

Бельская Г.Н., Пономарева И.В.

## Новые возможности повышения результативности комплексной терапии симптоматической локально-обусловленной эпилепсии с резистентным течением

1 - кафедра неврологии, мануальной и рефлексотерапии УГМАДО, г. Челябинск; 2 - отделением амбулаторной неврологии МУЗ ГКБ№4, невролог кабинета по оказанию помощи больным с эпилепсией и другими пароксизмальными состояниями, г. Челябинск

*Belskaya G.N., Ponomareva I.V.*

### New opportunities of increase of complex therapy productivity with the symptomatic locally-caused epilepsy with the resistant current

#### Резюме

Изучалась эффективность препарата Фенотропил® при купировании астении у пациентов с резистентной симптоматической локально-обусловленной эпилепсией. Пациентам (62 человека) на фоне базисной антиэпилептической терапии назначался Фенотропил® в дозе 100 (18 человек) и 200 мг (22 человека) в сутки непрерывным курсом, длительностью 3 месяца. Оценка влияния этой терапии велась по отношению к группе, принимающей плацебо (22 человека). Отмечено достоверное снижение всех типов астении, причем эффективность препарата в дозе 100 мг в сутки практически не уступала эффективности 200 мг в сутки.  
**Ключевые слова:** симптоматическая эпилепсия, астения, Фенотропил®

#### Summary

Efficiency of Phenotropil preparation was studied in jugulating of asthenia among patients with resistant symptomatic localization related epilepsy. Some patients (62 persons) against the basic antiepileptic therapies put on Phenotropil in a dose 100 mg (18 persons) and 200 mg (22 persons) a day in a continuous course, during 3 months. The assessment of this therapy influence was conducted in relation to the group accepting a placebo (22 persons). It was specified an authentic decrease of all types of asthenia, and efficiency of a preparation in a dose of 100 mg a day practically didn't concede efficiency of 200 mg a day.  
**Keywords:** a symptomatic epilepsy, asthenia, Phenotropil

#### Введение

Как известно, помимо эпилептических припадков, больных эпилепсией отличает в большинстве случаев наличие устойчивой межприступной симптоматики, проявляющейся психическими расстройствами [1]. Одним из таких проявлений психических нарушений, является астения.

Астения – это патологическое состояние организма, характеризующееся качественными изменениями функционального состояния, вызванными чрезмерным расходом энергетических веществ и медиаторов центральной нервной системы [2,12].

Распространенность астении в общей популяции, по данным разных исследователей, колеблется от 10% до 45% [2]. Появление астенических расстройств обусловлено разнообразными причинами, и часто связано с другой имеющейся патологией. Органическая астения, доля которой во всех астенических состояниях составляет 45%, развивается на фоне хронических, часто прогрессирующих органических (неврологических), психических и соматических заболеваний.

Астения при эпилепсии описана в многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов [7,6,8,9]. В 1897г. Крафт-Эбинг отмечал, что "эпилептик болен не только во время своих приступов, но и в промежутках между ними, мы находим у него признаки хронического нервного расстройства: раздражительную слабость, головные боли, головокружения, непереносимость алкоголя, «эпилептический характер» [12].

По своему качественному содержанию астенические состояния при эпилепсии неоднородны и наиболее удобным на наш взгляд является условное деление клинических проявлений астении на четыре группы: физическая астения, пониженная активность, снижение мотивации, психическая астения [6]. Это обусловлено наличием разработанных высокочувствительных методик тестирования пациентов для выявления астении [5,7].

Широкая распространенность и разнообразие клинических форм астенического синдрома при эпилепсии обуславливают необходимость его дифференцированной оценки и поиска, эффективных антиастенических лекарственных средств.

