

MEDICINE AND PHARMACY

Покращення стану хворих з посттравматичною епілепсією та нормалізація біоелектричної активності мозку після введення вальпроєвої кислоти з вортиоксетином

Остапенко Ігор Олегович¹

¹ доктор філософії, доцент кафедри загальної та клінічної
патологічної фізіології імені проф. В.В. Підвисоцького;
Одеський національний медичний університет; Україна

Анотація. Клінічним спостереженням передували дослідження на моделі кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності, в яких після з'ясування провідних обтяжуючих аспектів хронічного епілептогенезу у вигляді поведінкових порушень депресивного характеру були отримані фактичні дані стосовно покращення виявлених порушень за допомогою оригінальної схеми лікування із сумісним застосуванням вальпроєвої кислоти і вортиоксетину. Для перевірки сформульованої гіпотези протягом проведення експериментальних досліджень нами були обрані хворі з посттравматичною епілепсією. Мета роботи – визначення ефективності лікування хворих на посттравматичну епілепсію після сумісного введення вальпроєвої кислоти та вортиоксетину через дослідження біоелектричної активності мозку пацієнтів. Доведено, що сумісне введення вальпроєвої кислоти та вортиоксетину благотивно впливає на основні патогенетичні ланки розвитку посттравматичної епілепсії. Альтеруюча дія запропонованих ліків на тлі антиепілептичних препаратів призводить до вірогідного зниження жалоб та суб'єктивних переживань, а також показників неврологічного дефіциту та психоемоційних наслідків, які є коморбідними станами. Ефективність введення вальпроєвої кислоти та вортиоксетину доведено нормалізацією біоелектричної активності мозку хворих на посттравматичну епілепсію та редукуванням частоти судомних білатеральних тоніко-клонічних і фокальних нападів в обстеженого контингенту хворих у процесі комплексного застосування вальпроєвої кислоти та вортиоксетину. Автор впевнений, що сумісне введення вортиоксетину з вальпроєвою кислотою в обстежених пацієнтів вважатиметься патогенетично обґрунтованим, оскільки виходить із доведених клінічних симптомів, притаманних для хронічної епілепсії, та спрямовано на усунення відповідних ланцюгів патофізіологічних реакцій.

Ключові слова: посттравматична епілепсія, біоелектрична активність мозку, судомні напади, вальпроєва кислота, вортиоксетин, патогенетичне лікування.

Низці клінічних спостережень передували експериментальні дослідження на моделі кіндлінг-спричиненої хронічної судомної активності, в яких після з'ясування провідних обтяжуючих

MEDICINE AND PHARMACY

аспектів хронічного епілептогенезу у вигляді поведінкових порушень депресивного характеру [1-4] нами були отримані багатообіцяючі фактичні дані стосовно покращення виявлених порушень за допомогою оригінальної схеми лікування із сумісним застосуванням вальпроєвої кислотою і вортіоксетину [5-7].

Для перевірки сформульованої гіпотези протягом проведення експериментальних досліджень нами були обрані хворі з посттравматичною епілепсією (ПТЕ), якій повністю релевантна модель фармакологічного кіндлінгу [8-14]. Після ретельного клінічного огляду і лабораторного та нейровізуалізаційного обстеження хворих на ПТЕ ми вважали вірним оцінити ефективність застосованого курсу лікування, до складу якого входили вальпроєва кислота та сполука з антидепресивними властивостями вортіоксетин.

Мета роботи – визначення ефективності лікування хворих на посттравматичну епілепсію і після сумісного введення вальпроєвої кислоти та вортіоксетину через дослідження біоелектричної активності мозку пацієнтів.

Матеріал і методи дослідження.

В неврологічних відділеннях бази кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету – Центру реконструктивної та відновної медицини та Одеської Обласної клінічної лікарні – було обстежено 44 хворих, у яких діагностовано ПТЕ.

Всіх хворих було розділено на 2 групи – основну групу становили 32 хворих. До контрольної групи залучили 12 осіб. Середній вік склав $32,3 \pm 6,1$ років. Середній термін формування ПТЕ сягав $10,3 \pm 4,2$ років, а частота нападів – $2,4 \pm 0,9$ рази у місяць. Фокальні напади переважали (61,4%).

