

# ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВАЛЬПРОАТОВ И АНТИОКСИДАНТА ПРИ ВТОРИЧНО-ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ПРИСТУПАХ (клинико-экспериментальное исследование)

Авакян Г.Г.<sup>1</sup>, Неробкова Л.Н.<sup>2</sup>, Олейникова О.М.<sup>1</sup>, Воронина Т.А.<sup>2</sup>,  
Авакян Г.Н.<sup>1</sup>, Гусев Е.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ВПО «Российский Государственный Медицинский Университет» Росздрава,

<sup>2</sup> ГУ НИИ Фармакологии имени В.В. Закусова РАМН

*Резюме: изучены возможности применения пролонгированных форм препаратов вальпроевой кислоты и антиоксиданта при вторично-генерализованных приступах в эксперименте и у больных эпилепсией. В эксперименте у крыс с кобальт-индуцированной эпилепсией их эффективность определяется подавлением детерминантного очага в коре, которая, наряду с гипоталамусом, является ведущим в развитии стойкой эпилептической системы при формировании вторично-генерализованных судорог. Депакин Хроносфера статистически достоверно превосходит по активности Депакин Хроно по показателю устранения эпилептиформных разрядов в электрокортикограммах. Определена оптимальная суточная доза антиоксиданта Мексидола при лечении больных с вторично-генерализованными приступами и интервал между приемом Депакин Хроносфера и инъекцией антиоксиданта. Сочетание антиоксиданта и антиконвульсанта способствует большему контролю над приступами у больных с фокальными симптоматическими и/или криптогенными эпилепсиями.*

*Ключевые слова: фокальная симптоматическая эпилепсия, вторично-генерализованные приступы, кобальт-индуцированная эпилепсия, фармако-ЭЭГ тестирование*

## Введение

Распространенность эпилепсий среди **взрослого населения** в РФ превышает 3 случая на 1000 обследуемого населения и составляет более 441 тыс. человек. 80% этих пациентов страдают фокальными (парциальными) эпилепсиями и у каждого второго из них приступы протекают с вторичной генерализацией. Противозепилептическую терапию в РФ получают 80%

пациентов, при этом недостаточный контроль приступов наблюдается у 80-95% пациентов (Гусев Е.И. и соавт., 2010, 2011; А.Б. Гехт и соавт., 2007, 2011 и др.).

В результате большинство приступов при симптоматической форме эпилепсии, которая является наиболее распространенной формой, при отсутствии адекватной противозепилептической терапии, переходят во вторично-генерализованные приступы и в дальнейшем могут привести к эпилептическому статусу.

Базисными противозепилептическими препаратами широкого спектра действия, которые могут использоваться при различных формах эпилепсии и практически всех типах припадков, остаются вальпроаты. Однако имеющиеся у них побочные эффекты, усиливающиеся при длительном применении антиконвульсантов этой группы, требуют уменьшения дозы препарата, что снижает эффективность лечения.

При применении вальпроатов с немедленным высвобождением (в виде сиропов и капель) контроль приступов почти в 2 раза хуже по сравнению с пролонгированными формами (Bergmann A. et al., 1999). Среди пролонгированных форм вальпроатов особое место занимает новая форма в виде гранул – Депакин Хроносфера. И, если целесообразность применения Депакина Хроносфера в детской эпилептологии не вызывает сомнения (эффективность по данным Белоусовой Е.Д. (2010) составляет 98,6%; отсутствует аггравация течения эпилепсии при приеме препарата; практически 100% комплаентность), то изучение возможностей применения этой формы препарата при лечении фокальных эпилепсий у взрослого контингента больных практически отсутствует. Есть данные о предпочтительности применения гранул пролонгированного действия при лечении пожилых больных с эпилепсией (Werhahn K.J., 2004; Stefan H., 2006). Однако недостаточно освещены особенности фармакокинетики Депакина Хроносфера.

Продуктивным подходом к повышению эффективности и снижению побочного действия антиконвульсантов является их комбинированное использование с антиоксидантами (Середенин С.Б., Воронина Т.А., 1998; Авакян Г.Н., Воронина Т.А. и соавт., 2010), что обосновывается данными Е.И. Никушкина (1989) о важной роли свободно-радикальных процессов в патогенезе эпилепсии. Возможности применения такой терапии для оптимизации лечения больных эпилепсией еще недостаточно изучены и этой проблеме посвящены лишь единичные работы.

Исходя из вышеизложенного, **целью настоящего исследования** явилось изучение возможностей применения вальпроатов и антиоксиданта при вторично-генерализованных приступах в эксперименте и у больных эпилепсией. Для достижения цели исследования ставились следующие **задачи**:

1. Провести сравнительное исследование противосудорожного действия Депакин Хроносфера в сравнении с Депакин Хроно на детерминантные очаги эпилептической системы в эксперименте на модели эпилептического статуса у крыс с кобальт-индуцированной эпилепсией.
2. Провести клинико-нейрофизиологический анализ и оценить эффективность антиконвульсантов производных вальпроовой кислоты (Депакин Хроно, Депакин Хроносфера) и антиоксиданта Мексидол при лечении вторично-генерализованных приступов у больных фокальной симптоматической и/или криптогенной эпилепсией.

### Материал и методы исследования

Программа исследования включала два последовательных этапа.

На первом этапе проводили оценку противосудорожной активности веществ при вторично-генерализованных судорогах, в экспериментах на крысах с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом в сенсомоторной области коры. Фармакологическую активность исследуемых соединений изучали в опытах на 80 белых беспородных крысах-самцах массой тела 200-250 г. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP) с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997). При проведении экспериментов учитывались требования Комиссии по проблеме этики отношения к животным Российского национального Комитета по биоэтике при Российской академии наук и этические нормы, изложенные в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985).

