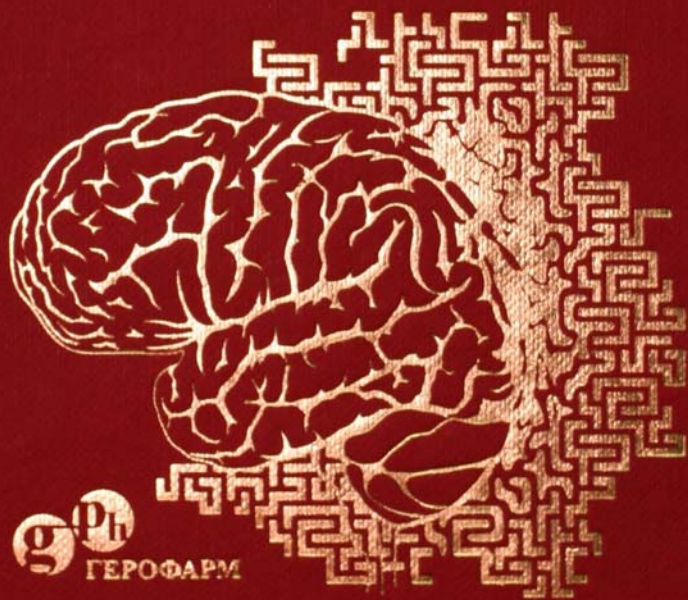


КОРТЕКСИН

ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ
ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ



g^{Ph}
ГЕРОФАРМ



«НАУКА»

КОРТЕКСИН В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

В.И. Головкин, профессор

Санкт-Петербургская гос. педиатрическая мед. академия,
Санкт-Петербург, Россия

CORTEXIN IN TREATMENT OF EPILEPSY

V.I. Golovkin, Professor

Saint-Petersburg Pediatric Academy, Saint-Petersburg, Russia

Elimination of antiepileptic drug toxicity afforded by Cortexin and its anticonvulsive activity substantiate its inclusion into standard treatment regimens.

Состояние вопроса

Во всем мире насчитывается не менее 30 млн больных с эпилепсией. Однако значимость проблемы определяется хронически-прогредиентным течением заболевания, приводящим к психоэмоциональным и интеллектуально-мнестическим изменениям, которые существенно нарушают социальную адаптацию заболевших. Особенность лечения эпилепсии заключается в необходимости многолетнего, иногда пожизненного, приема химических антиэпилептических препаратов (АЭП), имеющих в 25% случаев побочные эффекты и осложнения. У детей применение барбитуратов может привести к поведенческим девиациям и снижению школьной успеваемости в 40-60% случаев, а у 25% больных антиэпилептическое лечение неэффективно. Таким образом, только половина больных может рассчитывать на улучшение своего состояния в виде уменьшения частоты эпилептических припадков. При этом обязательно используются политерапия (несколько препаратов одновременно) и регулярный фармакологический мониторинг (определение содержания препарата в крови пациента), что ложится финансовым бременем на семью больного. Такие осложнения, как токсический гепатит, заканчивающийся летально в 15% случаев, заставляют отменять АЭП или снижать их дозу, что приводит к рецидиву припадков и обрекает пациентов на «недолечивание».

К сожалению, при удачном подавлении эпилептической активности мозга у 8% больных развивается синдром насильственной нормализации, представляющий собой психоз, впервые описанный при применении этосуксимида. При использовании современных АЭП, усиливающих ГАМК-ергическое торможение (вигабатрин, зонизамид, прогабид), происходит извращение фармакодинамического эффекта и вместо ожидаемого улучшения клинического состояния больного приходится регистрировать учащение, утяжеление и появление новых видов приступов эпилепсии [1]. Препарат ламиктал, блокирующий избы-

ток возбуждающего нейромедиатора глутамата, вызывает транзиторные дозозависимые побочные эффекты в виде атаксии, головокружения, головных болей, рвоты, диплопии, учащения припадков во сне. Топирамат, сочетающий ГАМК-ергический седативный и антиглутаматергический эффекты, вызывает лишь некоторое когнитивное замедление, к которому пациенты и их окружение постепенно привыкают [2, 3].

Таким образом, с одной стороны, очевидны недостатки противоэpileптической терапии, с другой стороны, обозначено начало нового этапа борьбы с эpileпсией – изучения нейромедиаторных механизмов функционирования мозга.

Материалы и методы

В качестве препарата, претендующего на участие в нейромедиаторных механизмах функционирования мозга, в нашем исследовании выбран кортексин.

Предполагается, что препарат обладает умеренной дофаминергической активностью [4]. Применение нами кортексина в течение 10 лет (1991–2001) выявило положительное влияние препарата на электроэнцефалографические показатели, результаты психофизиологических тестов и клиническую картину у людей с последствиями черепно-мозговой травмы [5, 6].

