

УДК 616.853-02:616.831-0051-08

РОЛЬ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Б.Г. Гафуров, А.М. Зупарова,

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Республика Узбекистан, г. Ташкент

Гафуров Бахтияр Гафурович – e-mail: bahtiyar@dostlink.ne

Анализируются данные наблюдения и лечения 46 больных с постинсультной эпилепсией. Базисная терапия помимо сосудистых средств включала «Депакин-хроно» в средней дозе 15 мг на кг веса больного в сутки. На этом фоне 29 больным к лечению добавлялся Кортексин (10 мг в/м №15 ежедневно). Остальные 17 пациентов продолжали только базисную терапию. Результаты показали, что включение Кортексина в комплексную терапию значительно ускоряет клинический эффект и по данным ЭЭГ способствует повышению уровня общей неспецифической мозговой активации.

Ключевые слова: постинсультная эпилепсия, нейропротекция, электроэнцефалография.

Analyzed are the data of observation and treatment of 46 patients with post-stroke epilepsy. Besides the vascular-action drugs, the basic therapy included «Depakin-chron» in an average dose of 750 mg per day. Against this background, 29 patients were added «Cortexin» (intramuscular, 10 mg daily) to their treatment course. The rest of 17 patients went on only with basic therapy. The outcomes proved that inclusion of «Cortexin» into the complex therapy accelerates significantly the clinical effect and, according to EEG indications, promotes the increased levels of general non-specific cerebral activation.

Key words: post-stroke epilepsy, neuroprotection, electroencefalography.

Актуальность

Существует мнение о наличии противопоказаний к применению препаратов нейрометаболического ряда у больных эпилепсией [1], однако при некоторых этиологических вариантах эпилепсии, в частности при эпилепсии сосудистого генеза, применение средств нейрометаболического действия в сочетании с противосудорожными препаратами может быть вполне оправданным, особенно если учитывать, что в механизме действия многих из них лежит свойство нормализации нейромедиаторного баланса, улучшение утилизации кислорода и глюкозы, антиоксидантный и нейромодулирующий эффекты. Одним из таких средств является Кортексин, представляющий собой препарат пептидной группы, разработанный коллективом ученых Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Санкт-Перербург) под руководством академика Ф.И. Комарова, содержащий комплекс левовращающих аминокислот и полипептидов с молекулярной массой от 1 до 10 кДа и сбалансированный витаминный и минеральный состав из коры головного мозга телят или свиней, обладающий тканеспецифическим действием. Почти десятилетний опыт применения препарата в неврологии показал его эффективность при

сосудистых, других органических и функциональных формах поражения нервной системы [2, 3]. Имеются единичные данные об эффективности Кортексина при эпилепсии у детей [2]. Однако при эпилепсии сосудистого генеза, в частности при постинсультной эпилепсии, препарат не использовался. Между тем проблема постинсультной эпилепсии, как отмечают многие авторы [4–9], весьма актуальна ввиду того, что она является одним из нередких осложнений постинсультного периода [9–15] и оказывает существенное влияние на клиническую тяжесть неврологических и когнитивных нарушений после инсульта.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности препарата «Кортексин» в комплексном лечении больных постинсультной эпилепсией.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 480 больных, перенесших ишемический мозговой инсульт. В процессе динамического клинического проспективного и ретроспективного наблюдения было установлено, что у 46 из этих пациентов (9,6%) имела место постинсультная эпилепсия. Возраст и пол больных постинсультной эпилепсией не имел каких-либо отличий от пациентов, у которых постинсультный

период не осложнялся эпилептическими пароксизмами. У 5,21% больных (25 пациентов) эпилептические приступы появились в течение острого периода заболевания (то есть в первые 2 недели после инсульта). Из числа оставшихся 455 больных в 4,61% случаев (21 пациент) они присоединились в более поздние сроки, начиная от раннего восстановительного периода, включая поздний восстановительный и реабилитационный периоды.

В процессе диагностики постинсультной эпилепсии мы опирались на последнюю Международную классификацию эпилептических припадков (ILAE, 1989), а также на данные ЭЭГ. Вместе с тем опорным критерием в диагностике постинсультной эпилепсии были клинические данные, поскольку на ЭЭГ не всегда четко выявлялись специфические эпилептические ЭЭГ-изменения. Для постинсультной эпилепсии, по данным литературы, вообще характерна «стертость» эпилептических ЭЭГ-феноменов [7, 8, 16].

