

the findings of experimental and clinical studies we also discuss possibilities of using MMPs and TIMPs serum levels in the algorithms of prognosticating of remote post-infarction sequel as well as in programs of treating coronary disease during the postinfarction period.

**Key words:** matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, myocardial infarction, cardiac remodeling.

V.K. Husak Institute of Emergency and Restorative Surgery of Ukraine's NAMS (Donets'k)  
M. Gorkyi National Medical University (Donets'k)

Рецензент – проф. О.С. Полянська

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 152-156

Надійшла до редакції 17.02.2012 року

© В.К. Гринь, О.І. Бассов, М.Т. Ватутін, А.С. Воробйов, 2012

УДК 615.214:616.89-008.45/48:616.853

*А.В. Иванов, В.И. Опрышко*

## ОБОСНОВАНИЕ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Днепропетровская государственная медицинская академия

**Резюме.** Одной из распространенных патологий мозга является эпилепсия – заболевание, приводящее к нарушению когнитивных функций. Рассмотрены вопросы применения ноотропов при воздействии антиконвульсантов на фоне повышенной судорожной готовнос-

ти мозга, а также их влияние на судорожную активность головного мозга при комбинированном применении с противосудорожными средствами.

**Ключевые слова:** антиконвульсанты, память, когнитивные нарушения.

Когнитивные расстройства представляют собой одну из основных проблем неврологии и психиатрии. Когнитивные нарушения и эпилепсия являются актуальной проблемой медицины сегодняшнего дня и в будущем. Это обусловлено их высокой распространенностью и значительными социальными последствиями – нарушением социального функционирования.

В течение, в основном, последнего десятилетия выявлена закономерная связь когнитивных расстройств развития с эпилепсией и эпилептической активностью в мозге. Эпилепсия встречается у 1-2 % населения. Достаточно широко наблюдаются эпилептиформные разряды в ЭЭГ у лиц, никогда не имевших эпилептических припадков [2]. Неконтролируемое распространение спонтанных эпилептических разрядов с каскадообразным вовлечением потенциально нормальных нейронов в патологическую активность вне припадков, ведет к невозможности выполнения ими нормальных функций, что проявляется всем спектром когнитивных расстройств [14].

Эпилепсия, как хроническая неврологическая патология, вызывает когнитивный и «эпилептический» дефицит, который может быть приобретенным, флюктуирующим, прогрессирующим, хроническим, деградирующим (развитие эпилептического слабоумия). Ключевым моментом эпилептического слабоумия является нарушение мышления. У больных развивается общая

замедленность, инертность психической деятельности, снижение познавательных способностей. В нарушении познавательной деятельности больных эпилепсией выделяют два механизма:

- снижение степени активности психической деятельности за счет уменьшения уровня ее энергообеспечения;
- качественные изменения интеллекта на фоне сохранения его уровневых характеристик, вызываемые, по-видимому, локализацией и латеризацией очагов пароксизмальной активности в головном мозге [5].

Предполагают, что мнестические, когнитивные, аффективные и поведенческие психические нарушения связаны с выраженностью патологической спайковой и медленноволновой активности в медиобазальных отделах височных долей, лимбической извилине, лобных отделах мозга. Кроме того, в эксперименте было показано, что после многократной эпилептиформной активности происходит повреждение гиппокампа и непосредственно связанных с ним структур мозга [1, 12]. Поэтому, отсроченное влияние судорожной активности на протекание информационных процессов в мозге может осуществляться как следствие таких повреждений, когда изменяются синаптические связи (возникновение эпилептической долговременной потенциации), меняются функциональные характеристики нервных сетей [11, 17].

В соответствии с общепринятой концепцией эпилепсии больные с этим заболеванием вынуждены длительно, а порой всю жизнь принимать антиконвульсанты. Первоначальной задачей противосудорожных средств является подавление постоянных эпилептических разрядов, дезорганизующих работу интегративных систем мозга. В то же время, эти препараты либо сами, либо посредством своих метаболитов оказывают не только саногенное, но и патологическое влияние на различные звенья обмена [6]. В частности, они, особенно применяемые в больших дозах, могут ослаблять когнитивные процессы, уменьшать объем памяти и скорость воспроизведения программ, существенно снижать интеллектуальный индекс (IQ) [10]. Сочетание нескольких антиконвульсантов оказывает более выраженное подавляющее действие на функцию памяти.

