

ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА ТЕЧЕНИЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

В. Е. Новиков, Н. Н. Маслова¹

В работе представлены результаты комплексного лечения с включением антиоксиданта мексидола больных с посттравматической эпилепсией. Использованы клинико-неврологические, инструментальные и иммунологические методы обследования пациентов до и после 10-дневного курса лечения. Эффективность терапии оценивали по динамике неврологического статуса пациентов и ЭЭГ-показателей, данным иммунологического исследования, которое включало определение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-1 β и противовоспалительного ИЛ-4 в сыворотке крови. На основании сравнения результатов лечения пациентов только традиционными противоэпилептическими препаратами с показателями больных, получавших наряду с традиционной терапией мексидол, возможно рекомендовать мексидол в комплексном лечении больных посттравматической эпилепсией с целью иммунокоррекции и для усиления действия противоэпилептических препаратов.

Ключевые слова: посттравматическая эпилепсия, патогенетическая терапия, антиоксиданты, мексидол, цитокины

ВВЕДЕНИЕ

Посттравматическая эпилепсия (ПТЭ), как результат перенесенной черепно-мозговой травмы, проявляется эпилептическими пароксизмами (ЭП) и развитием патологических биохимических реакций [6]. Наибольшее значение среди них имеет нарушение окислительных процессов, в том числе активация перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Роль ПОЛ в остром периоде черепно-мозговой травмы и при развитии клинических вариантов травматической болезни головного мозга, особенно в случае ПТЭ, заключается в первичном запуске ответной стресс-реакции нейронов и организма в целом, вторичной деструкции клеток и клеточных структур [4]. Последняя обуславливает выход в циркуляторное русло большого количества свободных радикалов, пероксидов, простагландинов, цитокинов и др. Продукты белкового распада выступают в роли антигенов, инициируя процесс аутоиммунного повреждения мозга и утяжеляя течение ПТЭ [1, 3]. Часто система антиоксидантной защиты организма не в состоянии защитить мозг. Важность роли активации ПОЛ оправдывает проведение антиоксидантной терапии при ПТЭ.

С целью изучения влияния антиоксидантов на течение ПТЭ был выбран мексидол. Он проявляет антиоксидантные и антирадикальные свойства, обладает широким спектром воздействия на различные механизмы регуляции метаболической активности клеток, работу реципрокных комплексов, ионных каналов, функцию синапсов [5].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наблюдали больных с диагнозом ПТЭ в возрасте $32,6 \pm 3,9$ лет. Лица мужского пола составили основную массу больных (81,5 %). Эпилепсия развилась в период от суток до 18 лет после черепно-мозговой травмы (в среднем $2,7 \pm 1,3$ лет), длительность заболевания — от двух месяцев до 18 лет ($6,9 \pm 2,7$ лет). Тип припадков на момент обследования больных: с парциальными приступами 17,2 %, первично генерализованными 36,6 %, вторично генерализованными 20,7 %, полиморфными 23,5 %, малыми 0,9 %, психомоторными 1,1 %.

Все пациенты, проходившие курсы стационарного обследования, были разделены на три группы. Первая (контроль — 15 человек) включала доноров без травмы мозга в анамнезе. Пациенты второй группы (группа сравнения — 16 человек) получали стандартную противосудорожную терапию, при необходимости им назначали ноотропы, вазоактивные препараты, анксиолитики (феназепам до 5 мг в сутки). Больным третьей группы (опытная группа 15 человек) помимо стандартной терапии назначали мексидол.

Мексидол вводили внутривенно капельно (60 капель в минуту) или струйно медленно в течение 5–7 мин в суточной дозе 0,1 г. Длительность курса составляла 10–15 дней. В качестве растворителя использовали 0,9 % раствор натрия хлорида.

Проводили клинико-неврологическое и электроэнцефалографическое обследование больных. ЭЭГ-исследование проводили согласно рекомендациям Противоэпилептической лиги (ИЛАЕ). Динамическое ЭЭГ-исследование использовали для оценки адекватности медикаментозной терапии и исключения электроэнцефалографической процессуальности приступов.

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. В. Е. Новиков), кафедра неврологии и нейрохирургии (зав. — доц. И. И. Клименко) Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28.

Для унификации оценки полученных результатов и идентификации их использовали классификацию типов ЭЭГ (на базе The Cleveland Clinic Soundation) в нашей модификации.

Нормальный тип ЭЭГ характеризовался α -ритмом с частотой 8 – 14 Гц, амплитудой до 120 мкВ, доминирующим в затылочных отведениях; β -активностью от 15 до 40 Гц, амплитудой до 15 мкВ в передних отведениях, при наличии медленных волн θ - и δ -диапазона до 40 мкВ в небольшом количестве, при том, что θ - и δ -индексы не превышали 15%.

