Таблица 2. Количество и кратность припадков в динамике наблюдения**

Число приступов в месяц	Основная группа (n=31)		Группа сравнения (n=30)	
	на начало исследования	на конец исследования	на начало исследования	на конец исследования
Всего	88,5±7,2	47,5±4,8*	39,0±3,3	43,5±4,6
Средняя кратность	2,8±0,5	1,5±0,2*	1,30±0,9	1,5±0,5

Примечание. \* — достоверность различий между частотой припадков ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3. Используемые противоэпилептические препараты**

ПЭП	Основная группа (n=31)				Группа сравнения (n=30)							
	количество больных		средне-суточная доза		количество больных		средне-суточная доза					
	на начало исследования	на конец исследования	на начало исследования	на конец исследования	на начало исследования	на конец исследования	на начало исследования	на конец исследования				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%				
Вальпроаты	20	64,5	21	67,7	1310	1388	15	50	17	56,6	1325	1416
Карбамазепины	5	16,1	5	16,1	1000	1050	3	10	5	16,6	1200	1000
Ламотриджин	9	29,1	9	29,1	275	280	6	20	6	20	225	250
Топиромат	—	—	1	3,2	—	200	0	—	2	6,6	—	112,5
Барбитураты	2	6,4	0	—	0	—	7	23,3	4	13,3	150	275
Монотерапия	26	83,8	26	83,8	—	—	29	96,6	26	86,6	—	—
Политерапия	5	16,2	5	16,2	—	—	1	3,4	4	13,3	—	—

**Таблица 4. Характеристика типов ЭЭГ в динамике исследования**

Тип ЭЭГ	Основная группа (n=31)				Группа сравнения (n=30)			
	На начало исследования		На конец исследования		На начало исследования		На конец исследования	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Организованный	18	58	17	54,8	13	43,3	12	40
Дезорганизованный с преобладанием $\alpha$ -активности	5	16	11	35,4*	7	23,3	8	26,6
Десинхронный	8	25,8	3	9,6*	6	20	7	23,3
Гиперсинхронный	0	—	0	—	4	13,3	3	10

Примечание. \* — достоверность различий между частотой зарегистрированных типов ЭЭГ ( $p < 0,05$ ).

3 случаях нами отмечены побочные эффекты ПЭП в виде значимого изменения массы тела пациентов (2 в группе сравнения и 1 в основной группе).

По-видимому, изложенные факты могут свидетельствовать о позитивном влиянии фенотропила на выявленные феномены, хотя данный вывод требует дальнейшего изучения с включением в исследование большего числа больных.

Лечение больных проводилось под контролем ЭЭГ, что является общепринятым, входит в стандарты ведения больных эпилепсией. Характеристика ЭЭГ в динамике наблюдения приведена в табл. 4.

Анализ структуры ЭЭГ в начале исследования показал значительное преобладание условно нормальных типов ЭЭГ у больных основной группы, тогда как в группе сравнения регистрировались и патологические типы ЭЭГ на фоне преобладания условно нормальных типов. В конце исследования в основной группе значительно уменьшилось ( $p < 0,05$ ) количество больных с ЭЭГ десинхронного типа, что в целом характеризует улучшение организации ЭЭГ. В группе сравнения какой-либо значимой динамики в типах ЭЭГ у наблюдаемых больных выявлено не было.

Таблица 5. Эпилептиформные изменения ЭЭГ

Эпилептиформная активность	Основная группа (n=31)				Группа сравнения (n=30)			
	на начало исследования		на конец исследования		на начало исследования		на конец исследования	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наличие	17	54,8	11	35,5*	10	33,3	9	30
Отсутствие	14	45,2	20	64,5*	20	66,7	21	70

Примечание. \* — достоверность различий между уровнем эпилептиформной активности в динамике ( $p < 0,05$ ).

Для полноты качественной характеристики ЭЭГ больных мы провели оценку ее частотного спектра. Среднечастотные характеристики основного ритма ЭЭГ в начале наблюдения в основной группе были  $9,82 \pm 0,21$  Гц, а в конце исследования  $10,73 \pm 0,12$  Гц. В группе сравнения эти показатели составляли  $9,98 \pm 0,04$  и  $10,02 \pm 0,07$  Гц соответственно. Таким образом, на момент окончания исследования прослеживалась тенденция к повышению частотного спектра  $\alpha$ -активности.

Эпилептиформные изменения на ЭЭГ оценивались согласно их Международной классификации с регистрацией пиков, острых волн, пик-волновых комплексов, полиспайков, фотопароксизмальных реакций. Эти данные представлены в табл. 5.

При анализе патологических изменений ЭЭГ в начале исследования в основной группе обращал на себя внимание их довольно высокий уровень, тогда как в группе сравнения патологические изменения регистрировались примерно в  $1/3$  случаев. Тем не менее анализ эпилептиформных изменений в ЭЭГ на момент окончания исследований показал статистически значимое ( $p < 0,05$ ) уменьшение таковых у больных, получавших в сочетании с ПЭП фенотропил.

Отмеченная клиническая и ЭЭГ-динамика коррелировала ( $p < 0,05$ ) с результатами нейропсихологического тестирования наблюдаемых больных.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод, что использование фенотропила в комплексном лечении больных с различными формами эпилепсии приводит к уменьшению частоты приступов, позволяя предупредить их появление. Лучшие результаты достигнуты при идиопатической и криптогенной формах эпилепсии с первично-генерализованными припадками. Это подтверждается не только клиническими данными, но и положительной динамикой ЭЭГ. Кроме того, заслуживает внимания и отмеченная нами тенденция к стабилизации концентрации ПЭП в крови при использовании среднесуточной дозы, меньшую частоту побочных эффектов у больных, принимавших не только антиконвульсанты, но и фенотропил (последнее, однако, требует расширения наблюдений).

В целом полученные результаты позволяют рекомендовать фенотропил в качестве ноотропного препарата для комплексного лечения пациентов с различными формами эпилепсии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. В кн.: Спектр фармакологического эффекта фенотропила. Фенотропил. Экспериментально-клиническая фармакология и практическое применение (сборник статей ГУ НИИ фармакологии РАМН). М 2006; 2—8.
2. Громов С.А., Карташова Е.В., Якунина О.Н., Акимченко М.А. Изменение личности в инициальном периоде эпилепсии (клиника, диагностика, лечение, профилактика). Ст-Петербург 2000; 14—15.
3. Громов С.А. Деремиссионная и контролируемая эпилепсия. В кн.: Актуальные проблемы современной неврологии, психиатрии и нейрохирургии: Материалы конференции. Ст-Петербург 2003; 21—26.
4. Громов С.А., Хоршев С.К. Оптимизация монотерапии эпилепсии (клинико-фармакологическое исследование). Журн неврол и психиат 1997; 7: 15—17.
5. Жирмунская Е.А. Атлас клинической электроэнцефалографии. М: Медицина 1987.
6. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и стандарты терапии (справочное руководство). М 2005.
7. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Ракова Е.А. Побочные эффекты антиконвульсантов при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии. Журн неврол и психиат 1997; 7: 34—36.