Наряду с этим, длительный прием антиэпилептических препаратов приводит к снижению дыхательной активности тканей мозга, разобщению дыхания с фосфорилированием, что усугубляет метаболические нарушения, вызванные эпилептическим процессом [7]. Именно эти механизмы зачастую определяют внепароксизмальные проявления болезни, которые остаются за пределами терапевтического воздействия.

Так? известно, что повторяющиеся эпилептические припадки сопровождаются стойкими нарушениями обмена веществ в головном мозге и значительными дисгемическими нарушениями [4]. Локальная тканевая гипоксия при судорогах приводит к избыточному выбросу глутамата, запуску ряда нейрохимических реакций с накоплением избыточного количества свободных радикалов кислорода, развитию «оксидантного стресса», усилению эксайтотоксических эффектов, перевозбуждению и повреждению глутаматных рецепторов. Так, при изучении показателей оксидантно-антиоксидантной системы в сыворотке крови у больных с эпилептическими тонико-клоническими судорогами была выявлена стимуляция свободно-радикального окисления с накоплением продуктов перекисного окисления липидов [4]. Образование активных форм кислорода стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, включающихся в каскад апоптических процессов при эпилепсии.

Эпилептиформная активность сопровождается резким повышением содержания свободных жирных кислот в коре мозга [17, 7], а также изменением содержания некоторых фосфолипидов [8]. Как следствие гидролиза мембранных липидов и высвобождения свободных жирных кислот и диацилглицеролов, изменяются некоторые свойства нейронных мембран, например, микровязкость, проводимость ионных каналов, активность мембрано-связанных ферментов [13].

В то же время, повреждение мембраны или метаболизма нейрона приводит к изменению его чувствительности и повышению нейронной возбудимости. Полярность мембраны нейронов поддер-

живается за счет деятельности ионного насоса, требующего адекватного энергетического обеспечения, в связи с чем тенденция к деполяризации мембран нейронов, в том числе пароксизмальный деполяризационный сдвиг мембранного потенциала, может усиливаться при расстройстве метаболической генерации энергии. Этот процесс в определенной степени связан с возникающим и прогрессирующим дисбалансом между ограниченными возможностями кровоснабжения и повышенным энергетическим спросом при судорогах.

Поэтому целесообразно сочетать антиэпилептические препараты с препаратами, влияющими на окислительно-восстановительные процессы, нормализующими метаболизм ЦНС, повышающими энергообеспеченность тканей [15]. Такими препаратами являются нейрометаболические средства, обладающие способностью защищать мозг и повышать резистентность организма к экстремальным воздействиям (гипоксия, ишемия, травма мозга, эпилепсия и пр.), а также снижать неврологические дефициты, восстанавливать нарушенные мнестические и мыслительные функции. Достоинством ноотропов (нейрометаболических церебропротекторов) является то, что:

- они не оказывают выраженного психостимулирующего и седативного действия;
- не вызывают специфического изменения биоэлектрической активности;
- обладают антигипоксическим действием;
- восстанавливают интеллектуальные и мнестические функции: повышают способность к обучению, улучшают память.

Они повышают утилизацию глюкозы и образование АТФ, биосинтез белков и РНК, снижают липопереокисление, стабилизируют плазматические мембраны, т.е. нормализуют разрушения, вызванные пароксизмальной активностью мозга, а значит, участвуют в процессах эпилептогенеза мозга [16].

Положительным моментом применения нейрометаболических церебропротекторов при эпилепсии является их способность повышать устойчивость мозга к гипоксии (судороги), улучшать микроциркуляцию в мозге, активировать пластические процессы в ЦНС (конвульсии вызывают апоптоз), а главное, усиливать интегративные механизмы мозга (улучшение процессов памяти, мышления, оперантной деятельности). В то же время возникают вопросы. Как проявляется действие ноотропов в условиях патологии мозга – эпилепсии? Не опасно ли их применение в плане влияния на судорожную готовность, не принесут ли они вред больному?