Контроль эффективности проводимого лечения проводился клинически и электроэнцефалографически. Основным клиническим критерием эффективности было определение средней частоты приступов, которая вычислялась по формуле: число приступов за 4 недели/число дней с приступами. Больным и их родственникам было рекомендовано вести специальный дневник приступов. ЭЭГ-контроль заключался в оценке общего функционального состояния мозга в динамике лечения. С этой целью проводилось количественное определение индекса альфа-активности и медленноволновой активности (тета- и дельта-колебания) с ЭЭГ «здорового» полушария. При этом учитывались ЭЭГ-волны амплитудой не менее 1/3 от максимальной амплитуды данного ритма в исследуемом отрезке записи. Вычислялась процентная представленность исследуемых ЭЭГ-ритмов на 10-секундном отрезке записи в покое. Затем изучалась реактивность, то есть степень реакции десинхронизации исследуемых ритмов на фоне звуковой стимуляции (звуковой сигнал частотой 1000 гц, интенсивностью 55 дб, длительностью 10 сек). Начальной точкой было обследование до начала терапии Кортиксином, далее ЭЭГ-исследования проводились через 1 месяц после завершения лечения Кортиксином и спустя 2 месяца после завершения терапии Кортиксином. Выбор контрольных точек обследования определялся нами в ходе наблюдения. Было установлено, что ощутимые клинические результаты появляются после добавления к лечению препарата «Кортиксин» спустя примерно месяц, и нарастают в динамике.

Из 46 обследованных нами больных с постинсультной эпилепсией в 30 случаях диагноз был установлен нами впервые, остальные 16 больных получали противосудорожную терапию с применением различных групп препаратов. Учитывая, что вальпроаты обладают достаточно широким спектром противосудорожного действия, а также тот факт, что они предпочтительнее при эпилепсии пожилого возраста [1, 17], все пациенты были переведены на препарат «Депакин-хроно» в средней суточной дозировке 15 мг на один кг веса больного, которая назначалась в два приема утром и вечером. Кроме того больные получали необходимую сосудистую терапию (антиагрегантные, гипотензивные препараты, при необходимости - статины). В лечение не включались метаболические препараты и ноотропы. Через 1–1,5 месяца наблюдения на фоне указанной базисной тера-

пии 29 пациентам в схему лечения добавлялся Кортиксин в дозировке 10 мг в сутки, внутримышечно в течение 15 дней ежедневно (основная группа). Остальные 17 пациентов (контрольная группа) продолжали наблюдаться на фоне базисной терапии. Полученный цифровой материал обрабатывался непараметрически, с использованием критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты исследования

Клинический анализ показал, что эпилептические пароксизмы осложняют течение постинсультного периода у больных, перенесших ишемический инсульт средней степени тяжести (тяжесть состояния по шкале Рэнкина в остром периоде в среднем 3,4 балла; тяжесть неврологического дефекта по шкале NIH в среднем 12,4 балла), полушарной локализации с размерами очагового поражения мозга, занимающего не более трети территории полушария мозга. Кроме того, у наших больных с постинсультной эпилепсией локализация поражения мозга несколько чаще, чем у больных без постинсультной эпилепсии, имела лобно-височное расположение и левостороннюю латерализацию (различия недостоверны). Анализ клиники эпилептических пароксизмов выявил, что у 22 больных клинически выявлялись вторично-генерализованные припадки с фокальным началом по типу простых и комплексных височных или лобно-долевых пароксизмов с последующей вторичной генерализацией. У 17 пациентов имели место простые или комплексные парциальные приступы, в том числе в 12 случаях по типу джексоновских моторных и/или сенсорных пароксизмов с длительностью постприпадочного паралича Тодда до 30–40 минут. У остальных 5 пациентов данной подгруппы наблюдались пароксизмы по типу височных псевдоабсансов (3 больных) и сумеречных расстройств сознания (2 пациента). В 7 наблюдениях выявлены генерализованные формы эпилептических припадков по типу больших судорожных пароксизмов без четкого фокального начала. Кроме этого, среди больных со вторично-генерализованными приступами в 5 из 17 случаев имело место сочетание парциальных и вторично-генерализованных пароксизмов. Проведенные нами клиничко-компьютерно-томографические сопоставления не выявили четкой связи между клинической тяжестью постинсультного дефекта, особенностями локализации очага поражения по данным КТ и клинической формой эпилептических пароксизмов. Это свидетельствует о сложности и полифакторности механизмов патогенеза постинсультной эпилепсии, в котором играет роль сочетание исходной судорожной готовности мозга, наличия и локализации постинсультного органического церебрального дефекта и текущих сосудисто-дегенеративных процессов в головном мозге.