Эпилептогенный очаг создавался аппликацией порошка металлического кобальта на поверхность двигательной области коры, по методике, описанной ранее (Неробкова Л.Н. и соавт., 1986; Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., 2005; Walton, Treiman, 1992; Voronina T., 2009). Исследовали согласно задачам исследования: вальпроат натрия (субстанция) в виде препаратов Депакин Хроно – вальпроат натрия с контролируемым высвобождением пролонгированного действия (таблетки) и Депакин Хроносфера – вальпроат натрия с контролируемым высвобождением пролонгированного действия (гранулы пролонгированного действия); Мексидол (субстанция).

Влияние веществ на вторично-генерализованные тонико-клонические судороги вызванные введением нейротоксина гомоцистеин тиолактона оценивали по изменению биоэлектрической активности различных структур мозга и наличию поведенческих (моторных) проявлений.

Запись биоэлектрической активности проводили в течение 15 минут до введения исследуемых веществ и в течение 30 минут после их введения, затем вводили нейротоксин и проводили наблюдения за поведением животных в течение 120 минут после введения нейротоксина.

В данные временные интервалы у каждой крысы регистрировали биоэлектрическую активность мозга, являющуюся контрольным критерием оценки влияния препаратов на характер изменений эпилептиформной активности различных структур мозга и спектрального анализа биоэлектрической активности всех исследуемых структур.

При изучении влияния веществ каждого животного вычислялись следующие показатели биоэлектрической активности головного мозга:

1. число пароксизмальных разрядов за 1 минуту;
2. общая длительность пароксизмальных разрядов за 1 минуту;
3. средняя длительность одного разряда.

Эти параметры регистрировали для следующих структур мозга: контралатеральной сенсомоторной коры, латерального гипоталамуса и дорзального гиппокампа.

В течение 120 минут после введения нейротоксина гомоцистеина тиолактона (5,5 ммоль/кг) на 7-8 день после аппликации кобальта фиксировали: длительность латентного периода от момента введения нейротоксина до возникновения первого приступа генерализованных тонико-клонических судорог; количество, длительность приступов генерализованных тонико-клонических судорог и поведенческие проявления после введения нейротоксина;

В электрограммах каждой из структур анализировали от 3 до 5 минутных интервалов. Статистическая обработка экспериментальных данных, полученных в экспериментах с использованием поведенческих тестов, выполнена с помощью компьютерной программы BioStat 5.3.0, AnalystSoft, США. Достовер-

ность различий оценивали с помощью вышеуказанной программы по параметрическому t-критерию Стьюдента и критерию Фишера (при  $p \leq 0,05$ ).

**На втором этапе** проводили обследование и лечение 32 больных с симптоматической и/или криптогенной эпилепсией. Средний возраст больных в целом по группе из 32 человек составил  $36,06 \pm 5,5$  лет. В зависимости от пола средний возраст пациентов составил у мужчин  $35,25 \pm 3,2$ , у женщин  $36,88 \pm 4,04$ . После установления диагноза больные были разделены на 2 сопоставимые по полу, возрасту и форме заболевания группы.

I-я группа больных – получала Депакин Хроно, в суточной дозе 1000-2000 мг. II-я группа – новую форму, оригинальный препарат из группы вальпроевой кислоты – препарат Депакин Хроносфера, в суточной дозе от 1000 до 2000 мг. Больные наблюдались в течение 2-х лет. Всем больным проводились клинические и нейрофизиологические исследования в динамике.

У 16 больных II-й группы проводилась пилотное исследование различных доз антиоксиданта из группы 3-оксипиридинов – Мексидола (50 – 100 – 150 – 200 – 250 – 300 мг в/м инъекции) с целью подбора оптимальной однократной дозы препарата. У них же проводилось компьютеризированное фармако-ЭЭГ исследование с наложением результатов «послойной» магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Фармако-ЭЭГ исследование предполагало:

1. фон – 1-кратное введение препарата Депакин Хроносфера;
2. фон – 1-кратное введение препарата Мексидол;
3. комбинированное 1-кратное введение препаратов Депакин Хроносфера и Мексидол;
4. комбинированная курсовая терапия препаратами Депакин Хроносфера (1000-2000 мг) и Мексидол (5%-4,0, 200 мг в/м).

**Компьютерный анализ ЭЭГ** осуществлялся с помощью программы Brainsys, НПФ «Нейрометрикс», Россия (Митрофанов А.А. и соавт., 2007).

#### Методы анализа ЭЭГ:

- Визуальный анализ;
- Методики компьютерной обработки;
- Спектральный анализ;
- Анализ когерентности;
- Многошаговая дипольная локализация источника.

При изучении влияния тестовых доз препарата методом фармако-ЭЭГ исследования регистрация ЭЭГ производилась до приема (фоновое обследование), через 2 часа после приема лекарственного средства внутрь, и после инъекции Мексидола в группе получавших Мексидол.

Спектральный анализ ЭЭГ позволяет получить более подробную информацию о частотном составе биоэлектрического процесса. Вычисление спектров мощности ЭЭГ проводилось по алгоритмам, использующим метод быстрого преобразования Фурье (БПФ). Спектры мощности вычислялись для всего спектра частот от 0,5 до 30 Гц и были представлены в виде ги-

стограммы мощности спектра. Для оценки взаимосвязи отдельных частотных составляющих ЭЭГ разных областей головного мозга был использован метод вычисления комплексной функции когерентности, отражающей сочетанность работы разных отделов головного мозга. Когерентность была вычислена из значений мощности и взаимной спектральной мощности, усредненных по эпохам длительностью 4 сек. по участкам ЭЭГ не менее 20 сек. Для нормализации (приведения к распределению Гаусса) была использована формула:

$$\text{КОГ} = \frac{1}{2} \ln(1+J/1-J),$$

где КОГ – нормализованный коэффициент когерентности;  $J = \sqrt{\text{когерентность}}$  (Бендат Дж., Пирсол А., 1989).

Для уточнения расположения эпилептического очага использовалась программа пространственной локализации источника BrainLoc, НМФ «Статокин», Россия. Применялась однодипольная математическая модель (Коптелов Ю. М. и соавт., 2003).