Способность отдельных препаратов группы ноотропов проявлять противосудорожные свойства известна со времени начала их применения в клинической практике, однако их использование с этой целью достаточно ограничено [9]. Это объясняется тем, что противосудорожный потенциал антиамнестических средств уступает существующим сегодня профильным средствам антиконву-

льсивного ряда. В эксперименте было показано, что ГАМК и мелатонин дозозависимо удлиняли латентный период наступления судорог у крыс [9]. Сравнивали в экспериментах на мышах с использованием бикакуллина, коразола или максимального электрошока (МЭШ) для индукции судорог противосудорожные эффекты N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидона, N-КМФП и пирацетама. Регистрировали клонические, тонические и клонико-тонические судороги и летальность. В опыте с бикакуллином N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон в дозах 100 и 300 мг/кг полностью блокировал его судорожный эффект и предупреждал гибель животных в 100% случаев. Напротив, пирацетам в дозах 300 и 600 мг/кг не блокировал судорожный эффект бикакуллина. В дозе 100 мг/кг N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон частично устранял судороги и на 25 % уменьшал летальность при введении пентилентетразола, а в дозе 6000 мг/кг полностью предотвращал развитие судорог и гибель мышей. Пирацетам в дозах 300 и 600 мг/кг противосудорожным действием по отношению к коразолу не обладал.

N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон оказывал также выраженное защитное действие и в отношении судорог, вызванных МЭШ. В дозе 100 мг/кг он предупреждал судороги и гибель у 75 % мышей, а в дозах 300 и 450 мг/кг – у 100 % животных. Пирацетам в этом тесте не проявлял противосудорожного действия [2].

В клинических исследованиях отдельные ноотропы тоже зарекомендовали себя как лекарственные препараты, снижающие пароксизмальную активность. Так, использование N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидона в комплексном лечении больных с различными формами эпилепсии приводило к уменьшению частоты приступов, позволяя предупредить их появление [16]. Лучшие результаты были достигнуты при идиопатической и криптогенной формах эпилепсии с первично-генерализованными припадками, что подтверждалось не только клиническими данными, но и положительной динамикой электроэнцефалографии. Кроме того, заслуживает внимания отмеченная авторами тенденция к стабилизации противосудорожных препаратов в крови при использовании среднесуточной дозы, меньшая частота побочных эффектов препаратов у больных, принимавших не только антиконвульсанты, но и N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон [3].

Таким образом мы видим, что проведение нейрометаболической коррекции когнитивных нарушений при эпилепсии остается до конца не изученной проблемой.