С целью изучения влияния кортексина на нейромедиаторные механизмы эpileпсии у 112 больных (74 – эpileпсия: 34 мужчины и 40 женщин в возрасте от 19 до 40 лет; 38 – заболевания периферической нервной системы) методом микроколоночной хроматографии с флуориметрическим детектированием проведено определение в люмбальной порции ликвора (СМЖ) 20 свободных аминокислот. Исследования СМЖ проводили в периоде между приступами (не ранее чем через 3 недели после припадка). У всех пациентов с эpileпсией изучался неврологический статус, регистрировались типы и частота припадков, длительность заболевания и анамнестические факторы его развития, выполнялась компьютерная томография (КТ) головного мозга и электроэнцефалография (ЭЭГ) с определением типа по Е.А. Жирмунской (1962), локализации и характера пароксизмальной активности, вычислением α -индекса.

Кортексин назначали внутримышечно по 10 мг ежедневно в течение 10 дней. Лиофилизат препарата разводили в 2,0 мл 0,5%-ного раствора новокаина.

ГАМК-ергическое действие кортексина

По результатам кластерного анализа с высокой достоверностью (точность классификации выше 85%) определены три группы больных, имевших статистические различия в уровне ГАМК, глутамина и таурина (табл. 1).

В 1-ю группу вошел 21 пациент (28,5%) с существенным (более чем в 3 раза по сравнению с контрольной группой $p < 0,03$) снижением уровня ГАМК и одновременным повышением уровня глутамина. У этих больных заболевание началось в возрасте до 20 лет (73,8% случаев), припадки были частыми (85,7%) и носили генерализованный судорожный характер (76,2% больных). В анамнезе – преимущественно (80,9%) травматическая причина заболевания (в т.ч. и перинатальная энцефалопатия). Изменения на ЭЭГ чаще всего (в 2/3 случаев) соответствовали грубым диффузным нарушениям биоэлектрической активности головного мозга (4-й и 5-й тип ЭЭГ), а при КТ с высокой частотой (85,7%) выявлялись диффузные атрофические изменения в коре и подкорковых образованиях мозга.

Курс кортексина (10 мг в/м ежедневно № 10) приводил к нормализации уровня ГАМК ($p < 0,01$), повышению α -индекса в 1,7 раз, регрессу пароксизмальной активности на ЭЭГ и прекращению припадков на 10-12-й месяц наблюдения (табл. 2).

У пациентов с ГАМК-, гипо- и глутамин гипераминоацидрахией, получавших лечение без кортексина (антиконвульсанты, церебролизин, лидаза), уровень ГАМК оставался сниженным, а аналогичные терапевтические результаты были получены только у 1/3 больных.

Во 2-ю группу вошли 20 больных (27,0%) также с ранним началом заболевания (70% – в возрасте до 20 лет), но с низким содержани-

Таблица 1. Влияние кортексина на аминокислотный спектр ликвора (мкмоль/л) больных с эпилепсией

Категория обследованных	Кол-во больных	ГАМК			Глутамин			Таурин		
		1-я группа	2-я группа	3-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Снижение ГАМК, повышение глутамина	21	0,5±0,08	0,98±0,09	1,63±0,1	215,03±36,18	175,0±25,1	83,12±11,16	36,1±4,01	38,21±5,1	38,4±6,12
Снижение таурина	20	0,99±0,15	1,02±0,13	1,51±0,1	90,12±18,6	78,12±14,2	76,41±10,2	13,05±1,01	16,03±5,18	16,12±4,21
Нормальное содержание ГАМК	33	1,67±0,14	1,68±0,13	1,70±0,12	88,12±12,1	80,01±21,15	75,18±10,4	38,8±5,18	38,95±6,03	39,18±6,12
Здоровые лица	38	1,73±0,13			71,53±20,18			39,43±5,13		

Примечание: 1-я группа – до лечения;

2-я группа – после лечения без применения кортексина;

3-я группа – после лечения с применением кортексина.

Таблица 2. Влияние кортексина на типы ЭЭГ (в %) при длительном наблюдении за больными с эпилепсией

Тип ЭЭГ	После курса		Через 6 мес.		Через 12 мес.	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
1-й	6,3	6,3	5,1	5,7	4,2	4,7
2-й	50,0	18,7	46,1	14,8	26,8*	18,7
3-й	29,1	26,6	26,0	26,0	26,0	21,0
4-й	12,5	29,7	18,8	34,4	28,9	36,1
5-й	2,1	18,7	4,0	19,1	14,1*	20,5

Примечание: 1-я группа – после лечения с применением кортексина;

2-я группа – после лечения с применением церебролизина.

* – достоверность по сравнению со 2-й группой $p < 0,05$.