Статистический анализ влияния исследуемых препаратов на биоэлектрическую активность головного мозга пациентов проводили с использованием компьютерной программы статистической обработки ЭЭГ методом, при котором из суммарной мощности спектра энцефалограммы, зарегистрированной после курса лечения, вычитали суммарную мощность спектра фоновой электроэнцефалограммы с выведением результатов в абсолютных единицах мощности спектра в диапазоне дельта-, тета-, альфа-, бета-частот, и вычислением изменений процентной мощности для каждого диапазона спектра ЭЭГ.

Обработка полученных клинических результатов проводилась пакетом программы GraphPad, GraphPad Software, Inc., США. Определялись достоверности различий средних величин по критерию Стьюдента  $t$ , и относительных величин по –  $\chi^2$ , критерию Пирсона, принимая значение  $p \leq 0,05$  – как достоверное.

## Результаты исследования и их обсуждение

### Экспериментальные исследования

Для оценки фармакологической активности соединений на вторично-генерализованные судороги и эпилептический статус использовалась методика, основанная на применении нейротоксина гомоцистеин тилактона (НСТ) у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом.

Динамика эпилептической активности (ЭПА) у крыс с кобальтовым эпилептогенным очагом изучалась на протяжении 7-8 суток после аппликации кобальта на сенсомоторную зону коры. Регистрацию ЭЭГ начинали через 24 часа (1 сутки) после аппликации кобальта и проводили на 3-4, 5-6 и 7-8 сутки. Непрерывная регистрация ЭЭГ на протяжении 4 часов у контрольных животных показала, что существенные параметры ЭПА (число и длительность разрядов,

| Время регистрации                                                       | Исследуемые структуры       |             |            |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------|------------|
|                                                                         | Кора<br>(контралатеральная) | Гипоталамус | Гиппокамп  |
| 7-8 день после аппликации кобальта                                      | 9,96±1,11                   | 11,45±1,14  | 10,05±0,65 |
| Введение гомоцистеина тиолактона на<br>7-8 день формирования Эписистемы | 16,5±2,01*                  | 14,6±1,37   | 17,6±1,46* |

**Таблица 1.** Число эпилептиформных разрядов в электрограммах различных структур головного мозга крыс со стойкой сформированной эпилептической системой (7-8 дни после аппликации кобальта) и на фоне введения гомоцистеина тиолактона.

\* - достоверность при  $p \leq 0,05$ .

длительность одного разряда) сохранялись на неизменном уровне со слабыми колебаниями в электрограммах всех исследуемых структур, на каждом этапе исследования в течение всего эксперимента.

Анализ биоэлектрической активности исследуемых структур мозга через 24 часа после операции выявил образование очагов эпилептической активности в контралатеральной коре, латеральном гипоталамусе и дорзальном гиппокампе. В первые сутки после аппликации кобальта разряды ЭПА появлялись во всех исследуемых структурах, но их число, длительность и амплитуда были различны.

ЭПА характеризовалась единичными острыми высокоамплитудными волнами, пиками, а также синхронно возникающими пароксизмальными разрядами. Большое число острых волн и пиков в отведениях латерального гипоталамуса и дорзального гиппокампа могло свидетельствовать о наличии раздражения в этих образованиях мозга, обусловленной операцией.

Статистический анализ ЭПА показал, что через сутки после операции число и длительность разрядов было примерно одинаковым в электрограммах коры, гиппокампа и гипоталамуса.

На 3-4 сутки после аппликации кобальта число разрядов было наибольшим в электрокортикограммах. На 5-6 сутки после аппликации кобальта (вторая стадия развития эпилептической системы) в электрограммах всех исследуемых структур регистрируются отчетливо выраженные синхронные эпилептиформные разряды, увеличивается число и длительность разрядов в электрокортикограммах, в электрограммах латерального гипоталамуса и дорзального гиппокампа. На 7-8 день после аппликации кобальта характер разрядной активности структур значительно менялся. При этом увеличивалась длительность синхронных эпилептических разрядов, возникающих одновременно в электрограммах сенсомоторной коры, гипоталамуса и дорзального гиппокампа.

Статистический анализ ЭПА исследуемых структур показал, что в этот период (7-8 день после аппликации кобальта) число разрядов и длительность разрядов за минуту в электрограммах латерального гипоталамуса было больше, чем в электрокортикограммах.

Таким образом, можно отметить, что на 7-8 день после аппликации кобальта формируется стойкая эпилептическая система, характеризующаяся наличием генерализованной эпилептической активности. Отмечено, что в этот период разряды в электрограммах латерального гипоталамуса и дорзального гиппокампа возникали на доли секунды раньше, чем в электрокортикограммах. Это свидетельствует о том, что вторичные эпилептогенные очаги в латеральном гипоталамусе и дорзальном гиппокампе приобрели характер детерминантных, а корковый, напротив, становился зависимым.

Введение нейротоксина – гомоцистеина тиолактона (НСТ) в дозе 5,5 ммоль/кг осуществлялось на 7-8 день после аппликации кобальта. В течение 30 минут после введения гомоцистеина тиолактона отмечалось значительное нарастание ЭПА во всех структурах мозга. Максимальное и достоверное увеличение числа эпилептиформных разрядов отмечалось в электрограммах контралатеральной коры и гиппокампа (табл.1). Одновременно увеличивалась длительность разрядов во всех исследуемых структурах эпилептической системы с наибольшим увеличением в дорзальном гиппокампе и латеральном гипоталамусе.

В контрольной группе животных через 15-20 минут после введения НСТ отмечалось появление судорожных подергиваний передних конечностей, что сопровождалось появлением специфических генерализованных разрядов эпилептиформной активности.

Внутрибрюшинное введение нейротоксина вызывало у контрольных животных стойкие нарушения в виде подергивания мышц спины, обеих передних лап, запрокидывания головы и появление вторично-генерализованных тонико-клонических судорог (ВГТКС), что сопровождалось появлением характерных паттернов биоэлектрической активности в электрограммах всех исследуемых структур.