Пограничный тип ЭЭГ характеризовался явлениями доминирования β -активности (десинхронизацией) или экзальтацией α -ритма (гиперсинхронизацией). Регистрировались острые волны до 120 – 130 мкВ, явления нерегулярности основного ритма (α), нарушения правильного регионарного распределения, ослабление реакции активации и другие неспецифические изменения в их совокупности.

Патологический тип ЭЭГ описывался при наличии эпилептиформных графоэлементов: острых волн амплитудой более 140 мкВ и их вспышек, комплексов острая-медленная волна, спайков и полиспайков большой амплитуды, гипсаритмии, фотопароксизмального ответа, а также регионарных изменений ЭЭГ и явлений межполушарной асимметрии.

Определение уровня цитокинов проводили в сыворотке крови больных с помощью наборов реагентов ProCon IL-1 β и ProCon IL-4 (Санкт-Петербург, ТОО “Протеиновый контур”). Для постановки тестов использовали твердофазный иммуноферментный метод с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Этапы анализа соответствовали инструкциям изготовителя тест-систем. Учет результатов проводили с использованием автоматического фотометра (MRX “Dynatech”) при длине волны 450 нм.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statgrafics Plus (для Windows 3.1.). Сравнение в исследуемых группах — с помощью непараметрических методов с использованием критериев Уилкоксона (сравнение медиан) и Колмогорова-Смирнова (сравне-

ние кумулятивных функций распределения). Различия при сравнении считались достоверными с вероятностью более 95 % при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-неврологическая оценка статуса больных ПТЭ после проведенного курса терапии мексидолом выявила снижение мозжечково-вестибулярных проявлений и выраженности пирамидной симптоматики.

На фоне терапии мексидолом у 15 больных (7 с первично генерализованными (ПГ) ЭП частотой 2 – 3 раза в неделю и 8 с вторично генерализованными (ВГ) ЭП частотой более 3 в неделю) в течение трех последующих месяцев частота припадков снизилась в сравнении с их количеством за три предшествовавших курсу месяца с 352 до 217. В группе сравнения (8 пациентов с ПГ и 6 с ВГ ЭП частотой 2 – 3 раза в неделю) на фоне стандартной терапии подобранными антиконвульсантами частота припадков за равный промежуток времени снизилась с 331 до 298. Таким образом, подтверждено противосудорожное действие мексидола на примере больных с генерализованными ЭП при ПТЭ ($\chi^2 = 10,41$, $p < 0,001$). Кроме этого, 9 (60 %) пациентов (5 из них с ПГ ЭП) из опытной группы против 5 (33,3 %) из группы сравнения отмечали уменьшение тяжести пароксизмов. У 15 больных, принимавших мексидол на фоне карбамазепина, положительная нейрофизиологическая динамика выявлена у 7 пациентов (46,7 %), у 5 из 8 — пограничный тип ЭЭГ преобразовался в нормальный, у 2 из 7 — патологический — в пограничный. За равный промежуток времени у 15 пациентов с пограничным типом ЭЭГ, получавших адекватные дозировки карбамазепина, нормализация типа отмечена лишь у 2 ($\chi^2 = 3,97$, $p < 0,05$).

Положительный эффект мексидола при ПТЭ можно объяснить усилением противосудорожной активности применяемых антиэпилептических препаратов на фоне улучшения энергетического обмена нейронов [2]. Последнее достигается активированием энергосинтезирующих функций митохондрий. Препарат улучшает и стабилизирует мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, корректирует расстройства в регуляторной и микроциркуляторной сис-

Содержание сывороточных цитокинов в крови пациентов в зависимости от проводимой терапии

Группа наблюдения	ИЛ-1 β			ИЛ-4		
	Первые 48 ч $n = 31$	На 10-е сутки от начала терапии		Первые 48 ч $n = 29$	На 10-е сутки от начала терапии	
		на фоне обычной терапии, $n = 16$	терапия с добавлением мексидола, $n = 15$		на фоне обычной терапии, $n = 16$	терапия с добавлением мексидола, $n = 15$
ПТЭ $n = 31$	32,34** (15,27 – 47,39)	52,53** (44,31 – 56,72)	21,62* (20,30 – 22,91)	22,71** (10,97 – 72,78)	456,98*** (447,31 – 556,93)	176,72* (33,89 – 475,64)
Контроль (доноры) $n = 15$		4,01(1,03 – 7,33)		181,01(97,88 – 504,50)		

Примечание. Различия достоверно по сравнению с данными: * — до лечения ($p < 0,05$); ** — с контролем ($p < 0,05$).

