

MEDICINE AND PHARMACY

Покращення короткострокової та довгострокової пам'яті у хворих з посттравматичною епілепсією в разі комплексної патогенетичної терапії введенням вальпроєвої кислоти і вортиоксетину

Остапенко Ігор Олегович¹

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

Анотація. Черепно-мозкова травма є одним із провідних пошкоджень мозку, протягом післятравматичного періоду якого формується виражений когнітивний дефіцит. Ми виходили із загально-фундаментального положення стосовно патогенетичної обґрунтованості будь-якого засобу комплексної фармакокорекції. Даним клінічним спостереженням передували експериментальні дослідження, в яких амнестичні реакції у щурів в динаміці кіндлінга були відновлені при введенні вальпроєвої кислоти і вортиоксетину. Мета роботи – визначення стану короткострокової та довгострокової пам'яті у хворих з посттравматичною епілепсією після сумісного введення вальпроєвої кислоти та вортиоксетину. Відзначено, що більшість пацієнтів з посттравматичною епілепсією скаржилися на зниження пам'яті, уваги, мислення. Доведено покращення стану короткострокової та довгострокової пам'яті, стійкості уваги у пацієнтів з посттравматичною епілепсією в процесі сумісного застосування вальпроєвої кислоти і вортиоксетину. З точки зору патогенетичної обґрунтованості корекції хронічного судомного синдрому сумісне введення вальпроєвої кислоти та вортиоксетину вважатиметься таким, що повністю відповідає даній концепції. Автор вважає отримані клінічні результати обнадійливими для доведення остаточної ефективності оригінальної схеми фармакокорекції судомних проявів та коморбідних патологічних станів в разі сумісного введення вальпроєвої кислоти та вортиоксетину хворим на різні форми епілепсії з порушенням мнестичних функцій.

Ключові слова: посттравматична епілепсія, короткострокова та довгострокова пам'ять, вальпроєва кислота, вортиоксетин, патогенетична терапія.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є одним із провідних пошкоджень мозку, в разі якого, додатково до ймовірного виникнення судомних корелятивів протягом післятравматичного періоду, формується виражений когнітивний дефіцит [1-3]. Особливо це пов'язане з тяжкою ЧМТ. Відомо, що інтелектуально-

MEDICINE AND PHARMACY

мнестичні функції пацієнтів страждають унаслідок посттравматичної епілепсії (ПТЕ), де окрім структурного пошкодження, ініційованого ЧМТ, приєднуються дисфункції ЦНС, які супроводжують та формують епілептогенез [4-7]. Шкода, але довготривале введення антиепілептичних препаратів не сприяє покращенню когнітивної сфери (через токсичність, тормозний характер впливу на ЦНС тощо) [8].

При проведенні цієї серії клінічних спостережень ми виходили із загально-фундаментального положення стосовно патогенетичної обґрунтованості будь-якого засобу комплексної фармакокорекції, зважаючи на ймовірний травматичний, запальний, гормональний, інтоксикаційний та ін. генез хронічного судомного синдрому [9-16]. Даним клінічним спостереженням передували експериментальні дослідження на моделі кіндлінг-індукованої хронічної судомної активності [17-19], в яких амнестичні реакції у щурів в динаміці кіндлінга були відновлені при застосуванні оригінальної схеми лікування введенням вальпроєвої кислоти і вортіоксетину [20-22].

Мета роботи – визначення стану короткострокової та довгострокової пам'яті у хворих з посттравматичною епілепсією після сумісного введення вальпроєвої кислоти та вортіоксетину.

Матеріал і методи дослідження.

Для перевірки початкової гіпотези в неврологічних відділеннях бази кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету – Центру реконструктивної та відновної медицини та Одеської Обласної клінічної лікарні нами було проведено клінічний огляд, лабораторне та нейровізуалізаційне обстеження 44 хворих з посттравматичною епілепсією, якій цілком релевантна модель фармакологічного кіндлінгу. Для уточнення діагнозу ПТЕ користувалися певними критеріями [23].

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%).

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

Стан короткочасної і довготривалої пам'яті вивчали за допомогою тесту на запам'ятовування 10 слів.

MEDICINE AND PHARMACY

В дослідженні крім стандартної довготривалої протисудомної монотерапії антиепілептичними препаратами першої лінії, які є нормотиміками, в основній групі призначали етілметілгідроксіперідіну 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 Заслуженого винахідника України, професора О.М. Стоянова.

Отримані результати та їх обговорення.

За результатами клінічного обстеження, більшість пацієнтів з ПТЕ – 38 (86,4 %) – скаржилися на зниження пам'яті, уваги, мислення.