## Влияние исследуемых веществ на вторично-генерализованную судорожную активность

Противосудорожный эффект двух форм Депакина (Депакин Хроно и Депакин Хроносфера) оценивали по способности веществ ослаблять вторично-генерализованные судороги у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом. Регистрировали число вторично-генерализованных эпилеп-

тиформных разрядов (отдельных пароксизмов) за минуту в электрограммах зеркального (контралатерального) очага и подкорковых структур (кора, дорзальный гиппокамп и латеральный гипоталамус) через два часа после введения веществ (табл. 2).

Соотношение показателей контроля и препаратов по показателю числа разрядов за минуту в электрограммах различных структур мозга представлено на табл. 3. Показано, что Депакин Хроно вызывает достоверное уменьшение числа разрядов в коре и гиппокампе, но не гипоталамусе.

Депакин Хроносфера оказывал более выраженный эффект по сравнению с Депакин Хроно, уменьшая число разрядов в коре в 5 раз, в гипоталамусе в 3,2 раза и в гиппокампе в 3,9 раза по сравнению с контролем. В наибольшей степени эффект Депакина Хроносфера был выражен в коре (табл. 3).

Установлено, что Депакин Хроносфера полностью устраняет приступы тонико-клонических судорог у всех животных, тогда как Депакин Хроно не полностью их подавлял, но уменьшал их число в 4,3 раза (табл. 4).

Установлено, что Депакин Хроно достоверно увеличивают латентный период появления первого ВГТКС (табл. 5).

В межприступный период у 100% контрольных животных отмечались отдельные фокальные подергивания, а «барабанный бой» наблюдался у 90% животных. У 80% животных по окончании приступов наблюдалось «боковое положение». В результате серии приступов 40% животных контрольной группы погибло (табл. 6). У животных, получавших Депакин Хроно в дозе 30 мг/кг, отдельные фокальные подергивания отмечались у 100%, «барабанный бой» и «боковое положение» отмечались у 40% животных. 40% животных данной группы погибло. Применение Депакин Хроносфера в дозе 30 мг/кг вызывало уменьшение эффектов НСТ, сходное с действием Депакин Хроно в дозе 30 мг/кг. В межприступном периоде у животных при применении Депакин Хроносфера 30 мг/кг, введение НСТ отдельные фокальные подергивания отмечались у 100%, «барабанный бой» — у 10%. Все животные этой группы остались живы.

Таким образом, в экспериментальном исследовании показано, что для развития вторично-генерализован-

| Вещества / доза             | Исследуемые структуры    |             |             |
|-----------------------------|--------------------------|-------------|-------------|
|                             | Кора (контралатеральная) | Гипоталамус | Гиппокамп   |
| Депакин Хроно 30 мг/кг      | 9,96±1,11*               | 11,45±1,14  | 11,05±1,65* |
| Депакин Хроносфера 30 мг/кг | 3,0±1,11**               | 4,5±1,14    | 4,5±1,93**  |
| Контроль                    | 16,5±2,01                | 14,6±1,37*  | 17,6±1,46   |

**Таблица 2.** Влияние исследуемых веществ на число разрядов за минуту в электрограммах различных структур головного мозга.

\* - достоверность при  $p \leq 0,05$ ;

\*\* - достоверность при  $p \leq 0,01$ .

| Вещества                             | Структуры мозга |             |           |
|--------------------------------------|-----------------|-------------|-----------|
|                                      | Кора            | Гипоталамус | Гиппокамп |
| Контроль/Депакин Хроно 30мг/кг       | 1,65            | 1,27        | 1,59      |
| Контроль/ Депакин Хроносфера 30мг/кг | 5,14            | 3,2         | 3,9       |

**Таблица 3.** Соотношение показателей контроля и препаратов по показателю числа разрядов за минуту в электрограммах различных структур мозга.

| Вещество           | Доза мг/кг | Количество ВГТКС   |                     |
|--------------------|------------|--------------------|---------------------|
|                    |            | Всего за 120 минут | В среднем для крысы |
| Контроль           | -          | 39 ± 4,8           | 3,9 ± 1,01          |
| Депакин Хроно      | 30         | 9 ± 1,2*           | 0,9 ± 0,2*          |
| Депакин Хроносфера | 30         | 0                  | 0                   |

**Таблица 4.** Влияние исследуемых веществ на число вторично-генерализованных тонико-клонических судорог (ВГТКС), регистрируемых по моторным проявлениям.

\* - достоверность при  $p \leq 0,05$ ;

\*\* - достоверность при  $p \leq 0,01$  по сравнению с контролем.

| Вещество           | Дозы мг/кг | Интервалы между ВГТКС (в секундах) |           |             |             |             |
|--------------------|------------|------------------------------------|-----------|-------------|-------------|-------------|
|                    |            | Латентность                        | 1-2       | 2-3         | 3-4         | 4-5         |
| Контроль           | -          | 365,5 ±134,5                       | 221,9 ±66 | 243,9 ±77,4 | 142,0 ±70,3 | 134,6 ±70,9 |
| Депакин Хроно      | 30         | 1560 ±84,9*                        | 230 ±93,6 |             |             |             |
| Депакин Хроносфера | 30         | Полное отсутствие ВГТКС            |           |             |             |             |

**Таблица 5.** Влияние исследуемых веществ на латентный период первого вторично-генерализованного тонико-клонического судорожного припадка и интервалы между ВГТКС.

