

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА КАЛЬЦИЕВОЙ СОЛИ ГОПАНТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Проф. И. А. ГРИГОРОВА, доц. Е. К. РЕЗНИЧЕНКО, А. В. КАШИРИНА, М. А. ХОХЛОВ

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина*

**Определена эффективность препарата кальциевой соли гопантеновой кислоты (когнум) в лечении когнитивных нарушений у пациентов, страдающих эпилепсией, которые получали антиконвульсантную монотерапию препаратами вальпроевой кислоты и группы ламотриджина более 5 лет. Всем был назначен когнум в течение трех месяцев. До и после его приема для оценки степени когнитивной дисфункции были проведены MMSE и WCST, результаты которых продемонстрировали высокую эффективность уже после однократного трехмесячного курса.**

*Ключевые слова: эпилепсия, когнитивные нарушения, ГАМК, когнум.*

Эпилепсия — заболевание, которое проявляется повторными непровоцированными приступами, обусловленными чрезмерными нейрональными разрядами в коре головного мозга. В современном мире это одна из наиболее распространенных патологий нервной системы. По данным литературы, показатели заболеваемости и распространенности эпилепсии, особенно в детском возрасте, остаются высокими как во всем мире, так и в Украине. Ежегодная заболеваемость составляет в среднем 52,3 на 100 тыс. человек, а у 30% пациентов эпилепсия становится пожизненной [1]. Результаты популяционных эпидемиологических исследований показали, что у 40–70 человек на 100 тыс. населения в развитых странах и у 100–190 — в развивающихся ежегодно впервые диагностируется эпилепсия [2]. Несмотря на активные поиски радикальных методов лечения эпилепсии, положительный эффект от медикаментозной терапии наблюдается только у 70% пациентов [3].

Известно, что эпилептогенез — это процесс возникновения устойчивой гиперактивности нейронов вследствие их глубокого растормаживания, обусловленного недостаточностью механизмов тормозного контроля и деятельностью экзогенных или эндогенных факторов, которые вызывают возбуждение и нарушение антагонистической регуляции между процессами возбуждения и торможения [4].

Согласно определению Международной противозептической лиги (ILAE) и Международного бюро по эпилепсии (IBE) эпилепсия — это заболевание головного мозга, которое характеризуется устойчивой склонностью к развитию эпилептических приступов, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния [5]. Поэтому для более эффективной социализации пациентов с эпилепсией и улучшения качества их жизни к противозептическим препаратам следует добавлять фармакологические средства, которые, не

ослабляя, а потенцируя действие антиконвульсантов, уменьшали бы имеющиеся нарушения в когнитивной сфере.

Как известно, к когнитивным нарушениям относятся дефекты памяти, внимания, интеллекта, речи, ориентации, познания, мышления, а также агнозия и апраксия. Сегодня такие нарушения связывают с влиянием ряда факторов. Согласно данным литературы, при наличии в анамнезе более 100 генерализованных тонико-клонических припадков возрастает риск развития когнитивных дефектов, которые в ряде случаев достигают степени предметных расстройств. Но при височной эпилепсии степень когнитивных нарушений не связана с количеством припадков, а преимущественно с длительностью заболевания. При этом наиболее выражены расстройства памяти, которые наблюдаются при давности заболевания не менее пяти лет, иногда они возникают только после 20 лет [6]. Больные эпилепсией вынуждены в течение длительного периода принимать антиконвульсантную терапию, которая сама по себе может оказывать негативное влияние на когнитивную сферу. Наиболее нейротоксичными препаратами считаются бензодиазепины, барбитураты и гидантоины [7, 8]. По данным М. G. Harbord [9], когнитивные и поведенческие нарушения в 3 раза чаще возникают у детей с предшествующими интеллектуальными расстройствами. Считается, что наибольший риск их развития несет прием препаратов, усиливающих ГАМК-ергическое торможение. Фенобарбитал чаще, чем фенитоин, карбамазепин или вальпроевая кислота, вызывает нарушения поведения, его прием часто приводит к снижению успеваемости в школе и интеллектуально-мнестическим расстройствам у детей. Частота поведенческих нарушений при приеме барбитуратов составляет 20–40%. Возможно развитие тяжелых когнитивных расстройств и при комбинированной терапии карбамазепином и вальпроатами [9]. В обзоре

Р. М. Levinsohn [10] отмечено, что при приеме топирамата в качестве противоэпилептической терапии со стороны нервной системы наиболее частыми побочными эффектами являются нарушения концентрации внимания, дисмнестический синдром, изменения поведения. Многие из когнитивных расстройств при применении топирамата носят дозозависимый характер и чаще всего возникают при политерапии [11]. Проведенные исследования доказывают актуальность поиска эффективных способов профилактики и лечения когнитивных нарушений у пациентов, страдающих эпилепсией.