Терапия астенических состояний при эпилепсии представляет непростую задачу, т.к. не должна спровоцировать учащение или аггравацию приступов. Кроме того, необходимо учесть все возможные лекарственные взаимодействия и спрогнозировать возникновение побочных эффектов, что особенно актуально при лечении фармако-резистентных эпилепсий [1]. На сегодня ни один из существующих подходов к лечению не дает достаточно устойчивого терапевтического эффекта. Традиционно используются препараты различных фармакотерапевтических групп, но основным классом лекарственных средств, обладающих в силу своей фармакологической активности непосредственным («прямым») антиастеническим действием, являются ноотропы [2,3,4,10,13]. Однако, большинство препаратов этой группы противопоказано при эпилепсии, так как усугубляет ее течение [1].

Наше внимание привлек нейромодулирующий препарат Фенотропил®, у которого кроме выраженного антидепрессивного, антиастенического и ноотропного эффектов, экспериментальными исследованиями на животных доказан его противосудорожный эффект. Именно по этой причине мы решили исследовать его возможности в комплексном лечении больных эпилепсией.

**Целью** настоящей работы было изучение влияния на астению инновационного нейромодулирующего препарата фенотропил в дозах 100 и 200 мг в сутки у пациентов с симптоматической эпилепсией с резистентными приступами.

## Материалы и методы

В исследование было включено 62 пациента с установленным диагнозом резистентной симптоматической эпилепсии, 32 мужчины и 30 женщин, в возрасте от 18 до 75 лет, средний возраст пациентов составил  $40,46 \pm 17,70$  лет. Достоверных различий по возрасту между группами не выявлено.

Соотношение больных, в зависимости от типа приступов, было следующим: простые парциальные с вторичной генерализацией – 35 пациентов (56,4%), сложные парциальные с вторичной генерализацией – 20 пациентов (32,7%), простые и сложные с вторичной генерализацией – 6 пациентов (9,6%), простые и сложные без вторичной генерализации – 1 случай (1,6%).

Все пациенты получали базисную противоэпилептическую терапию. Большинство пациентов находились на монотерапии – 43 (69,3%).

Пациенты методом конвертов были разделены на 3 группы: 18 пациентов (группа «Фенотропил® 200 мг») получали 200 мг Фенотропила® в сутки, 22 пациента

(группа «Фенотропил® 100 мг») получали 100 мг Фенотропила® в сутки, и 22 пациента (группа «Плацебо») получали плацебо.

4 пациента выбыло из исследования, и дальнейшая статистическая обработка данных проводилась на 58 пациентах.

В исследовании применялись эпидемиологические, клинические и диагностические методы.

Тип эпилептических приступов определялся согласно Международной классификации эпилептических припадков (1989). Диагноз устанавливался в соответствии с Международной классификацией эпилепсии (ILAE 1989).

Основным инструментом диагностики астении у пациентов было тестирование по шкале MFI-20, которое проводилось на первом визите оценки, а также неоднократно на фоне 3 месячной терапии фенотропилом, и через месяц после окончания курса лечения.

В процессе наблюдения оценивались нежелательные явления (НЯ) по общепринятым методикам.

Результаты исследования подвергались статистическому анализу на персональном компьютере с использованием статистического пакета SPSS v.15.0.

## Результаты и обсуждение

Астения различной степени выраженности выявлена у пациентов всех трех групп. Различий между группами по суммарному баллу шкалы MFI-20 в начале исследования не было (табл. 1).

В ходе исследования в каждой группе зарегистрирован регресс всех типов астении (рис.1). Максимальный эффект был достигнут в группе «Фенотропил® 200 мг». Кроме того, были зарегистрированы статистически значимые различия между группами «Фенотропил® 200 мг» и «Фенотропил® 100 мг» ( $p < 0,05$ ).

При анализе результатов тестирования пациентов группы «Фенотропил® 200 мг» выявлен регресс астении по суммарному баллу со второго визита оценки (рис.1). Между визитами оценки результаты также различались со статистически значимым результатом ( $p_2 - p_1 = 0,023$ ;  $p_3 - p_2 = 0,025$ ;  $p_4 - p_3 = 0,002$ ;  $p_5 - p_4 = 0,037$ ).