Для уточнення діагнозу ПТЕ користувалися певними критеріями [15].

Критерії включення до дослідження: симптоматична епілепсія (не менше двох нападів, обумовлених ЧМТ за анамнезом), відсутність епілептичних нападів до ЧМТ, вік – до 50 років.

Комп'ютерна томографія головного мозку виконувалася на вітчизняному рентгенівському томографі «СРТ – 1010» (Київ, 1994). Томографічне дослідження хворих проводилось на апараті МР-томографі «Hitachi AIRIS II» («Hitachi Medical systems America, Inc», США) напругою 1,5 Т в режимі T1W, T2W, FFE, FLAIR.

В дослідженні крім стандартної довготривалої протисудомної монотерапії антиепілептичними препаратами першої лінії, які

MEDICINE AND PHARMACY

е нормотиміками, в основній групі призначали етилметілгідроксіперідину сукцинат в/в крапельно 300 мг 1-2 рази на добу, 10 днів, після чого – 200 мг в/м одноразово, 10 днів, а потім 125 мг 2-3 рази протягом 4-6 тижнів; одночасно з в/м прийомом призначали вортіоксетин по 10 мг 1 р/добу протягом всього дослідження та далі протягом не менш 6 місяців. Контрольна група приймала довготривалу протисудомну монотерапію антиепілептичними препаратами першої лінії.

Клінічні обстеження проводилися сумісно і під наглядом доктора медичних наук, професора Стоянова О.М.

Отримані результати та їх обговорення.

В процесі лікування ознаки патологічної біоелектричної активності на електроенцефалограмі у міжіктальний період були відсутні у 14 (31,8%) випадків при їх наявності до початку дослідження. В основній групі – 12 (37,5%), у контролі – 2 (14,3%). В сумі з особами у яких змін на ЕЕГ не було виявлено ні на початку дослідження, ні у процесі лікування їх кількість склала – 22 (50,0%) пацієнта. По групах цей розподіл був наступним: основна – 18 (56,2%), контроль – 4 (28,6%).

Таким чином монотерапія базовим з вальпроевою кислотою до дизайну дослідження вірогідно впливає на біоелектрогенез мозку. Відбувалося покращення його стану в бік нормалізації у 10 (22,7%) обстежених. Причому в основній групі цей показник склав – 28,1%, ($p < 0,05$) проти контролю – 7,1% ($p > 0,05$). Тобто, в основній групі в 4 рази вище ($p < 0,05$) ніж в контролі.

Порушення біоелектрогенезу мозку проявлялися незначною асиметрією індексу α -ритму, дифузним порушенням зональності, рідкісним підвищенням патологічних ритмів, депресією амплітуди α -ритму до 15-20 мкВ при збереженні нормального індексу або його підвищення до 100 мкВ, спотворення α -ритму дифузійної високочастотної низькоамплітудної (до 3-5 мкВ) активності при нормальній реактивній ЕЕГ. Відбувалася часткова редукція α -ритму та зниження його індексу до 40-50% з заміщенням його поліморфною повільною активністю або плоскою ЕЕГ, наявність дизритмії помірної амплітуди.

Наприкінці обстеження виявлено поліпшення стану біоелектрогенезу в ЦНС з нормалізацією патологічної активності, особливо у основній групі.

Розподіл типів нападів по групах пацієнтів з ПТЕ також пропорційно був відповідним у підгрупах (табл. 1).

Після терапії в основній групі, де було запропоновано лікування вальпроевою кислотою, а також альтеруюча терапія, напади були відсутні за періодом спостережень – 24 тижні у 26

MEDICINE AND PHARMACY

пацієнтів що склало 59,1% обстеженого контингенту пацієнтів. В основній групі цей показник склав: 21 пацієнт (65,6%), в контролі - 5 пацієнтів (35,7%).