Одним из основных медиаторов торможения как в периферической, так и центральной нервной системе (ЦНС) является ГАМК (гамма-аминомасляная кислота), которая по сравнению с другими медиаторами преобладает по содержанию и встречается в ЦНС повсеместно. Не менее 30% синаптических контактов мозга имеют ГАМК-ергическую природу. ГАМК образуется в результате декарбоксилирования глутамата при помощи фермента глутаматдекарбоксилазы (GAD, L-глутамат-1-декарбоксилаза) [4, 12].

При приеме внутрь ГАМК не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому и была синтезирована транспортная молекула — кальциевая соль гопантевой кислоты (КСГК), которая является наиболее оптимальным и безопасным для ЦНС источником ГАМК. По химической структуре кальция гопантенат можно рассматривать как видоизмененную молекулу пантотеновой кислоты (витамин B<sub>5</sub>), в которой ГАМК заменила фрагмент аланина. Из молекул — производных ГАМК — гопантенат кальция наиболее близок по своему эффекту к самой ее молекуле [12].

Механизм действия гопантевой кислоты обусловлен ноотропным и нейромедиаторным свойствами ГАМК. Ноотропный эффект заключается в улучшении памяти, внимания, мышления. Известно, что только нервной клетке присуща уникальная цепь превращений. Глюкоза через ряд биохимических реакций превращается в ГАМК, которая в итоге теряет аминогруппу и быстро окисляется с выделением энергии. Следовательно, при систематическом введении ГАМК в организм происходит снабжение энергией нейронов, что и обеспечивает постоянный ноотропный эффект.

Нейромедиаторное свойство КСГК проявляется в воздействии ГАМК на ГАМК А-рецепторы, в результате которого открывается хлорный канал и ионы хлора проникают внутрь клетки, вызывая гиперполяризацию мембраны, что, в свою очередь, на короткое время (всего на миллисекунды) блокирует проведение нервного импульса. Этого вполне достаточно для прерывания патологической импульсации при эпилепсии и других пароксизмальных состояниях. Кроме того, КСГК оказывает заметный успокаивающий эффект. К ГАМК А-рецепторам тропны и противоэпилептические вещества бензодиазепины и барбитураты, которые

благодаря нейромедиаторному эффекту предотвращают развитие эпилептического приступа. К этим же рецепторам относятся тропен и этанол, в частности, при длительном употреблении алкоголя этанол замещает ГАМК в рецепторах, потребность в ней снижается, и, следовательно, уменьшается ее синтез [12]. Поэтому при отмене алкоголя из-за отсутствия медиаторного, т. е. тормозного воздействия на рецепторы могут развиваться алкогольная эпилепсия, белая горячка. Это обуславливает необходимость при лечении хронического алкоголизма применения ГАМК-содержащих препаратов.

Цель нашего исследования — оценка эффективности препарата КСГК когнум в лечении пациентов с когнитивными нарушениями при эпилепсии.

Под наблюдением находились 42 пациента в возрасте от 18 до 36 лет (26 женщин, 16 мужчин), страдающих эпилепсией. В исследование были включены 36 больных с генерализованными тонико-клоническими судорожными припадками и 6 — со вторично-генерализованными. У всех пациентов частота приступов составляла в среднем один в два месяца. Они получали антиконвульсивную монотерапию более пяти лет. Больные были разделены на две клинические группы в соответствии с принимаемыми препаратами: в группе I ( $n = 23$ ) — производного вальпроевой кислоты в дозе 300–500 мг 2 раза в сутки, во II ( $n = 19$ ) — препарата ламотриджина в дозе 1000 мг в сутки.

Всем пациентам был назначен препарат когнум производства Киевского витаминного завода в соответствии со схемой «трапеция»: наращивание дозы в течение 7–12 дн, затем прием максимальной поддерживающей дозы в течение трех месяцев (500 мг 3 раза в день через 30 мин после еды), после этого постепенное снижение дозы вплоть до отмены в течение 7–8 дн.

В каждой группе до и после назначения КСГК все больные прошли тесты по шкалам Mini-mental state examination (MMSE) [8], а также Wisconsin card sorting test (WCST) [13].