Наиболее быстро на фоне лечения в этой группе регрессировала психическая астения (рис.2). Высокодостоверные отличия в сравнении с исходными данными были зарегистрированы уже на втором визите. Различия между результатами тестирования на следующих трех визитах оценки также достигали статистической значимости ( $p < 0,05$ ). Более медленно регрессировали прочие типы астении: с четвертого визита оценки зарегистрировано

Таблица 1. Общий балл по MFI-20 по группам в начале и в конце исследования ( $M \pm m$ )

«Фенотропил® 200 мг»	«Фенотропил® 100 мг»	«Плацебо»
Начало исследования		
$64,60 \pm 18,05$	$66,92 \pm 17,71$	$66,25 \pm 16,56$
Конец исследования		
$46,83 \pm 10,67^{**}$	$54,32 \pm 18,56^{**}$	$63,10 \pm 17,28$

\* -  $p < 0,05$  достоверное отличие от данных группы плацебо

\*\* -  $p < 0,005$  высоко достоверное отличие от данных группы плацебо

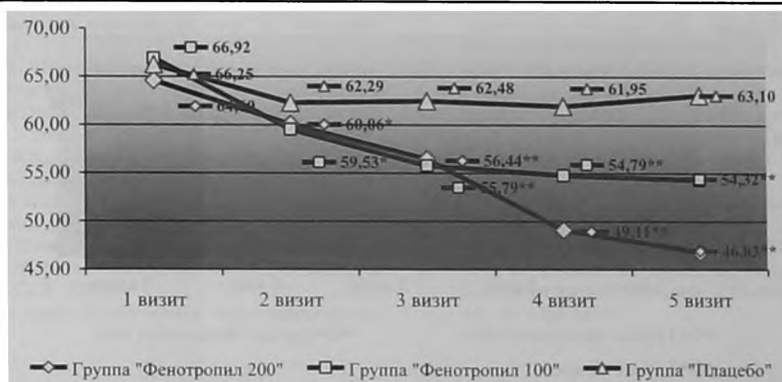


Рис.1. Динамика показателей суммарного балла астении на фоне лечения по группам

\* -  $p < 0,05$  достоверное отличие от данных первого визита

\*\* -  $p < 0,005$  высоко достоверное отличие от данных первого визита

Таблица 2. Динамика активности и мотивации по группам на фоне лечения (M±m)

	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	5 визит
Группа «Фенотропил® 200 мг»					
Снижение активности	12,50±4,64	12,78±3,02	11,31±3,74+	9,39±3,22**	9,17±2,85**
Снижение мотивации	11,28±4,48	10,56±4,18	10,28±3,27	8,94±2,60	8,44±2,59**
Группа «Фенотропил® 100 мг»					
Снижение активности	13,53±4,30	12,11±4,21**	11,53±4,01**	11,79±4,43**	10,89±4,34**
Снижение мотивации	9,68±3,65	10,00±3,43	9,21±2,92	9,05±3,31*	9,21±3,28*
Группа «Плацебо»					
Снижение активности	12,90±4,77	12,95±3,41	12,90±4,77	12,90±4,18	13,19±4,20
Снижение мотивации	10,43±3,54	10,71±3,94	10,71±4,27	11,00±3,58	11,38±3,49