Результаты обработки цифрового материала представлены в таблице, из которой видно, что средняя частота приступов, как в основной, так и в контрольной группе, в динамике сокращается. Вместе с тем, в основной группе больных, получавших Кортиксин, уже спустя месяц средняя частота приступов сокращается статистически достоверно (на 33,58% от исходного, $p < 0,05$), тогда как в контрольной группе частота приступов сокращается на 22,63% от исходного и носит недостоверный характер. К концу 2-го месяца после завершения лечения Кортиксином в основной группе средняя частота приступов сократилась ещё на 31,87% ($p < 0,01$). В контрольной группе также отмечено дальнейшее

сокращение частоты припадков (на 10,85%) по сравнению с предыдущими данными. Как видно из таблицы, в контрольной группе частота припадков достоверно сокращается по сравнению с исходными данными лишь спустя 2 месяца базисной терапии ($p < 0,05$). Межгрупповые сравнения показывают, что в динамике степень сокращений частоты приступов как по данным исследований через 1 месяц, так и через два месяца в основной группе достоверно выше, чем в группе контроля.

ТАБЛИЦА.
Динамика клинических и электроэнцефалографических показателей у больных постинсультной эпилепсией на фоне лечения

Показатели	Исходные данные	Основная группа		Контрольная группа	
		Первый месяц	Второй месяц	Первый месяц	Второй месяц
Средняя частота припадков	2,74	1,82*	1,24**	2,12	1,89*
		ΔΔ	Δ	ΔΔ	Δ
Альфа-индекс в %	49,7	52,3	58,9	48,8	54,6
Реактивность альфа-ритма в %	-39,7	-52,8*	-72,4**	-37,2	-60,3*
		ΔΔ	Δ	ΔΔ	Δ
Индекс медленноволновой активности в %	17,9	16,1	14,5	16,3	14,9
Реактивность медленноволновой активности в %	-5,3	-15,1**	-38,7***	-10,3	-18,9*
		Δ	ΔΔ	Δ	ΔΔ

Примечание: значком «*» отмечены данные, статистически достоверно отличающиеся от аналогичных исходных данных до начала лечения. Значком «Δ» отмечена достоверность различий между основной и контрольной группами. Один значок – $p < 0,05$; два – $p < 0,01$; три – $p < 0,005$.

Обсуждение результатов

Проведённые нами клинические наблюдения за частотой припадков убедительно свидетельствуют о том, что клинический эффект в группе больных, получавших Кортиксин значительно выше и по темпам опережает контрольную группу, получавшую только базисную терапию. Результаты ЭЭГ-исследований показали, что в основе клинической эффективности Кортиксина в комплексном лечении постинсультной эпилепсии лежит положительная динамика в состоянии электрической активности головного мозга. Из таблицы видно, что как альфа-индекс покоя, так и индекс медленноволновой активности покоя не претерпевают существенной динамики по ходу лечения. Однако анализ реактивности исследованных ЭЭГ-ритмов на звуковую стимуляцию выявил весьма информативные данные. В частности отмечено, что уже через месяц после лечения Кортиксином степень реакции десинхронизации альфа-ритма на звуковую стимуляцию достоверно выше по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). К концу 2-го месяца реактивность альфа-ритма возрастает в ещё большей степени ($p < 0,01$). Что касается контрольной группы, то в динамике спустя месяц после лечения реактивность альфа-ритма существенно не меняется и только в конце 2-го месяца после проведенной терапии достоверно увеличивается по сравнению с исходными результатами ($p < 0,05$). Межгрупповые сравнения показывают, что уже к концу первого месяца реактивность альфа-ритма в основной группе значительно опережает таковую в контрольной группе ($p < 0,01$). К концу 2-го месяца эти различия сохраняются и также носят достоверный характер ($p < 0,05$). Ещё более выраженными оказались различия по реактивности медленноволновой активности.