MMSE — наиболее широко распространенная методика, используемая для скрининга и оценки тяжести деменции (табл. 1).

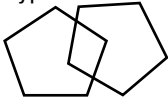
Тест оценивается по баллам, набранным пациентом, что соответствует:

- 28–30 — нет нарушений когнитивных функций;
- 24–27 — предметные когнитивные нарушения;
- 20–23 — деменция легкой степени выраженности;
- 11–19 — деменция умеренной степени выраженности;
- 0–10 — тяжелая деменция.

Когнитивные функции обследуемых пациентов оценивались также с помощью WCST, который позволяет выявить способность: 1) к выделению абстрактных категорий; 2) к переключению внимания при изменении категории; 3) к концентрации внимания на выделенной категории;

Таблиця 1

## Задания для теста MMSE

	Проба	Баллы
1	<b>Ориентирование во времени</b> «Назовите дату» (число, месяц, год, день недели, время года)	0–5
2	<b>Ориентирование в месте нахождения</b> «Где мы находимся?» (страна, область, город, клиника, этаж)	0–5
3	<b>Восприятие</b> «Повторите три слова: карандаш, дом, копейка»	0–3
4	<b>Концентрация внимания и счет</b> «Серийный счет («от 100 отнять 7») пять раз» либо «Произнесите слово «земля» наоборот»	0–3
5	<b>Память</b> «Вспомните три слова» (см. пункт 3)	0–3
6	<b>Речь</b> Показываем ручку и часы и спрашиваем: «Как это называется?» Просим повторить предложение: «Никаких если, и или но»	0–3
7	<b>Выполнение трехэтапной команды</b> «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол»	0–3
8	<b>Чтение</b> «Прочтите и выполните: 1) закройте глаза; 2) напишите предложение»	0–2
9	<b>Срисуйте фигуры:</b> 	0–1
	<b>Общий балл</b>	<b>0–30</b>

www.imj.kh.ua

4) к использованию обратной связи [14]. Уникальность WCST как инструмента оценки когнитивных функций состоит в предоставляемой тестом возможности выделить и оценить такой важный аспект внимания, как его гибкость или, другими словами, способность к быстрому и эффективному переключению внимания в зависимости от меняющихся условий текущей ситуации.

Тест состоит из набора карточек, на каждой из которых изображены 1–4 фигуры определенного цвета (красного, синего, зеленого и желтого) и формы (треугольник, звезда, ромб или круг). Помимо этого, существует четыре так называемые «базовые» карты, где изображены фигуры разного количества, цвета и формы. В ходе теста карты из набора последовательно показывают пациенту, задача которого — рассортировать их по «колодам» в соответствии с определенным критерием. Этот критерий изначально не объясняется опрашиваемому, который должен определить его самостоятельно. Единственное, что сообщается участнику тестирования, — это сигнал того, правильно ли он

сопоставил карточки или нет. Время от времени критерий сортировки изменяется экспериментатором, и участник, проявив когнитивную гибкость, должен адаптироваться к новым условиям теста.

Оценка результатов выполнения WCST проводится по трем основным параметрам (табл. 2, 3):

- количество выполненных категорий, что подразумевает количество последовательностей из 10 правильных ответов одной категории, соответственно, данный показатель варьирует от 0 до 6;
- количество персеверативных ошибок (ПО) включает ошибочные ответы, которые: 1) являлись правильными для предшествовавшей категории, но становились неправильными в связи с очевидной сменой категории или 2) соответствовали категории, выбранной пациентом произвольно вследствие неспособности эффективно использовать обратную связь, предоставляемую экспериментатором;

- количество неперсеверативных ошибок (НПО), которые включали: 1) ошибки при неочевидной смене категории (например, при совпадении последовательных карточек с ключевыми по двум признакам и логичной неясности для испытуемого, на какой признак нужно ориентироваться); 2) любая единичная или первая ошибка в ряду ошибок, поскольку причины их возникновения не всегда могли быть установлены.

Следует отметить, что при смене категорий первый (ключевой) ответ, соответствовавший предыдущей категории, не регистрировался как ошибка. В этом случае регистрировалась только смена категории.

Увеличение ПО при выполнении теста свидетельствует о ригидности внимания или неспособности к его эффективному переключению при изменении условий окружающей обстановки [14].

Результаты, полученные при обследовании пациентов обеих групп с помощью шкалы MMSE, отображены на рис. 1–3.