\*достоверность  $p \leq 0,05$  по сравнению с контролем.

| Поведенческие реакции  | Процент крыс с данной поведенческой реакцией |                        |                            |
|------------------------|----------------------------------------------|------------------------|----------------------------|
|                        | Контроль                                     | Депакин Хроно 30 мг/кг | Депакин Хроносфера 30мг/кг |
| Фокальные подергивания | 100                                          | 100                    | 100                        |
| «Барабанный бой»       | 90                                           | 40*                    | 10**                       |
| Боковое положение      | 80                                           | 40                     | 0**                        |
| Гибель                 | 40                                           | 40                     | 0                          |

**Таблица 6.** Поведенческие реакции в межприступном периоде.

\* - достоверность  $p \leq 0,05$ ;

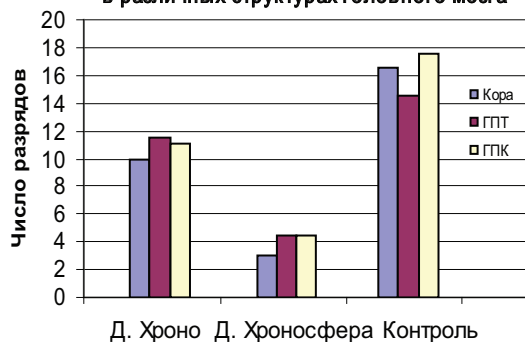
\*\* - достоверность  $p \leq 0,01$  по сравнению с контролем

ных тонико-клонических судорог необходимым условием является формирование стойкой эпилептической системы с устойчивым уровнем синхронизации корковых и подкорковых структур. Установлено, что критическим для возникновения стойкой эпилептической системы и появления вторично-генерализованных тонико-клонических судорог является формирование детерминантных очагов в гипоталамусе и коре.

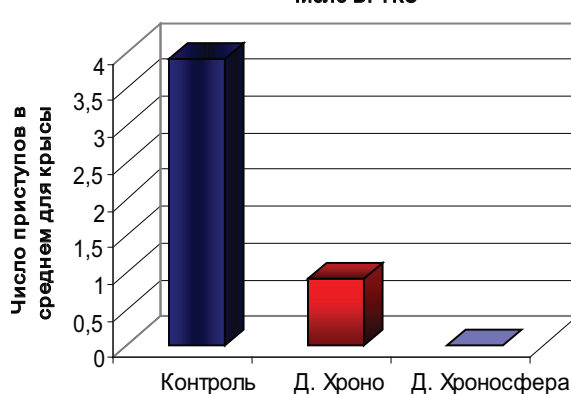
Депакин Хроносфера у крыс с кобальт-индуцированной эпилепсией уменьшает число эпилептиформных разрядов в электрограммах коры, гипоталамуса и гиппокампа (рис. 1А). При эпилептическом статусе, который создавался применением гомоцистеина тиолактона (DL-Homocysteine thiolactone hydrochloride, Fluka Chemie AG CH-9470 Buchs) у кобальтовых крыс на 7 день формирования эпилептической системы, Депакин Хроносфера уменьшал число вторично-генерализованных приступов (рис. 1Б), увеличивал их латентный период и уменьшал моторные проявления (фокальные подергивания, «барабанный бой», боковое положение) (рис. 1В) и интервалы между вторично-генерализованными приступами (рис. 1Г).

Депакин Хроно так же, как и Депакин Хроносфера уменьшал число вторично-генерализованных приступов, увеличивал их латентный период и уменьшал моторные проявления (фокальные подергивания, «барабанный бой», боковое положение) в интервалы между вторично-генерализованными приступами. Однако по противосудорожной активности Депакин Хроносфера превосходил Депакин Хроно. В частности, Депакин Хроносфера полностью устранял число вторично-генерализованных приступов, тогда как после использования Депакин Хроно вторично-

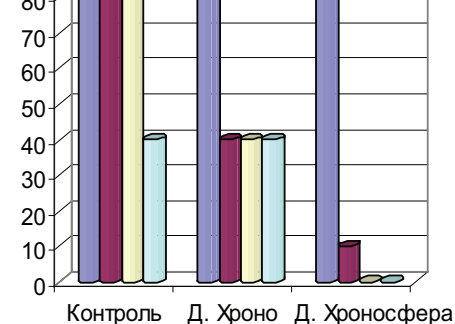
**А** Влияние исследуемых веществ на число разрядов за минуту на электрограммах в различных структурах головного мозга



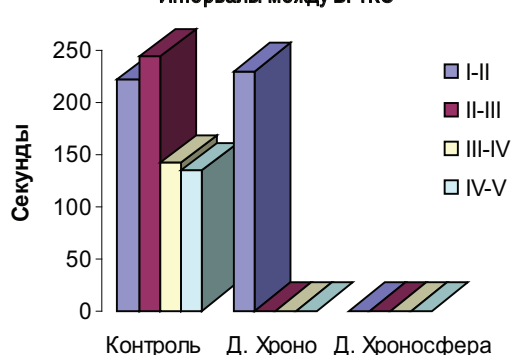
**Б** Число ВГТКС



**В**



**Г** Интервалы между ВГТКС



**Рисунок 1.** Влияние препаратов вальпроевой кислоты на число и интервалы между вторично-генерализованными приступами и выраженность поведенческих реакций.

генерализованные приступы сохранялись у 25% животных. Преимущества Депакина Хроносфера были выявлены также по показателям латентного периода и моторных проявлений.

Установлено, что противоэпилептическое действие препарата Депакин Хроносфера в эксперименте на модели эпилептического статуса у крыс с кобальт-индуцированной эпилепсией определяется подавлением детерминантного очага в коре, которая, наряду с гипоталамусом, является ведущим в развитии стойкой эпилептической системы при формировании вторично-генерализованных припадков. Депакин Хроносфера значительно превосходит по активности Депакин Хроно по показателю устранения эпилептиформных разрядов в электрокортикограммах (рис. 1А).

### Клинические исследования

С целью подбора оптимальной дозы антиоксиданта Мексидола проводилось пилотное исследование с фармако-ЭЭГ контролем следующих доз: 50, 100, 150, 200, 250 и 300 мг. Оптимальной дозой при лечении больных фокальной симптоматической эпилепсией с вторично-генерализованными приступами установлена доза в 200 мг (5%-4,0).

Из 32 больных 16 получали Депакин Хроно; 16 – Депакин Хроносфера в сочетании с антиоксидантом Мексидол. У этих 16 больных (8 мужчин, 8 женщин) проводилось фармако-ЭЭГ исследование. 14 пациентам этой же группы на 14 день исследования определялась концентрация Депакин Хроносфера в сыворотке крови. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

16 больным в течение 14 дней подбиралась оптимальная доза препарата Депакин Хроносфера с отменой остальных ПЭП. Начальная доза составила 500 мг (в 2 приема) с постепенным увеличением суточной дозы до 1000-1500-2000 мг в 1-2 приема (20-30мг/кг веса).