Таблиця 1

Розподіл типів нападів по групах пацієнтів з ПТЕ

Типи пароксизмів	Групи	
	Основна (n=32)	Контроль (n=14)
Фокальні:	20 (62,5%)	8 (57,1%)
- без втрати усвідомлення	14	6
- з втратою усвідомлення	6	2
Білатеральні тоніко клонічні	10 (31,2%)	6 (42,6%)
- з фокальним початком	8 (80,0%)	3 (50,0%)

Відносний розподіл кількості пацієнтів, в яких спостерігалось припинення нападів за типами в основній так і контрольній групах, скоротився - фокальних на: 71,4% та 25,0% відповідно; білатеральних тоніко-клонічних на: 60,0% та 50,0% відповідно (рис. 1).

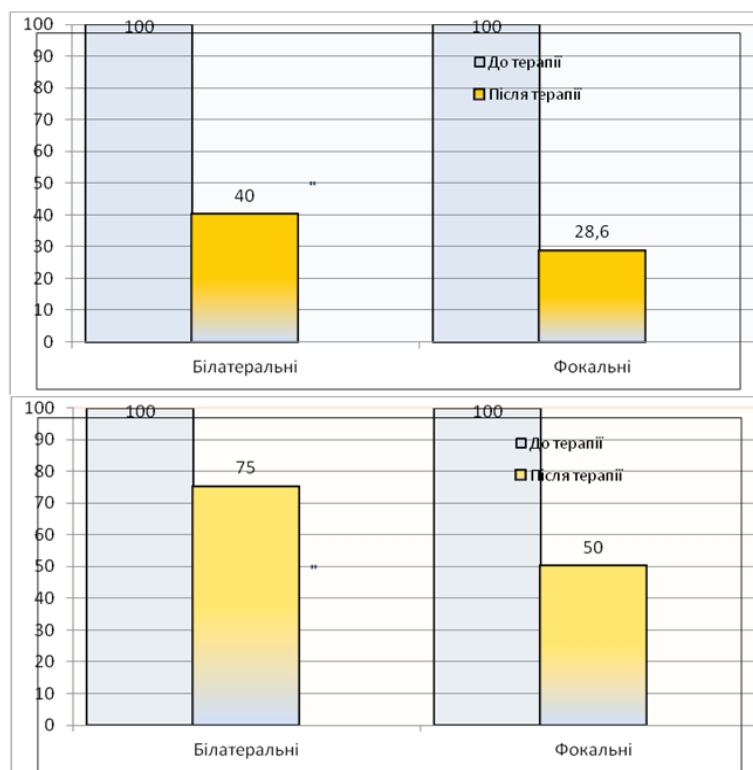


Рисунок 1

Відносний розподіл білатеральних і фокальних нападів при ПТЕ в основній (зверху) і контрольній (знизу) підгрупах до і в процесі терапії, які збереглися до кінця обстеження

MEDICINE AND PHARMACY

Таким чином, в основній групі отримано вірогідні зниження кількості пацієнтів без нападів, як білатеральних тоніко-клонічних так і фокальних.

У контрольній групі також зареєстровані вірогідні аналогічні закономірності, однак ці показники були менш вираженими.

Частота виникнення нападів після терапії в осіб у яких вони збереглися в процесі лікування, стала рідшою до 1 у 3 місяці (33,3%), або до 1 разу на місяць (66,7%). Середня кількість нападів у всіх обстежених пацієнтів склала $1,4 \pm 0,5$ в місяць проти $2,4 \pm 0,9$ в місяць до лікування. В основній групі – $1,19 \pm 0,20$; в контролі – $1,53 \pm 0,61$.

Таким чином, запропонований підхід в лікуванні шляхом сумісного введення вальпроєвої кислоти та вортіоксетину благотійно впливає на основні патогенетичні ланки розвитку ПТЕ. Альтеруюча дія запропонованих ліків на тлі антиепілептичних препаратів призводить до вірогідного зниження жалоб та суб'єктивних переживань, а також показників неврологічного дефіциту та психоемоційних нашарувань, які є коморбідними станами. В наших клінічних дослідженнях це було доведено нормалізацією біоелектричної активної мозку хворих на ПТЕ та редукуванням частоти судомних білатеральних тоніко-клонічних і фокальних нападів в обстеженого контингенту хворих у процесі комплексного застосування вальпроєвої кислоти та вортіоксетину.