#### Литература

1. Архипов В.И. Механизмы нарушения процессов памяти в экспериментальных моделях эпилептогенеза / В.И. Архипов, Д.Г. Сочивко, О.В. Годухин // Успехи биол. наук. – 2000. – Т. 121, № 2. – С. 211-223.
2. Ахапкина В.И. Сравнительная характеристика ноотропной активности препарата Фенотропил / В.И. Ахапкина, Т.А. Воронина: материалы XI Российского Национального Конгресса [«Человек и лекарство»]. – М., 2004. – С. 70.
3. Опыт применения фенотропила в комплексном лечении различных форм эпилепсии / Г.Н. Бельская, И.В. Пономарева, И.Г. Лукашевич [и др.] // Ж. неврол. и психиатрии. – 2007. – №8. – С. 40-43.
4. Григорова И.А. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы у больных с эпилептическими тонико-клоническими судорогами / И.А. Григорова, А.К. Измаил Абу-Дайя // Укр. вісн. психоневрол. – 2003. – Т. 11, №4. – С. 13-15.
5. Дзяк Л.А. Эпилепсия / Л.А. Дзяк, Л.Р. Зеньков, А.Г. Кириченко – К.: Книга плюс, 2001. – С. 111.
6. Дубенко А.Е. Концепция патогенетической терапии эпилепсии восстанавливающими энергетический обмен препаратами / А.Е. Дубенко, Т.А. Литовченко // Ж. неврол. и психиатрии. – 2002. – № 7. – С. 25-31.
7. Литовченко Т.А. Применение препаратов нейрометаболического действия в комплексном лечении при эпилепсии / Т.А. Литовченко // Арх. психиатрии. – 2001. – № 3 (26). – С. 52-54.
8. Мартиросян М.А. Качественные и количественные изменения спектра фосфолипидов головного мозга крыс при коразоловых судорогах / М.А. Мартиросян, Л.М. Овсепян, Л.В. Саркисян // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1991. – Т. III, №1. – С. 7-9.
9. Ярош А.К. Ноотропная активность комбинации аминалона и мелатонина при курсовом применении / А.К. Ярош, В.И. Мамчур, С.П. Халимончик: материалы Съезда фундаментальных проблем фармакологии. – М., 2003. – С. 306.
10. Predictors of seizure outcome in newly diagnosed partial epilepsy: memory performance as prognostic factor / M. Aikia, R. Kalviainen, E. Mervaala [et al.] // Epilepsy Res. – 1999. – Vol. 37. – P. 159-167.
11. The accumulation of free arachidonic acid, diacylglycerols, prostaglandins, and lipoxygenase reaction products in the brain during experimental epilepsy / N.G. Bazan, D.L. Birkle, W. Tang [et al.] // Adv. Neurology. – 1986. – Vol. 44. – P. 879-902.
12. Löscher W. New horizons in the development of antiepileptic drugs / W. Löscher, D. Schmidt // Epilepsy Res. – 2002. – Vol. 50, № 1-2. – P. 3-16.
13. Mula M. Antiepileptic drug – induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors / M. Mula, M.R. Trimble // CNS Drugs. – 2009. – Vol. 23 (2). – P. 121-37.
14. Naseer M.I. Maternal epileptic seizure induced by Pentylentetrazol: Apoptotic neurodegeneration and decreased GABAB1 receptor expression in prenatal rat brain / M.I. Naseer, L. Shupeng,

- M.O. Kim // Mol. Brain. –2009. –№ 2 (1). – P. 20.
15. Park S.P. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients / S.P. Park, Y.H. Hwang, H.W. Lee [et al.] // Epilepsy Behav. – 2008. – Vol. 12. – P. 102.
16. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin / Par-netti Tomassoni D. [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2007. – Vol. 257. –P. 264-269.
17. Stewart C. LTP-like synaptic efficacy changes following electroconvulsive stimulation / C. Stewart, K. Jeffery, I. Reid // Neuroreport. – 2009. – Vol. 5, № 9. – P. 1041-1044.

### ОБҐРУНТУВАННЯ НЕЙРОМЕТАБОЛІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЕПІЛЕПСІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*A.V. Ivanov, V.I. Opryshko*

**Резюме.** Однією з поширених патологій мозку є епілепсія – захворювання, що призводить до порушення когнітивних функцій. Розглянуто питання застосування ноотропів при впливі антиконвульсантів на тлі підвищеної судомної готовності мозку, а також їх вплив на судомну активність головного мозку при комбінованому застосуванні з протисудомними засобами.

**Ключові слова:** антиконвульсанти, пам'ять, когнітивні порушення.

### SUBSTANTIATION OF NEUROMETABOLIC CORRECTION OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN EPILEPSY (A REVIEW OF THE LITERATURE)

*A.V. Ivanov, V.I. Opryshko*

**Abstract.** One of the prevalent pathologies of the brain is epilepsy – a disease bringing about a disorder of the cognitive function. The authors have dealt with the problems of using nootropics following the effect of anticonvulsants with underlying enhanced convulsive readiness of the brain as well as their effect on the convulsive activity of the brain in case of a combined application with anticonvulsant agents.

**Key words:** anticonvulsants, memory, cognitive impairments.

State Medical Academy (Dnepropetrovsk)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 156-159

Надійшла до редакції 02.03.2012 року