Оптимальная доза вальпроата Депакин Хроносфера была подтверждена у 14 больных определением концентрации ПЭП в сыворотке крови, у 16 – фармако-ЭЭГ исследованием. На следующий, 15-й день на фоне приема половины оптимальной дозы препарата вводился внутримышечно Мексидол в дозе 5%-4,0 и через 40 минут проводилось фармако-ЭЭГ-исследование. На 16 день Мексидол вводился через 4 часа после приема препарата Депакин Хроносфера в половинной дозе от оптимальной. Фармако-ЭЭГ исследование проводилось на 40 минуте после введения антиоксиданта.

Сравнительный анализ показателей фармако-ЭЭГ исследования выявил большую адекватность и оптимальность интервала между Депакином Хроносфера и в/м введением 5%-4,0 Мексидола в 4 часа. На протяжении еще 10 дней проводилось сочетанное лечение именно по такой схеме. Таким образом, комбинированное лечение ПЭП Депакином Хроносфера и антиоксидантом Мексидол назначалось пациентам в течение 12 дней под контролем фармако-ЭЭГ исследования (рис. 2).

Все 16 больных получали препарат Депакин Хроносфера в дозе от 1000 до 2000 мг (в 1-2 приема) с курсом Мексидола 2 раза в год и наблюдались в течение 2-х лет. Сравнительный клинко-ЭЭГ анализ выявил большую эффективность сочетанного при-



**Рисунок 2.** Схема назначения лечения 16 больных с симптоматической и/или криптогенной эпилепсией

| Длительность медикаментозной ремиссии | Количество больных |
|---------------------------------------|--------------------|
| до 1 года                             | 5 (31,25%)         |
| до 2 лет                              | 2 (12,5%)          |

**Таблица 7.** Распределение больных эпилепсией в зависимости от длительности медикаментозной ремиссии на фоне приема Депакин Хроносфера.

менения ПЭП (Депакин Хроносфера в суточной дозе 1000, 1500, 2000 мг) с антиоксидантом Мексидолом 5%-4,0 – 200 мг.

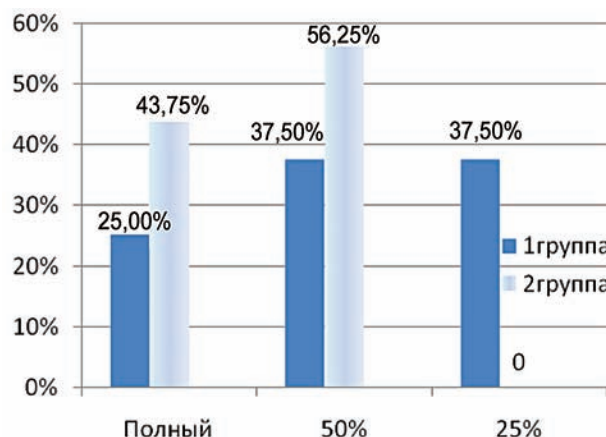
У 7 (43,75%) из 16 больных была достигнута полная медикаментозная ремиссия. Распределение больных в зависимости от длительности медикаментозной ремиссии, которая варьировала от 1 года, до 2 лет (табл. 7). У 5 больных длительность медикаментозной ремиссии была до 1 года, что в процентном отношении составило 31,25%, у 2 больных – до 2-х лет (12,5%).

Сравнительный клиничко-нейрофизиологический анализ показал, что в процессе двухгодичного наблюдения в 1-й группе больных, получавших Депакин Хроно (1000-2000 мг) был достигнут полный контроль у 4 пациентов (25%), 50%-й контроль у 6 (37,5%) и 25%-й контроль – тоже у 6 пациентов из 16 (37,5%). Во 2-й группе больных после сочетанного лечения (Депакин Хроносфера и Мексидол) полный контроль был достигнут у большего числа пациентов: у 7 пациентов из 16 (43,75%) и 50%-й контроль – у 9 пациентов (56,25%) (табл. 8; рис. 3).

В целом по всем больным с симптоматической и/или криптогенной эпилепсией распределение по степени контроля составило, соответственно, 34,37%, 46,88%, и 18,75%. Статистический сравнительный анализ данных обеих групп выявил статистически достоверную тенденцию к большему контролю при сочетанном лечении во 2 группе ( $\chi^2 = 6,9$ ;  $p = 0,032$ ).

## Оценка пространственной организации по тета-активности

Оценивали КОГ по тета-активности на фоне приема Депакин Хроносфера в дозе 1000-2000 мг. Фармакотестирование инъекционной формы Мексидола 5%-4,0 при его однократном внутримышечном введении на фоне базисной противосудорожной терапии проводили двумя способами:



**Рисунок 3.** Сравнительный катамнестический анализ контроля приступов в течение 2 лет в 2 группах лечения на фоне монотерапии Депакином и сочетанного лечения Депакином Хроносферой и Мексидолом.

1. Через 40 минут после совместного применения Депакина Хроносфера и в/м Мексидола 5%-4,0
2. Через 4 часа после приема утренней дозы Депакина Хроносфера
3. После курса лечения – 12 инъекций Мексидола 5%-4,0 и ежедневного приема Депакина Хроносфера в дозе 1000-2000 мг оценивали картину пространственной организации биоэлектрической активности головного мозга по основным видам активности – альфа- и тета-активности.

При сравнении динамики показателей КОГ при однократном одновременном применении ПЭП и Мексидола в дозе 5%-4,0 (200 мг) изменения были незначительны в виде увеличения показателей КОГ по тета-активности височно-затылочных пар отведений правого полушария головного мозга. Совершенно другая картина получена при однократном отсроченном на 4 часа введении Мексидола как для вышеуказанных пар отведений в правом полушарии головного мозга, так и для коротких теменно-центральных отведений и длинной косо-центрально-затылочной связи в виде снижения всех указанных показателей КОГ.