При цьому можливим ефектом може бути зниження дозування антиепілептичних препаратів, їх побічної дії, запобігання поліпрагмазії, благотійними впливами на клінічний перебіг ПТЕ зі зниженням кількості та виразності нападів з нормалізацією біоелектрогенезу мозку.

Обов'язковим вважаємо патогенетичну обґрунтованість будь-якої схеми фармакологічної корекції хронічного судомного синдрому [16-27]. При цьому сумісне введення вальпроєвої кислоти та вортіоксетину вважатиметься патогенетично обґрунтованим, оскільки виходить із доведених клінічних симптомів, притаманних для хронічної форми епілепсії, та спрямовано на усунення відповідних ланцюгів патофізіологічних реакцій.

Отримані теперішнім часом дані вважаємо недостатніми для доведення остаточної ефективності оригінальної схеми фармакокорекції судомних проявів сумісним введенням вальпроєвої кислоти та вортіоксетину, через що в наступних клінічних обстеженнях плануємо з'ясувати ефективність тестованих сполук в інших клінічних тестах, які релевантно

MEDICINE AND PHARMACY

відображають клінічний стан хворих на посттравматичну епілепсію.

Висновки.

Сумісне введення вальпроєвої кислоти та вортіоксетину сприятливо впливає на основні патогенетичні ланки розвитку ПТЕ.

Альтеруюча дія запропонованих ліків на тлі антиепілептичних препаратів призводить до вірогідного зниження жалоб та суб'єктивних переживань, а також показників неврологічного дефіциту та психоемоційних нашарувань, які є коморбідними станами.

Ефективність введення вальпроєвої кислоти та вортіоксетину доведено нормалізацією біоелектричної активної мозку хворих на ПТЕ та редукуванням частоти судомних білатеральних тоніко-клонічних і фокальних нападів в обстеженого контингенту хворих у процесі комплексного застосування вальпроєвої кислоти та вортіоксетину

Сумісне введення вортіоксетину з вальпроєвою кислотою в обстежених пацієнтів вважатиметься патогенетично обґрунтованим, оскільки виходить із доведених клінічних симптомів, притаманних для хронічної епілепсії, та спрямовано на усунення відповідних ланцюгів патофізіологічних реакцій.

References:

- [1] Ostapenko IO. The perspectives of pharmacological correction of depressive disorders and cognitive deficit as post-traumatic epilepsy leading syndromes. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022; 12(2): 360-369.
- [2] Ostapenko I.O. Dynamic changes of striatal neurotransmitter systems activity cause changes in behavioral non-convulsive disorders of depressive nature in the course of chronic seizure activity formation in kindling model of epileptogenesis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13 (4): 386-403.
- [3] Vastyanov RS, Stoyanov OM, Platonova OM, Yermuraki PP, Ostapenko IO, Tatarko SV, Bibikova VM. Pathogenetic mechanisms of convulsive depressive syndrome in conditions of kindling model of epileptogenesis. *World of Medicine and Biology*. 2021; 1(75): 181-186.
- [4] Vastyanov RS, Kirchev VV, Muratova TM, Kashchenko OA, Vastyanova OV, Tatarko SV, Zayats LM. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes. *World of Medicine and Biology*. 2021; 2(76): 183-188.
- [5] Остапенко ІО. Вплив брінтелліксу на вираженість процесів пам'яті та навчання за умов хронічного судомного синдрому. *Вісник морської медицини*. 2022; 2(95): 38-51.
- [6] Остапенко ІО. Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі. Дис. ... доктора філософії. Одеса. 2023: 221