\* -  $p < 0,05$  достоверное отличие от данных группы плацебо

\*\* -  $p < 0,005$  высоко достоверное отличие от данных группы плацебо

+ - тенденция к достоверности результатов от данных первого визита

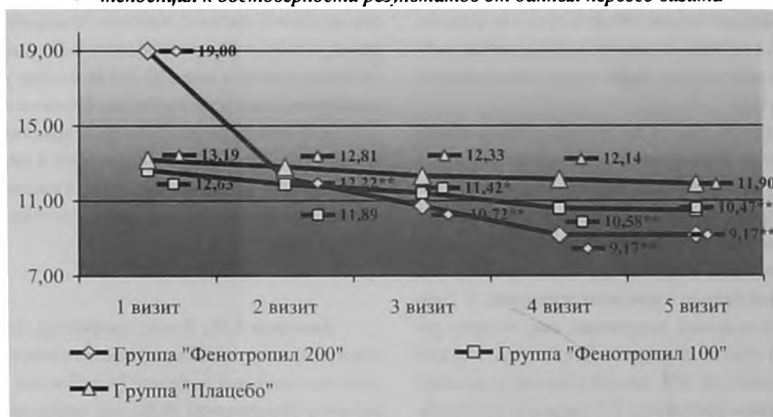


Рис.2 Динамика показателей психической астении на фоне лечения по группам

\* -  $p < 0,05$  достоверное отличие от данных первого визита

\*\* -  $p < 0,005$  высоко достоверное отличие от данных первого визита

уменьшение общей и физической астении, повышения активности и мотивации с  $p < 0,05$  (табл.2). Различия между визитами достигали статистической значимости.

В группе «Фенотропил® 100 мг» регресс всех видов астении наступал на втором визите оценки и отличался достоверно от исходных данных (рис.1). Показатель общей астении регрессировал, начиная с третьего визита.

Физическая астения регрессировала уже на втором визите оценки с высокодостоверной разницей результа-

тов в сравнении с исходными данными. В дальнейшем, на протяжении всего исследования результат был устойчивым, без значимой динамики различий между визитами оценки (рис.3).

Психическая астения уменьшилась с третьего визита с достоверными отличиями, а с четвертого визита с высокодостоверными отличиями в сравнении с данными первого визита. Данные между визитами достоверно практически не различаются.

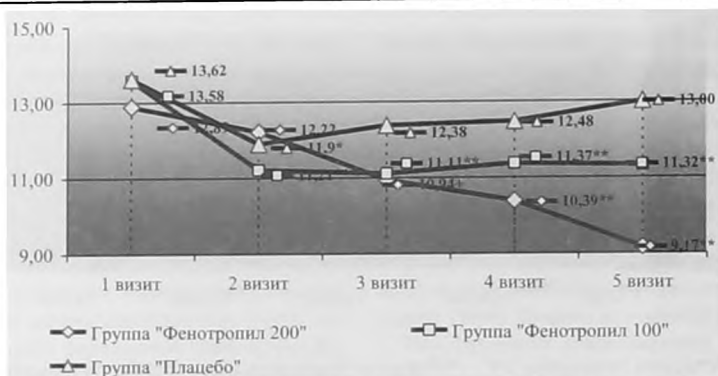


Рис.3 Динамика показателей физической астении на фоне лечения по группам

\* -  $p < 0,05$  достоверное отличие от данных первого визита

\*\* -  $p < 0,005$  высоко достоверное отличие от данных первого визита

+ - тенденция к достоверности результатов от данных первого визита

Темп и степень регресса прочих типов астении в группе «Фенотропил® 100 мг» практически не отличались от таковых в группе «Фенотропил® 200 мг» (табл.2).

Результаты терапии в группе «Плацебо» практически не выявили статистически значимого регресса астении, как по общему баллу, так и по отдельным видам астении.

В целом результаты исследования показали высокую эффективность препарата Фенотропил® при купировании астении у пациентов с эпилепсией. Особенно значимый эффект был выявлен при купировании физической и психической астении. Причем по ряду параметров шкалы MFI-20 препарат в дозе 100 мг в сутки не уступал в эффективности, а по ряду параметров (физическая и общая астения, активность) был эффективнее, чем препарат в дозе 200 мг в сутки.