ем другой тормозной аминокислоты – таурина (в 3 раза ниже, чем в контрольной группе, $p < 0,01$). Припадки у пациентов были частыми, но носили характер фокальных с психопатологическими феноменами (65% случаев). Причину их возникновения анамнестически установить не удавалось. На ЭЭГ более чем у половины этих больных регистрировались грубые нарушения биоэлектрической активности головного мозга (4-й и 5-й тип), на КТ с необычно высокой частотой (60%) обнаруживались очаговые корковые атрофии в височных долях головного мозга.

Сопоставление результатов лечения с применением кортексина и без него показало, что у пациентов, получавших кортексин, лечебный эффект был более выраженным: прекращение припадков, положительная динамика на ЭЭГ наблюдались у 70% больных против 40% пациентов, не получавших кортексин. В ликворе после курса лечения кортексином зарегистрировано повышение содержания ГАМК без изменения уровня таурина. Дальнейшее наблюдение за некоторыми пациентами этой группы показало возможность купирования припадков при отчетливой ауре путем назального введения нейропептида биолана и прекращения развернутых припадков с потерей сознания на 10-12-й месяц наблюдения при ежедневном приеме капсул таурина.

В 3-ю группу вошли 33 (44,6%) человека с нормальным аминокислотным составом ликвора (по содержанию анализируемых тормозных и возбуждающих ГАМК – гамма-аминомасляной кислоты, таурина и глутамина). Возраст, в котором началось заболевание, у этих пациентов широко варьировал, припадки носили полиморфный характер и в половине случаев протекали по типу абсансов. В анамнезе начала эпилепсии более чем у половины больных предшествовали воспалительные заболевания головного мозга (менингиты, энцефалиты, токсический грипп, внутриутробная инфекция, гнойные отиты с абсцедированием). На ЭЭГ в этой группе менее часто (по сравнению со 1-й и 2-й группами) регистрировались 4-й и 5-й типы изменения биопотенциалов,

а данные КТ легко разделялись на три группы: диффузные кистозно-слипчивые арахноидиты; очаговые образования в области срединных структур (кисты прозрачной перегородки, кальцификаты); без грубых полушарных морфологических изменений, т.е. с умеренной сообщающейся гидроцефалией. Содержание аминокислот в СМЖ до и после лечения достоверно не различалось в группах сравнения.

Клинические и электроэнцефалографические результаты применения кортексина

Клинический анализ действия кортексина во всех группах показал, что больший эффект (прекращение или редуцирование припадков на протяжении 10-12 месяцев наблюдения) был достигнут при длительности заболевания менее 5 лет. При сопоставлении субъективного состояния больных в группах сравнения установлено, что включение в комплексное лечение кортексина способствовало существенному улучшению самочувствия больных: жалобы на головные боли – в 4,5 раз, на ухудшение памяти – в 4 раза, на нарушение сна и эмоциональную неуравновешенность – в 1,5 раза были реже у больных, получавших кортексин. Кроме того, при назначении кортексина не зарегистрировано побочных эффектов и осложнений.

Отдельно проанализировано влияние кортексина на биоэлектрическую активность головного мозга. До лечения у больных регистрировались грубые изменения на ЭЭГ, соответствующие 4-му и 5-му типу энцефалограмм по Е.А. Жирмунской. После применения кортексина у пациентов **в 15 раз уменьшилось** количество грубых очаговых и пароксизмальных изменений на ЭЭГ, а в группе пациентов, лечившихся без применения кортексина, эти показатели уменьшились только в 2 раза. 2-й тип ЭЭГ регистрировался у 50% больных после лечения кортексином, а после лечения без кортексина – у 18,7%. У 35 больных эпилепсией с прекращением припадков на 10-12-й месяц к концу срока наблюдения вновь стали регистрироваться 4-й и 5-й типы ЭЭГ (табл. 2). Повторный курс кортексина улучшил характер ЭЭГ до 2-го типа в 70% случаев. При этом удалось избежать увеличения дозы токсичных АЭП.

Таким образом, на основании повторных ЭЭГ и их компьютерной обработки с определением индекса α -ритма (табл. 3) установлено, что применение кортексина почти у половины пациентов приводит к существенному улучшению ЭЭГ за счет нормализации частотно-амплитудных характеристик основных ритмов, исчезновения их патологических форм и очаговой патологической активности.