темах, улучшает реологические свойства крови, повышает деятельность иммунной системы.

Роль иммунной системы в прогрессивности течения травматической болезни головного мозга и ПТЭ несомненна. Продукция цитокинов, являющихся регуляторами иммунного ответа, важна, так как соотношение про- и противовоспалительных цитокинов определяет направленность в течении патологического процесса. Поэтому мы сочли достаточным исследование ИЛ-4 β и ИЛ-4 у больных, получавших мексидол, до и после курса терапии.

Мексидол вызывал снижение содержания ИЛ-1 β до 20,3 – 22,91 пкг/мл ($p < 0,05$), в то время как традиционное лечение его не снижало: 44,31 – 56,72 пкг/мл ($p > 0,05$). Уровень ИЛ-4 под влиянием мексидола повышался до уровня здоровых: 33,89 – 475,64 пкг/мл ($p < 0,05$), а лечение традиционным комплексом антиконвульсантов с церебротрофиками повышало его содержание выше, чем в контрольной группе (здоровых) до 447,31 – 556,93 пкг/мл ($p < 0,05$). Изменения содержания сывороточных цитокинов под действием проводимой терапии представлены в таблице.

Влияние фармакотерапии с включением мексидола на содержание изучаемых цитокинов свидетельствует о его способности активизировать заключительный этап неспецифического воспалительного процесса, снижая уровень про- и повышая — цитокина, тормозящего воспаление. Однако его действие не вызывает нежелательного напряжения иммунокомпетентных реакций у больных с прогрессирующим течением патологического процесса, что не может не считаться преимуществом проводимой терапии. Кроме того, препарат хорошо переносился больными, ни у одного из них не отмечено нежелательных побочных реакций в са-

мочувствии, общем состоянии и неврологическом статусе.

Таким образом, мексидол урежает и облегчает течение ЭП у больных ПТЭ, нормализует картину ЭЭГ, позитивно влияет на иммунологическую реактивность. На этом основании можно считать целесообразным его применение в комплексной фармакотерапии больных ПТЭ в состоянии клинической суб- и декомпенсации, при “срыве” медикаментозной компенсации, регистрации серийных ЭП и у больных с тяжелым течением ПТЭ.

ВЫВОДЫ

1. Мексидол урежает и облегчает течение эпилептических пароксизмов и нормализует картину ЭЭГ у больных посттравматической эпилепсией.
2. Мексидол снижает уровень провоспалительного и повышает содержание противовоспалительного цитокинов в плазме крови больных посттравматической эпилепсией.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Г. Акмаев, *Ж. неврол. и псих.*, № 3, 54 – 56 (1998).
2. О. Л. Бадалян, Г. Н. Авакян, Т. А. Воронина, Л. Н. Неробкова, *2 Восточно-европейская конф. “Эпилепсия и клиническая нейрофизиология”*, Гурзуф (2000), сс. 189 – 190.
3. В. В. Белопасов, Н. А. Хрусталева, С. А. Гроппа С. А. и др., *Вопр. нейрохир.*, № 3, 74 – 77 (1994).
4. Т. А. Воронина, *Психофармакол. Биол. Наркол.*, Т. 1, № 1, 2 – 12 (2001).
5. Н. Н. Маслова, *Акт. проблемы эксп. и клин. фармакол. Мат. Всероссийской научн. конф.*, СПб. (1999), с. 134.
6. В. Е. Новиков, Н. Н. Маслова, Е. Н. Казакова, *Политравма*, Смоленск (1998), сс. 57 – 60.

Поступила 23.01.03

THE EFFECT OF MEXIDOL ON THE COURSE OF POSTTRAUMATIC EPILEPSY TREATMENT

V. E. Novikov and N. N. Maslova

Smolensk State Medical Academy, ul. Krupskoi 28, 214019 Russia

The results of a complex 10-day therapy of patients with posttraumatic epilepsy, involving the antioxidant mexidol, are presented. The efficacy of the therapy was assessed based on the data of clinico-neurological, instrumental, and immunological examinations before and after the treatment and evaluated in terms of the dynamics of the neurological state of the patients, EEG features, and immunological data (including the content of proinflammatory IL-1 β cytokine and antiinflammatory IL-4 cytokine in the blood serum). Based on a comparison of the results obtained in patients receiving traditional antiepileptic drugs with and without mexidol, it is possible to recommend the complex treatment involving mexidol for the therapy of patients suffering of the posttraumatic epilepsy. Mexidol provides for an additional immunocorrection and enhances the effect of antiepileptic drugs.