Как показывает диаграмма 1, до приема препарата когнум в группах I и II соответственно пациенты имели такую степень когнитивных нарушений: 35 и 50% — предметные когнитивные нарушения, 40 и 42% — деменция легкой степени выраженности, 25 и 8% — деменция умеренной степени выраженности.

После курса приема когнума было проведено повторное тестирование и получены такие результаты в группах I и II соответственно: по 65% — предметные когнитивные нарушения, 30 и 42% — деменция легкой степени, в I группе у 8% пациентов была выявлена деменция умеренной степени выраженности (рис. 2).

Данная шкала позволила определить нарушения различных видов когнитивной деятельности пациентов: памяти — у 40% больных, из них внимания — у 30%, речи — у 20%, мышления — у 10% соответственно (рис. 3).

При проведении оценки когнитивных функций с помощью WCST до приема когнума у пациентов

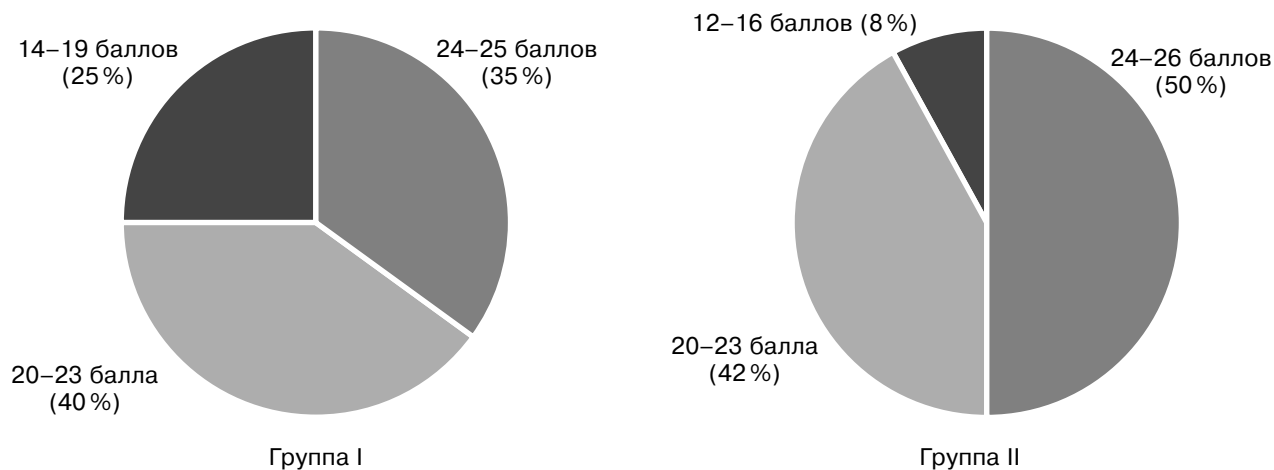


Рис. 1. Степень когнитивных нарушений (по шкале MMSE) у пациентов до приема когнума