После курса лечения – 12 инъекций Мексидола в дозе 5%-4,0 с Депакином Хроносфера при совместном применении отмечено снижение не только внутриполушарных височно-затылочных КОГ в правом

| Группы   | Лечение                       | Полный контроль | 50% контроль | 25% контроль | Итого     | $\chi^2 = 6,9$<br>$p = 0,032$ |
|----------|-------------------------------|-----------------|--------------|--------------|-----------|-------------------------------|
| 1 группа | Депакин Хроно                 | 4 (25,00%)      | 6 (37,50%)   | 6 (37,50%)   | 16 (100%) |                               |
| 2 группа | Депакин Хроносфера и Мексидол | 7 (43,75%)      | 9 (56,25%)   | 0            | 16 (100%) |                               |
| Все      |                               | 11 (34,37%)     | 15 (46,88%)  | 6 (18,75%)   | 32 (100%) |                               |

**Таблица 8.** Сравнительный катамнестический анализ эффективности лечения (контроля приступов) в течение 2 лет в 2 группах обследованных больных.

полушарии головного мозга, но и снижение КОГ по тетаеактивности для длинных и средних межполушарных косых височно-теменных, височно-затылочных, височно-лобных пар отведений.

Уменьшение межполушарных взаимосвязей КОГ по тетаеактивности коррелировало у больных с эпилепсией с уменьшением частоты и тяжести приступов. Возможно, уменьшение связей между полушариями головного мозга по патологическим видам активности может свидетельствовать об уменьшении активности эпилептической системы при генерализации процесса на противоположное полушарие.

### Оценка пространственной организации по альфа-активности

При фармако-ЭЭГ тестировании, т.е. однократном применении Мексидола в дозе 5%-4,0 с Депакином Хроносфера и записью ЭЭГ через 40 минут, практически не было изменений показателей КОГ по альфа-активности за исключением увеличения КОГ для единичного теменно-височного отведения правого полушария головного мозга. Более отчетливая картина получена для фармакотестирования высоких доз мексидола с его отсроченным введением через 4 часа после утреннего приема Депакина Хроносфера в виде уменьшения КОГ по альфаеактивности для височно-затылочных и теменно-лобных пар отведений правого полушария головного мозга, теменно-центральных пар левого полушария головного мозга и средних косых межполушарных отведений с одновременным увеличением затылочно-затылочных связей.

После курса лечения – 12 инъекций Мексидола в дозе 5%-4,0 при совместном применении с Депакином Хроносфера отмечено снижение КОГ по альфа-активности преимущественно межполушарных передних, косых, лобно-височных пар отведений лобно-центральных, лобно-теменных и височно-центральных пар отведений. Уменьшение межполушарных связей по альфа-активности, особенно в передней отделах головного мозга, коррелировало с уменьшением ирритации альфа-активности в зонах его нетипичной генерации, что находило отражение при визуальном анализе электроэнцефалограмм и могло свидетельствовать об улучшении картины биоэлектрической активности головного мозга.

### Влияние курсового сочетанного применения препарата Депакин Хроносфера и антиоксиданта Мексидола на частоту и тяжесть приступов

Из шестнадцати больных с симптоматической и криптогенной эпилепсией контроль над приступами был достигнут у 6 больных, у 10 больных приступы продолжались. Последние представляли наибольший интерес при изучении клинического эффекта высоких доз Мексидола на фоне инновационной

формы противосудорожного препарата вальпроевой кислоты – Депакина Хроносфера.

Катамнестическое исследование частоты и тяжести приступов проводили в течение 2-х лет (через каждые 3-6 месяцев по окончании курса 12 инъекции 5% р-ра 4,0 в/м).

Тяжесть приступа оценивалась согласно шкале NHS3, согласно которой учитывались тип приступа со времени последнего визита; наличие генерализованных судорог в этом приступе; частота падений пациента; получение им травмы, парезов, ожогов, наличие прикуса языка, головной боли; частота непроизвольного мочеиспускания в приступе, а также время выхода из приступа, которое оценивается в минутах, часах; значительные серьезные автоматизмы и фокальные подергивания.

Проведен курс внутримышечного ведения Мексидола 5%-4,0 с предварительным фармакотестированием. При катамнестическом в течение месяца без коррекции дозы базисной противосудорожной терапии в течении 4 месяцев не зарегистрировано ни одного простого парциального приступа.

Таким образом, анализ эффективности проводимой терапии у 32 пациентов с фокальной симптоматической и/или криптогенной эпилепсией с вторично-генерализованными приступами выявил полный контроль над приступами у 11 (34,37%) из 32 больных. У 15 (46,88%) пациентов был достигнут 50%-й контроль; 25%-й контроль – у 6 пациентов (18,75%).

Методом фармако-ЭЭГ тестирования определена оптимальная доза антиоксиданта Мексидола в 200 мг (5%-4,0) при лечении больных фокальной симптоматической и/или криптогенной эпилепсией с вторично-генерализованными приступами.

Сравнительный анализ показателей фармако-ЭЭГ исследования выявил **большую адекватность и оптимальность интервала между приемом Депакина Хроносфера и в/м введением Мексидола – 4 часа**. Эти данные согласовались с результатами исследования КОГ. Отмечено снижение КОГ по альфа-активности преимущественно межполушарных передних, косых, лобно-височных пар отведений лобно-центральных, лобно-теменных и височно-центральных пар отведений. Выявленное уменьшение межполушарных связей по альфа-активности, особенно в передней отделах головного мозга, коррелировало с уменьшением ирритации альфа-активности в зонах его нетипичной генерации, что находило отражение при визуальном анализе электроэнцефалограмм и свидетельствовало об улучшении картины биоэлектрической активности головного мозга.