Виявлено посилення недостатності інтелектуальних операцій, серед яких провідне місце займало зниження рівня узагальнення. Відзначалися різні дисмнестичні розлади. Продуктивність довільного заучування вербального матеріалу була значно знижена в порівнянні з нормативними даними.

Зареєстровано вірогідне зниження обсягу довгострокового відтворення, що говорить про порушення довготривалої вербальної пам'яті. Крива заучування слів має «платоподібний тип», що особливо характерно для хворих із структурними ушкодженнями мозку при травматичному та ішемічному пошкодженні мозку.

Наші результати тестування стану короточасної і довготривалої пам'яті (за допомогою тесту на запам'ятовування 10 слів) виявили тенденцію збільшення відтворення кількості слів у всіх пред'явленнях слів через кожні 5 хв у всіх обстежених.

У осіб з легкою закритою ЧМТ середні значення цього тесту на всіх етапах пред'явлення слів були суттєво вищими, ніж в групах з більш важкою травмою, при цьому відзначалося порушення селективності, звуження обсягів безпосереднього і відстроченого відтворення.

Обсяг максимального відтворення слів у всіх групах був після третього пред'явлення вербального матеріалу, однак він був нижчим за норму на 2-3 слова ($p < 0,05$; рис. 1). Аналогічні показники були при відновленні слів в довготривалому періоді ($p < 0,05$).

MEDICINE AND PHARMACY

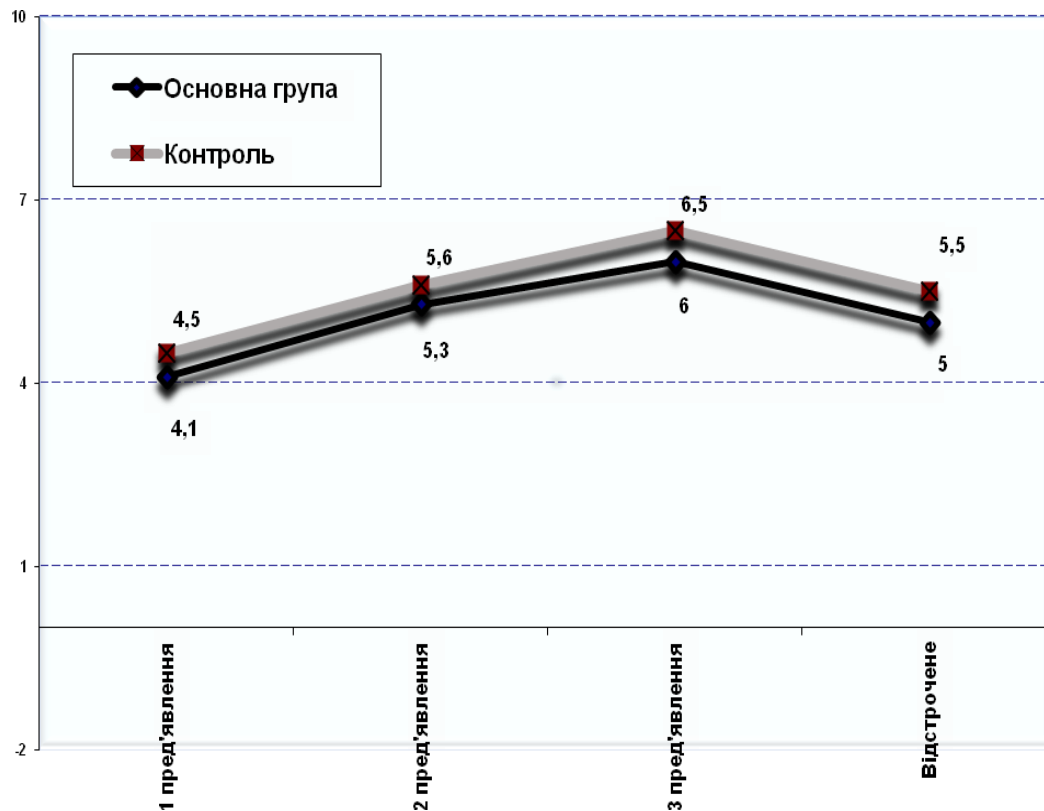


Рисунок 1

Динаміка кількості запам'ятовування 10 слів в трьох (короткострокова) і в відстрочених (довготривала пам'ять) пред'явленнях пацієнтам до лікування

Згідно з тестом на запам'ятовування 10 слів у основній групі в процесі терапії показано наростання кількості відповідей на представлені слова в усіх пред'явленнях. При цьому середні значення отриманих даних на всіх етапах пред'явлення слів були вірогідно вищими, ніж на початку дослідження (рис. 2).