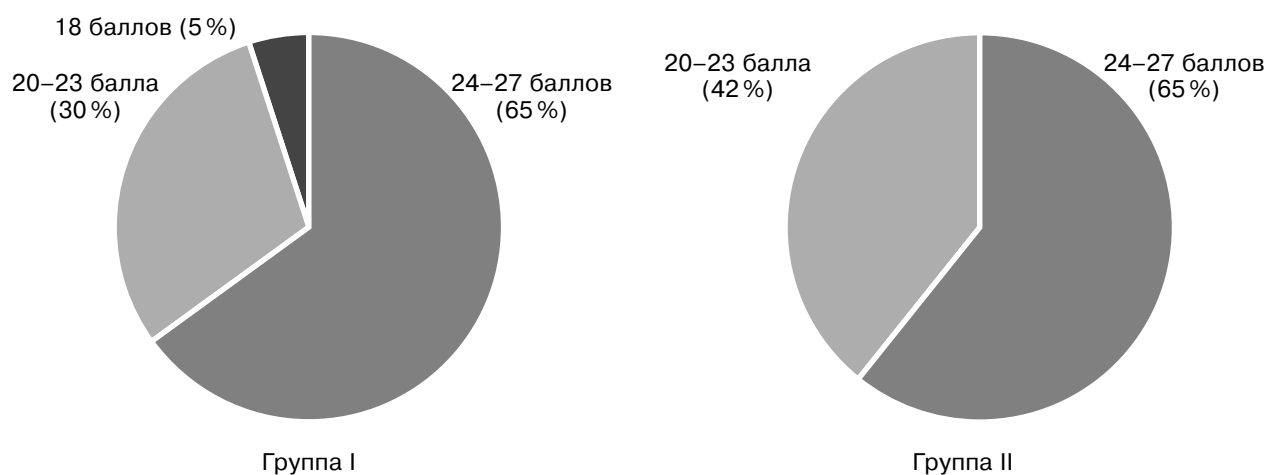


Рис. 2. Степень когнитивных нарушений у пациентов после приема когнума

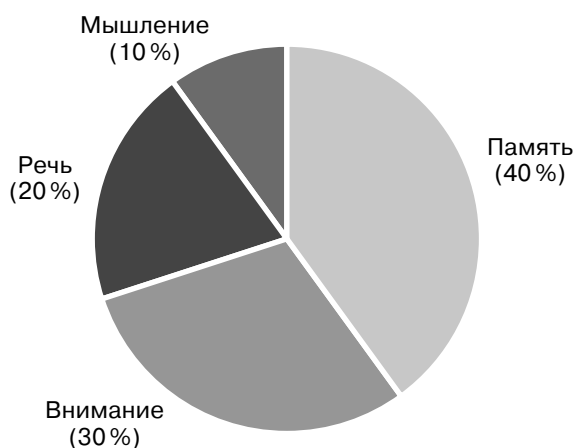


Рис. 3. Нарушения различных видов когнитивной деятельности

групп I и II были получены такие результаты: количество выполненных категорий – 3 и 4, количество ПО – 40 и 36, количество НПО – 18 и 22 соответственно (табл. 2).

После курса приема препарата когнум в группах I и II были получены такие результаты: количество выполненных категорий – 3 и 4, количество ПО – 33 и 27, количество НПО – 16 и 20 соответственно (табл. 3). Данные результаты говорят о том, что у пациентов обеих групп улучшилась способность к эффективному и быстрому переключению внимания в соответствии со сменой условий ситуации, что свидетельствует об увеличении у них гибкости когнитивных функций.

В ходе исследования мы выяснили, что препарат когнум был эффективен в 97% случаев, причем как у пациентов с генерализованными тонико-клоническими судорогами, так и вторично-генерализованными припадками.

У обследованных пациентов полученные результаты практически не коррелировали

Таблиця 2

## Результаты исследования WCST до назначения препарата когнум

Параметры (среднее количество)	Группа I, n = 23	Группа II, n = 19
Выполненные категории	3	4
Персеверативные ошибки	40	36
Неперсеверативные ошибки	18	22

Таблиця 3

## Результаты исследования WCST после курса приема препарата когнум

Параметры (среднее количество)	Группа I, n = 23	Группа II, n = 19
Выполненные категории	3	4
Персеверативные ошибки	33	27
Неперсеверативные ошибки	16	20

с возрастом и уровнем образования. Препарат когнум был эффективен в обеих группах, однако согласно оценке результатов тестов MMSE и WCST более заметное улучшение когнитивных функций отмечалось у больных группы II с монотерапией ламотриджином.

Вместе с тем у больных отмечены побочные эффекты от приема когнума. У двух из них наблюдалось незначительное шелушение кожи, из-за чего была снижена доза до 500 мг 2 раза в день на протяжении месяца. В дальнейшем при переходе к привычной дозе такого побочного эффекта не было. Шесть пациентов на второй неделе приема препарата жаловались на нарушения сна, его нормализация происходила в течение последующей недели. Отмеченные побочные эффекты наблюдались в обеих группах с одинаковой частотой.

Всем больным был рекомендован повторный курс лечения через 3–4 мес.

В результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1) препарат КСГК когнум показал высокую эффективность в лечении когнитивных нарушений при эпилепсии (памяти, внимания, гибкости

мышления), т. е. способность к быстрому и эффективному переключению внимания в зависимости от меняющихся условий текущей ситуации как у пациентов с генерализованными тонико-клоническими судорогами, так и со вторично-генерализованными припадками;

2) когнум эффективно взаимодействует с противосудорожными лекарственными средствами — производными вальпроевой кислоты и группы ламотриджина;

3) заметный положительный эффект препарата отмечен уже после одного трехмесячного курса;

4) препарат не вызывает значительных побочных эффектов, что свидетельствует о безопасности и целесообразности его приема в сочетании с противоэпилептическими средствами.

Сегодня предупреждение когнитивных расстройств необходимо рассматривать в контексте важнейших задач фармакотерапии эпилепсии. Дальнейшее накопление опыта, а также применение препаратов КСГК как оптимального инструмента решения данной проблемы будет способствовать повышению качества жизни пациентов с эпилепсией и их максимальной медико-социальной адаптации.