Как видно из таблицы в основной группе она значительно возрастает уже к концу первого месяца и ещё в большей степени к концу второго месяца после лечения Кортиксином ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). В контрольной группе степень реактивности медленноволновой активности достоверно возрастает по сравнению с исходными данными лишь в конце второго месяца после лечения. Сравнения между обследованными группами показывают, что реактивность медленноволновой активности в основной группе в динамике нарастает гораздо быстрее и остается достоверно высокой по сравнению с контрольной группой как к концу первого, так и к концу второго месяца после курса лечения. Результаты ЭЭГ-исследований в целом свидетельствуют о том, что на системном уровне противоэпилептическая активность Кортиксина связана с повышением уровня общей неспецифической активации мозга.

Выводы

1. Эпилептические припадки нередко осложняют течение постинсультного периода при ишемическом инсульте, а добавление в схему базисного лечения (вальпроаты, сосудистая терапия) препарата «Кортиксин» существенно повышает эффективность терапии.
2. По данным ЭЭГ-исследований одним из объяснений позитивного эффекта Кортиксина при комплексном лечении постинсультной эпилепсии является повышение уровня неспецифической активации мозга.



ЛИТЕРАТУРА

1. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. С. 405.
2. Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. /Под редакцией А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. Санкт-Петербург: «Наука», 2007. 200 с.
3. Сковорцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии. Журн. неврол. и психиатрии. им. С.С. Корсакова. 2003. Вып. 9. Прил. к журн. «Инсульть». С. 20-22.
4. Габашвили В.М., Прохорова Э.С., Шакаришвили Р.Р. Эпилептические припадки при сосудистых заболеваниях головного мозга. М. 1982. 334 с.
5. Гехт А.Б. Эпилепсия. Вальпроаты. В сб.: Применение вальпроатов в лечении эпилепсии у детей и взрослых. М. 1999. С. 3-19.
6. Гехт А.Б., Гуляева Н.В., Крылов В.В., Лебедева А.В., и др. Эпилепсия у больных инсультом и черепно-мозговой травмой. В кн.: Современная эпилептология (материалы Международной конференции). Санкт-Петербург. 2011. С. 243-252.
7. Лебедева А.В. Постинсультная эпилепсия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1998.
8. Лекомцев В.Г. Клинико-электроэнцефалографические особенности больных церебральным атеросклерозом с эпилептиформным синдромом. Журн. невропатол. и психиатр. 1986. Т. 86. № 6. С. 871-873.
9. Прохорова Э.С. Эпилептические припадки при нарушении мозгового кровообращения у больных гипертонической болезнью и атеросклерозом. Автореф. дис. док. мед. наук. М. 1981. 41 с.
10. Barolin G.S., Sherzer E. Epileptische Anfälle bei Apoplektikern. Wein Nerven. 1962. № 20. P. 35-47.
11. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia. 1993. № 34. P. 453-468.
12. Luhdorf K., Jensen L.K., Plesner A.M. Epilepsy in the elderly: incidence, social function, and disability. Epilepsia. 1986. № 27. P. 135-141.
13. Lo Y., Yiu C.H., Hu H.H., Su M.S., Laiuchi S.C. Frequency and characteristics of early seizures in Chinese acute stroke. Acta Neurol Scand. 1994. V. 90. № 2. P. 283-285.
14. Olsen T.S., Hogenhaven H., Thage O. Epilepsy after stroke. Neurology. 1987. № 37. P. 1209-1211.
15. Roger J., Bureau M., Draver C.H. et al. International classification of epilepsies, epileptic syndromes and related seizures disorders. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 1992. P. 403-413.
16. Жирмунская Е.А., Рыбников А.И., Векслер Л.С. Структура электроэнцефалограмм при инсульте. Воен. мед. журн. 1984. № 6. С. 27-30.
17. Зенков Л.Р. Вальпроаты в современном лечении эпилепсии. Рус. мед. журн. 2000. № 8. С. 15-16.