У 6 пациентов (9,6%) (4 из группы Фенотропил® 200 мг и 2 из группы Фенотропил® 100 мг) наблюдались головные боли в утренние часы, примерно через 1 час после приема препарата, которые проходили в течение 2-3 часов и регрессировали на 2-3 день лечения. Эти случаи нежелательных явлений (НЯ) мы квалифицировали как легкие с возможной связью с приемом препарата. У 1 пациента (1,7%) наблюдалось нарушение сна, которое регрессировало при отмене препарата. Этот случай мы также квалифицировали как НЯ легкой степени с возможной связью с приемом препарата. У 1 пациента (1,7%) наблюдалось прогрессирование неврологической симптоматики, в виде нарастания гемипареза и учащения приступов, что потребовало госпитализации и отмены препарата. Этот случай мы квалифицировали как серьезное нежелательное явление (СНЯ) с сомнительной связью с приемом препарата.

## Выводы

1. Применение препарата Фенотропил® в дозе 100-200 мг в сутки у пациентов с симптоматической эпилепсией приводит к достоверному уменьшению выраженности симптомов астении. Причем скорость регресса симптомов астении, не имеет достоверных различий в группах, принимающих фенотропил и в дозе 100 мг, и в дозе 200 мг в сутки, а по ряду параметров (физическая и общая астения, активность) доза 100 мг в сутки была более эффективной.

2. В ходе проведения исследования зарегистрированы 7 случаев (11,2%) НЯ легкой степени тяжести с «возможной связью с приемом препарата», и 1 случай (1,6%) СНЯ с сомнительной связью с приемом препарата, что свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата Фенотропил® в дозе 100-200 мг в сутки у больных с симптоматическими резистентными формами эпилепсии.

3. В целом, результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Фенотропил® в качестве нейромодулятора для купирования сопутствующих симптоматической резистентной эпилепсии состояний, в том числе и астении.■

*Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, мануальной и рефлексотерапии УГМАДО, главный внештатный невролог Челябинской области, г. Челябинск; Пономарева И.В., зав. отделением амбулаторной неврологии МУЗ ГКБ№4, невролог кабинета по оказанию помощи больным с эпилепсией и другими пароксизмальными состояниями, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку – Пономарева Ирина, 454084 г. Челябинск, ул.Набережная д.7 кв.3, сот.+7 963 092 82 92, эл. адрес: irina\_victorovna@mail.ru*

## Литература:

1. Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Бурд С.Г. Новые возможности в лечении труднокурабельных эпилепсий. Газета Медицинский вестник. - №37. - с. 2-3
2. Бамдас Б. С. Астенические состояния. - М.: Медицина, 1961. - 120 с.
3. Вейн А.М., Федотова А.В., Гордеев С.А. Заболева-

- ния вегетативной нервной системы. М.: Медицина 1991.- 655 с.
4. Вейн А.М. Применение энегиона при психо-вегетативном синдроме в сочетании с выраженной астенией. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. - 2003. - Т.103, № 10. - С. 36-39.
  5. Макарова Л.Д., Бельская Г.Н. Астения. Учебное пособие. - Челябинск - 2007. - С. 3-8, 17-22.
  6. Михайлова Н.М. Применение энегиона для лечения астенических расстройств в психогериатрической практике. Психиатрия. - 2004. - №4. - С. 34-39.
  7. Одинак М.М. Астенические состояния. (Пособие для врачей). - СПб, 2003.
  8. Федин А. с соавт. Клиническая эффективность ци-тофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга. Врач. - 2006. - №13. - С. 1-4.
  9. Abbot N.C. Chronic fatigue syndrome. Lancet. - 2006. - Vol. 67, № 9522. - P. 1574.
  10. Heim C. Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome: results from a population-based study. Arch. Gen. Psychiatry. - 2006. - Vol. 63, № 11. - P. 1258-1266.
  11. Jonker K., van Hemert A.M. Treatment of patients with the chronic-fatigue syndrome. Ned. Tijdschr. Geneesk. - 2006. - Vol. 150, № 38. - P. 2067-2078.
  12. Reid S., Chalder T., Cleare A., Hotopf M., Wessely S. Chronic fatigue syndrome. Clin. Evid. - 2005. - Vol 14. - P. 1366-1378.