Таким образом, сравнительный статистический катамнестический анализ результатов эффективности лечения в течение 2 лет в 2 группах обследованных больных выявил статистически достоверную тенденцию к большему контролю над приступами во 2 группе ( $\chi^2 = 6,9$ ;  $p = 0,032$ ) пациентов, которым проводилось сочетанное лечение антиоксидантом Мек-

сидол и антиконвульсантом Депакин Хроносфера, что полностью коррелировало с результатами клинического обследования больных и достоверным снижением частоты и тяжести приступов.

### Выводы

1. Установлено, что противоэпилептическое действие препарата Депакин Хроносфера в эксперименте на модели кобальт-индуцированной эпилепсии определяется подавлением детерминантного очага в коре, которая, наряду с гипоталамусом, является ведущей в развитии стойкой эпилептической системы при формировании вторично-генерализованных судорог. Депакин Хроносфера статистически достоверно превосхо-

дит по активности Депакин Хроно по показателю устранения эпилептиформных разрядов в электрокортикограммах.

2. Определена оптимальная суточная доза – 200 мг антиоксиданта Мексидол (5%-4,0) при лечении больных с вторично-генерализованными приступами; сочетание антиоксиданта Мексидол и антиконвульсанта Депакин Хроносфера способствует большему контролю над приступами у больных с фокальными симптоматическими и/или криптогенными эпилепсиями. Сравнительный анализ показателей фармако-ЭЭГ исследования выявил большую адекватность и оптимальность интервала между приемом Депакина Хроносфера и инъекцией Мексидола в 4 часа.

### Литература:

1. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. и др. Национальное руководство. М.: «Гэотар Медицина» 2010; 1040с.
2. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Hauser W.A., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. Эпидемиология эпилепсии в Российской Федерации. М., 2011. Современная эпилептология; 77-85.
3. Guekht A.B., Mitrokhina T.V., Lebedeva A.V., Dzugaeva F.K., Milchakova L.E., Lokshina O.B., Feygina A.A., Gusev E.I. Factors influencing on quality of life in people with epilepsy // *Seizure*, 2007, 16, 2, p. 128-33
4. Гехт А.Б., Гуляева Н.В., Крылов В.В., Лебедева А.В., Каймовский И.Л., Павлов Н.А., Ковалева И.Ю., Яковлев А.А., Гусев Е.И. Эпилепсия у больных инсультом и черепно-мозговой травмой. М., 2011. Современная эпилептология; 243-252.
5. Bergmann A. Et al. *Epilepsy Treatment with a Sustained-Release formulation of Valproate*. *Akt Neurologie*, 1999; 26: 1-5.
6. Белоусова Е.Д. Ж. неврологии, нейропсихиатрии и психосоматики, 2010.
7. Werhahn K.J., 2004. *Zeitschrift fur Epileptologie* 17; 187-198.
8. Stefan H., 2006. *Neuronews* 6, Special Edition.
9. Середенин С.Б., Т.А. Воронина Т.А. и др. Скрининг и фармакологическая профилактика воздействий. М.: Медицина, 1998; 328с.
10. Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Вальдман Е.А., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Крикова К.В., Авакян Г.Г., Чукапнова А.С., Стойко М.И., Савенков А.А. Экспериментальная и клиническая эпилептология; Эпилепсия. – СПб.:2010. :215-242.
11. Никушкин Е.В. Перекисное окисление липидов в ЦНС в норме и патологии. Нейрохимия. 1989;8;1:124-145
12. Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Алиев А.Н., Смирнов Л.Д., Крыжановский Г.Н., Браславский, В.Е., Никушкин Е.В. Об электрофизиологических и биохимических механизмах противосудорожного действия антиоксиданта из класса 3-оксипиридина. //Бюлл. эксп. биол. и мед. 1986, № 12, 663-665.
13. Воронина Т.А. Неробкова Л.Н. Методиче-
- ские указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005.:277-294.
14. Voronina T.A. Modern approaches to the search for antiepileptic medication. *Farmateka* 2009;180:1-4
15. Walton N.Y., Treiman D.M. Valproic acid treatment of experimental status epilepticus // *Epilepsy Research* 1992; 12:199-205.
16. Бендат Дж., Пирсол А. Прикладной анализ случайных данных. М.; Мир;1989:85-149
17. Митрофанов А.А., Мельникова Т.С. Использование нейрометрического банка данных в клинической практике». Материалы Российской конференции «Взаимодействие науки и практики в современной психиатрии». М.; 9-11 октября 2007:343-344
18. Колтелов Ю.М., Исаячев С.А., Осипова Д.С. Дипольные модели генераторов альфа-ритма. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова 2003; 5:577-596.

### POSSIBILITIES OF APPLICATION THE PROLONGED FORM VALPROIC ACID AND ANTIOXIDANT IN SECONDARY-GENERALIZED SEIZURES (clinical and experimental investigation)

Avakyan G.G.<sup>1</sup>, Nerobkova L.N.<sup>2</sup>, Oleynikova O.M.<sup>1</sup>, Voronina T.A.<sup>2</sup>, Avakyan G.N.<sup>1</sup>, Gusev E.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>GOU VPO «Russian state medical university named after N.I. Pirogov» of Roszdrav,

<sup>2</sup>GU scientific research institute of pharmacology named after V.V. Zakusov of RAMS

**Abstract:** possibilities of application the prolonged form valproic acid and antioxidant in secondary – generalized seizures was investigated in experiment and in clinical study in patients with epilepsy. In rats with cobalt-induced epilepsy their efficacy has been revealed by the suppression of determinant hearth in the cortex, which is as a hypothalamus the leading focus for the developing epileptic system in forming of secondary – generalized seizers. Depakine Chronosphere statistically significantly surpasses Depakine Chrono in activity of removal epileptiform discharges in electrocorticogrammes it was determined optimal daily dose of antioxidant Mexidol and interval between the taking of Depakine Chronosphere and injection of antioxidant. Combination of antioxidant and anticonvulsant promotes greater control of seizures in patients with focal symptomatic and/or cryptogenic epilepsy.

**Key words:** focal symptomatic epilepsy, secondary – generalized seizures, cobalt-induced epilepsy, pharmaco-EEG-test