При цьому їх максимум досягався в основних підгрупах в момент третього пред'явлення $7,9 \pm 1,3$ слів, що було суттєво вище ($p < 0,05$), ніж на початку дослідницької роботи, – $6,5 \pm 1,0$ слів. Аналогічно змінювалися показники довготривалої пам'яті – $5,0 \pm 1,9$ слів проти $6,8 \pm 1,0$ слів, які в середньому перевищували середні вихідні показники на 26,5 % ($p < 0,05$).

В контролі намічена недостовірна тенденція до поліпшення отриманих даних короткочасної пам'яті, при цьому, довготривала пам'ять на відстрочене пред'явлення 10 слів залишилася на колишньому рівні.

MEDICINE AND PHARMACY

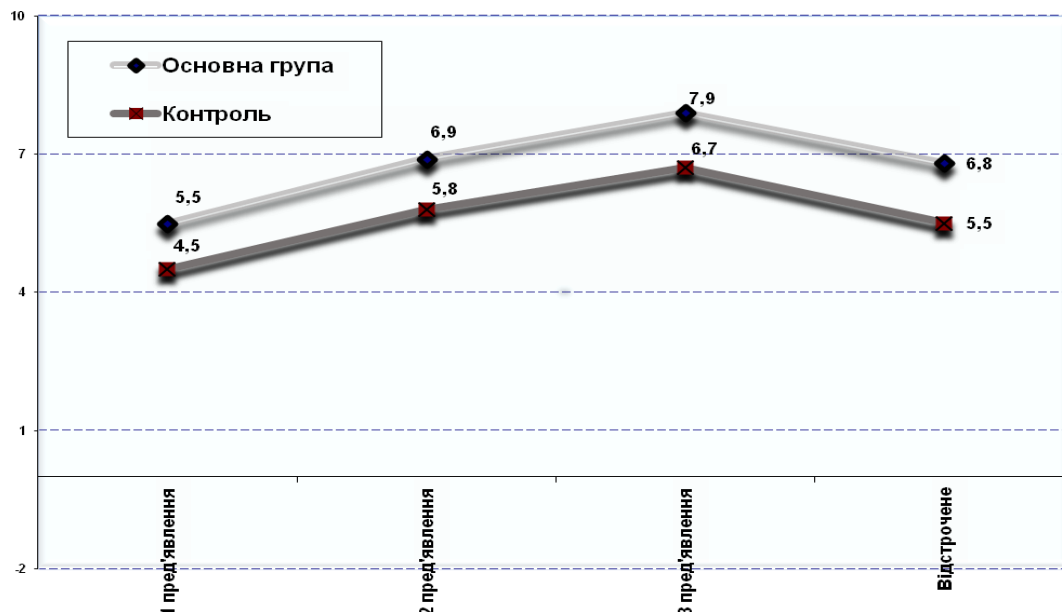


Рисунок 2

Динаміка кількості запам'ятовування 10 слів в трьох (короткострокова) і в відстрочених (довготривала пам'ять) пред'явленнях пацієнтів після лікування

Таким чином, отримані дані вказують на поліпшення стану короткострокової та довгострокової, стійкості уваги в процесі сумісного застосування ВПК і вортиоксетину в нормалізації когнітивних функцій у пацієнтів з ПТЕ. Вільше того, отримані дані висвітлюють покращення стану короткочасної і довготривалої пам'яті, стійкості уваги в основній підгрупі у процесі комплексного застосування ВПК і вортиоксетину та засобів з антиоксидантною властивістю, що позначається на відтворенні когнітивних функцій у обстежених пацієнтів.

Отже, запропонований підхід в лікуванні шляхом сумісного введення вальпроевої кислоти та вортиоксетину благотивно впливає на основні патогенетичні ланки розвитку ПТЕ. Відновлюючий ефект традиційного антидепресивного засобу вортиоксетину на тлі антиепілептичних препаратів призводить до відновлення короткострокової та довгострокової пам'яті, що в наших клінічних випадках ми розглядаємо в якості коморбідних станів депресивної спрямованості, що співпадає з даними інших експериментально-клінічних досліджень [8, 24-25].

З точки зору патогенетичної обґрунтованості фармакологічної корекції хронічного судомного синдрому сумісне введення вальпроевої кислоти та вортиоксетину вважатиметься таким, що повністю відповідає даній концепції,

MEDICINE AND PHARMACY

оскільки виходить із доведених клінічних симптомів, притаманних для хронічної форми епілепсії, та спрямовано на усунення відповідних ланцюгів патофізіологічних реакцій. Отримані клінічні результати вважаємо достатньо обнадійливими для доведення остаточної ефективності оригінальної схеми фармакокорекції судомних проявів та коморбідних патологічних станів в разі сумісного ведення вальпроєвої кислоти та вортіоксетину, зважаючи на що вважаємо їх експериментально-клінічним обґрунтуванням доцільності подальшого виявлення ефективності цієї схеми у хворих на різні форми епілепсії з порушенням мнестичних функцій.