## Список литературы

1. Rochester Epidemiology Project (USA, 2005).— URL: [www.rochesterprofest.org](http://www.rochesterprofest.org)
2. *Беляев О. В.* Эпидемиология и реабилитация больных эпилепсией (по материалам Волгоградской области): дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.13 «Нервные болезни» / О. В. Беляев.— СПб., 2005.— С. 137.
3. *Прусаков В. Ф.* Детская эпилепсия и ее лечение / В. Ф. Прусаков // Неврологический вестн.— 2004.— Т. XXXVI, вып. 1–2.— С. 82–85.
4. *Карпова М. Н.* ГАМК и ее рецепторы в патогенезе эпилепсии / М. Н. Карпова, Л. В. Кузнецова, Н. Ю. Клишина // Успехи физиологических наук.— 2015.— Т. 46, № 3.— С. 46–59.
5. Неврология: учеб. / И. А. Григорова, Л. И. Соколова, Р. Д. Герасимчук [и др.]; под ред. И. А. Григоровой, Л. И. Соколовой.— К.: Медицина, 2016.— 680 с.
6. *Мухин К. Ю.* Идиопатические формы эпилепсии / К. Ю. Мухин, А. С. Петрухин.— М.: Медицина, 2000.— 344 с.
7. *Trimble M.* Seizures, Affective Disorders and Anticon-
8. *Spreen O.* Compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary / O. Spreen, E. A. Strauss.— N. Y.: Oxford University Press, 1998.— 243 p.
9. *Harbord M. G.* Significant anticonvulsant side-effects in children and adolescents / M. G. Harbord // J. Clin. Neurosci.— 2000.— 213 p.
10. *Levinsohn P. M.* Safety and tolerability of topiramate in children / P. M. Levinsohn // J. Child Neurol.— 2000.— Т. 15.— Р. 22–26.
11. Влияние противосудорожной терапии на когнитивное функционирование больных эпилепсией / И. А. Марценковский, В. Ю. Мартынюк, В. Б. Швейкина [и др.] // Здоров'я України.— 2009.— № 15 (1).— С. 43–45.
12. *Дубынин В. А.* Регуляторные системы организма человека: учеб. пособ.— М.: Дрофа, 2003.— 368 с.
13. *Milner B.* Effects of different brain lesions on card sorting / B. Milner // Arch. Neurol.— 1963.— Vol. 9.— P. 90–100.

14. *Полунина А. Г.* Висконсинський тест сортировки карточек как инструмент оценки когнитивных функций / *А. Г. Полунина, Д. М. Давыдов* //

Социальная психитрия; под ред. Т. Б. Дмитриевой.— М.: Изд-во ГНЦ ССП им. В. П. Сербского, 2004.— С. 217–236.

### **ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ КАЛЬЦІЄВОЇ СОЛІ ГОПАНТЕНОВОЇ КИСЛОТИ У ЛІКУВАННІ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЕПІЛЕПСІЇ**

I. A. ГРИГОРОВА, О. К. РІЗНИЧЕНКО, О. В. КАШИРИНА, М. О. ХОХЛОВ

**Визначено ефективність препарату кальцієвої солі гопантенової кислоти (когнум) у лікуванні когнітивних порушень у пацієнтів, які страждають на епілепсію, що отримували антиконвульсантну монотерапію препаратами вальпроєвої кислоти та групи ламотриджину понад 5 років. Усім було призначено когнум протягом трьох місяців. До та після його прийому для оцінки ступеня дисфункції було проведено MMSE і WCST, результати яких продемонстрували високу ефективність вже після одноразового тримісячного курсу лікування.**

*Ключові слова: епілепсія, когнітивні порушення, ГАМК, когнум.*

### **EFFECTIVENESS OF CALCIUM HOPANTENATE IN TREATMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENTS AT EPILEPSY**

I. A. HRYHOROVA, O. K. RIZNYCHENKO, O. V. KASHYRINA, M. O. KHOKHLOV

**The effectiveness of calcium hopantenate (kognum) was determined in treatment of cognitive disorders in epilepsy patients who were administered anticonvulsive monotherapy with valproic acid drugs and lamotrigine for over 5 years. Kognum was administered in all patients for 3 months. Before and after its administration MMSE and WCST were performed to assess the degree of cognitive dysfunction. High efficacy was demonstrated after a single three-month course.**

*Key words: epilepsy, cognitive disorders, GABA, kognum.*

Поступила 28.08.2017