Таблица 3. α -индекс у больных с эпилепсией

До лечения в обеих группах	После лечения с применением кортексина	После лечения без применения кортексина
36,4 $\pm$ 4,4	58,8 $\pm$ 1,1	48,4 $\pm$ 2,9

Обсуждение

К настоящему времени накоплены многочисленные сведения о нейромедиаторной функции ряда аминокислот, содержащихся в головном мозге и в спинномозговой жидкости. В эксперименте показано, что тормозными нейромедиаторами являются гамма-аминомасляная кислота и таурин, а возбуждающими – глутамин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты [7, 8]. В возникновении эпилептических припадков важную роль играет дисбаланс нейромедиаторов тормозного и возбуждающего действия. Разработаны иммунодиагностикумы для раннего выявления предрасположенности к эпилепсии (paroxysmal activity test) на основе определения антител к рецепторам глутамата. Созданы АЭП, сочетающие в себе способность снижать возбудимость и повышать торможение биоэлектрической активности нейронов. Вместе с тем низкое содержание ГАМК в СМЖ отмечено и при ряде других неврологических заболеваний, не сопровождающихся эпилептическим синдромом: болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, мозжечковой атаксии, торзионной дистонии и др. Разумеется, патогенез эпилепсии не исчерпывается указанным дисбалансом нейромедиаторов. Так, например, характерная рентгенологическая картина эпилепсии, которая описывается обычно как арахноидит и гидроцефалия, может быть следствием прогрессирующего глиоза [9].

Аминокислотный состав кортексина, главными составляющими которого являются как раз возбуждающие аминокислоты (глутаминовая и аспарагиновая), не объясняет его ГАМК-эргического эффекта. Можно предположить, что в больших дозах кортексин будет оказывать ноотропное действие при фронтальных астениях, брадифрении и дементных синдромах.

За счет содержания глицина и серина кортексин, по-видимому, может быть полезен при поражении белого вещества мозга, где имеются нарушения в глицин-сериновом каскаде [10], – это ДЦП, рассеянный склероз, постнатальный лейкоареозис и лейкомаляция.

Не надо забывать, что ГАМК является продуктом декарбоксилирования глутаминовой кислоты при участии фермента глутаматдекарбоксилазы, который содержится исключительно в сером веществе мозга, из которого и приготовлен кортексин.

Таким образом, на основании проведенных исследований выделены три группы больных с эпилепсией, существенно различающихся по содержанию свободных аминокислот ликвора. Данные ЭЭГ и КТ свидетельствуют об определенных особенностях возникновения и развития различных вариантов заболевания. Представляется, что выявленный дисбаланс тормозных и возбуждающих аминокислот является одним из ведущих факторов хронизации заболевания головного мозга с пароксизмальным типом дезадаптации.



Полипептидный ноотропный препарат кортексин обладает отчетливым ГАМК-ергическим эффектом, что является основой его положительного влияния на клиническую картину и электроэнцефалографические показатели ГАМК-дефицитной эпилепсии.

Кроме того, уменьшение общемозговых жалоб больных после курса лечения кортексином указывает на его способность подавлять токсическое действие АЭП.

Выводы

1. Применение кортексина в комплексе противосудорожных мероприятий значительно повышает количество положительных результатов лечения.

2. Представляется целесообразным исследование терапевтической эффективности кортексина у больных с эпилепсией при 20-дневном курсе лечения.

Список литературы

1. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Побочные эффекты и осложнения антиэпилептической терапии // Фарматека. 2004. № 9/10. С. 33–41.
2. Sachdeo R.C. et al. Topiramate monotherapy for partial onset seizures // Epilepsia. 1997. № 38. P. 294–300.
3. Дыскин Д.Е., Головкин В.И., Королева Е.М. Уровень гамма-аминомасляной кислоты в ликворе при эпилепсии и его коррекция препаратом мозга // Материалы симпозиума «Пептидные биорегуляторы – цитомедины». СПб., 1992. С. 55.
4. Чутко Л.С., Кропотов Ю.Д., Рыжак Г.А. и др. Применение кортексина в лечении синдрома нарушения внимания с гиперактивностью у детей и подростков: Методические рекомендации. СПб., 2003. 40 с.
5. Бицадзе А.Н. Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты отдаленных последствий черепно-мозговой травмы // Автореф. дисс.... канд. мед. наук. СПб., 1991. 15 с.
6. Головкин В.И. Цитомедины эпифиза, тимуса и коры головного мозга при хронических прогрессирующих заболеваниях центральной нервной системы // Медико-социальные аспекты рассеянного склероза. СПб.: Лики России, 2001. С. 3–9.
7. Поздеев В.К. Медиаторные процессы при эпилепсии. Л.: Наука, 1983. 112 с.
8. Roberts G. et al. GABA-related phenomena. Models of nervous system function and seizures // Ann. Neurol. 1984. Vol.16 (suppl). P.77–89.
9. Ходос Х.Г. Эпилепсия: факты, суждения, выводы. Иркутск: Изд-во Иркутск. ун-та, 1989. 220 с.
10. Хохлов А.П., Савченко Ю.Н. Миелинопатии и демиелинизирующие заболевания. М.: Медицина, 1990. 208 с.