Висновки.

Більшість пацієнтів з посттравматичною епілепсією – 38 (86,4 %) – скаржилися на зниження пам'яті, уваги, мислення.

Отримані дані вказують на поліпшення стану короткострокової та довгострокової пам'яті, стійкості уваги у пацієнтів з посттравматичною епілепсією в процесі сумісного застосування вальпроєвої кислоти і вортіоксетину. Відновлюючий ефект традиційного антидепресивного засобу вортіоксетину на тлі антиепілептичних препаратів призводить до відновлення короткострокової та довгострокової пам'яті.

З точки зору патогенетичної обґрунтованості фармакологічної корекції хронічного судомного синдрому сумісне введення вальпроєвої кислоти та вортіоксетину вважатиметься таким, що повністю відповідає даній концепції.

Отримані клінічні результати вважаємо достатньо обнадійливими для доведення остаточної ефективності оригінальної схеми фармакокорекції судомних проявів та коморбідних патологічних станів в разі сумісного ведення вальпроєвої кислоти та вортіоксетину, зважаючи на що вважаємо їх експериментально-клінічним обґрунтуванням доцільності подальшого виявлення ефективності цієї схеми у хворих на різні форми епілепсії з порушенням мнестичних функцій.

References:

- [1] Вастьянов РС, Стоянов АН, Бакуменко ИК. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169.
- [2] Вастьянов РС, Стоянов АН, Демидов ВМ, Бельский 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
- [3] 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

MEDICINE AND PHARMACY

- медицини. 2022; 2(95): 91-98
- [4] 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.
- [5] Kaptalan AO, Andreeva TO, Stoyanov OM, Ostapenko IO, Oliynyk SM. Comorbid disorders in posttraumatic and postsuccess epilepsy. Possibilities of therapy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(3): 113-120.
- [6] Stoyanov OM, Muratova TM, Kolesnyk OO, Oliynyk SM. Neurovegetative disorders in the post-traumatic epilepsy clinic. *Ukrainian Journal of Psychoneurology*. 2017; 25(1): 108
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Вастьянов РС. Патофізіологічні механізми епілептичної активності при хронічній епілепсії (експериментальне дослідження). Дис. ... д-ра мед. наук. Одеса. 2013: 329.
- [10] Вастьянов РС. Вивчення патофізіологічних механізмів хронічної епілептичної активності як можливий шлях розробки патогенетично обгрунтованої комплексної терапії судомного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2008; 8; 4(24): 191-197.
- [11] Вастьянов РС, Олейник АА, Шандра АА. Взаємозв'язок епілепсії та запалення. *Інтегративна антропологія*. 2006; 1(7): 34-41
- [12] Вастьянов РС, Олейник АА. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста. *Успехи физиологических наук*. 2007; 38(1): 39-54
- [13] Волохова ГА, Стоянов АН, Вастьянов РС. Антиоксидантные эффекты солкосерила при экспериментальной черепно-мозговой травме. *Межд. неврол. журн*. 2008: 56-68.
- [14] Капталан АО, Остапенко IO, Стоянов OM, Кірчев ВВ. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії у щурів. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2021; 163): 76-84
- [15] Олейник АА., Вастьянов РС. Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста. *Успехи физиологических наук*. 2008; 39(2): 47-57
- [16] 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.
- [17] 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.

MEDICINE AND PHARMACY

- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Остапенко ІО. Вплив брінтелліксу на вираженість процесів пам'яті та навчання за умов хронічного судомного синдрому. *Вісник морської медицини*. 2022; 2(95): 38-51.
- [21] Остапенко ІО. Патогенетичні механізми депресії при хронічному судомному синдромі. Дис. ... доктора філософії. Одеса. 2023: 221
- [22] 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
- [23] Зайцев ОС, Гриненко ОА, Шагинян ГГ. Ранние судорожные приступы и посттравматическая эпилепсия. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2010; 4(21): 20-24.
- [24] Borgmann M, Holtkamp M, Adli M, Behr J. Depression and epilepsy : Two clinical pictures with common causes? *Nervenarzt*. 2016; 87(7): 724-730.
- [25] Hommet C, Mondon K, Camus V. Epilepsy and dementia in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 25(4): 293-300.