MEDICINE AND PHARMACY

- [7] Ostapenko IO. Impact of vortioxetine with antiepileptic drugs combined administration on non-convulsive behaviour in kindled rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13 (3): 432-441
- [8] Вастьянов РС, Стоянов АН, Бакуменко ИК. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169.
- [9] Вастьянов РС, Стоянов АН, Демидов ВМ, Быльський ДВ, Антоненко СА, Нескоромная НВ. и др. Повреждения травматического и гипоксического генеза: общность патогенетических механизмов. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6 (9) :285-304
- [10] Коршняк В.О., Стоянов О.М., Вастьянов Р.С., Беседа А.Я., Андреева Т.О., Беседа Я.В. Вегетативні дисфункції внаслідок нейротравми та сучасні можливості їх корекції. *Вісник морської медицини*. 2022; 2(95): 91-98
- [11] Kaptalan AO, Stoyanov AN, Ostapenko IO, Kirchev VV, Yermuraki PP. Peculiarities of formation and clinical course of symptomatic epilepsy as a result of cranial injury. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(1): 140-152.
- [12] Kaptalan AO, Andreeva TO, Stoyanov OM, Ostapenko IO, Oliinyk SM. Comorbid disorders in posttraumatic and postsuccess epilepsy. Possibilities of therapy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(3): 113-120.
- [13] Stoyanov OM, Muratova TM, Kolesnyk OO, Oliinyk SM. Neurovegetative disorders in the post-traumatic epilepsy clinic. *Ukrainian Journal of Psychoneurology*. 2017; 25(1): 108
- [14] Stoyanov OM, Vastyanov RS, Myronov OO, Kalashnikov VI, Babienko VV, Hruzevskiy OA, Turchin MI. Vegetative system pathogenetic role in chronic brain ischemia, cerebral hemodynamics disorders and autonomous dysregulation. *World of Medicine and Biology*. 2022; 2(80): 162-168.
- [15] Зайцев ОС, Гриненко ОА, Шагинян ГГ. Ранние судорожные приступы и посттравматическая эпилепсия. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2010; 4(21): 20-24.
- [16] Вастьянов РС. Патолофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження). Дис. ... д-ра мед. наук. Одеса. 2013: 329.
- [17] Вастьянов РС. Вивчення патофізіологічних механізмів хронічної епілептичної активності як можливий шлях розробки патогенетично обґрунтованої комплексної терапії судомного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2008; 8; 4(24): 191-197.
- [18] Вастьянов РС, Олейник АА, Шандра АА. Взаємозв'язок епілепсії та запалення. *Інтегративна антропологія*. 2006; 1(7): 34-41
- [19] Вастьянов РС, Олейник АА. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста. *Успехи физиологических наук*. 2007; 38(1): 39-54
- [20] Волохова ГА, Стоянов АН, Вастьянов РС. Антиоксидантные эффекты солкосерила при экспериментальной черепно-мозговой травме. *Межд. неврол. журн*. 2008: 56-68.
- [21] Олейник АА., Вастьянов РС. Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста. *Успехи физиологических наук*. 2008; 39(2): 47-57
- [22] Шандра АА, Годлевский ЛС, Вастьянов РС, Паненко АВ. Влияние

MEDICINE AND PHARMACY

- внутричерепного введения соматостатина и нейротензина на двигательные корреляты судорожной активности. Физиологический журнал. 1993; 39(5-6): 94-100
- [23] Godlevsky LS, Shandra AA, Mikhaleva II, Vastyanov RS, Mazarati AM. Seizure-protecting effects of kyotorphin and related peptides in animal model of epilepsy. Brain Res. Bull. 1995; 11: 55-57.
- [24] Shandra AA, Godlevsky LS, Mazarati AM, Vovchuk SV, Servetsky KL, Vastyanov RS. Role of peptide factors in formation of epileptiform manifestations during picrotoxin-induced kindling in rats. Neurophysiology. 1993; 25(2): 99-102.
- [25] Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS, Mazarati AM. Anticonvulsive effects of neurotrophin under conditions of electrical and chemical kindling convulsive syndrome. Pathophysiology. 1995; 2(2): 167-171
- [26] Shandra AA, Godlevskii LS, Vastyanov RS, Brusentsov AI, Mikhaleva II, Prudchenko IA, Zaporozhan VN. Effect of intranigral dosage with delta sleep-inducing peptide and its analogs on movement and convulsive activity in rats. Neurosci. Behav. Physiol. 1996; 26(6): 567-571
- [27] Shandra AA, Godlevskii LS, Brusentsov AI, Petrashevich VP, Vastyanov RS, Nikel B, Mikhaleva II. Delta-sleep-inducing peptide and its analogs and the serotonergic system in the development of anticonvulsive influences. Neurosci. Behav. Physiol. 1998; 28(5): 521-526.