

Применение церебролизина у пациентов с эпилепсией

А.С. Котов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости церебролизина у пациентов с эпилепсией.

Материалы и методы. Проведено обследование 66 пациентов с эпилепсией, получивших оценку менее 26 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, которое включало общеклинический и неврологический осмотры, рутинное электроэнцефалографическое исследование и/или электроэнцефалографический видеомониторинг ночного сна, магнитно-резонансную томографию головного мозга, оценку клинического и биохимического анализов крови. Критериями исключения из исследования были процессуальные поражения головного мозга и некомплаентность. Всем пациентам был назначен церебролизин в дозе 10 мл внутривенно струйно, последующую оценку когнитивных функций и частоты приступов проводили через 1 и 3 мес после 1-го визита. Все процедуры исследования выполнили 38 из 66 пациентов.

Результаты. В группе пациентов с альцгеймеровской деменцией отмечена статистически незначимая тенденция к снижению итогового балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, очевидно, связанная с прогрессированием заболевания, а в группе пациентов с органическим поражением головного мозга — тенденция к улучшению состояния и повышению балла по результатам тестирования, вероятно, связанная с индукцией церебролизином процессов нейропластичности.

Выводы. На основании результатов проведенного исследования можно констатировать, что церебролизин у пациентов со стабильно текущей эпилепсией без риска развития эпилептического статуса, имеющих когнитивные нарушения, хорошо переносится и не приводит к учащению эпилептических приступов.

Ключевые слова: эпилепсия, церебролизин, нейропластичность

Для цитирования: Котов А.С. Применение церебролизина у пациентов с эпилепсией. Русский журнал детской неврологии 2018;13(1):34–41.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-1-34-41

USING OF CEREBROLYSIN IN PATIENTS WITH EPILEPSY

A.S. Kotov

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Objective: to assess the efficiency and tolerability of cerebrolysin in patients with epilepsy.

Materials and methods. Sixty six epileptic patients with low Montreal Cognitive Assessment results (less than 26 scores) were studied. The examination included neurologic examination, routine electroencephalography and/or video-electroencephalography monitoring, magnetic resonance imaging of the brain, assessment of clinical and biochemical blood tests. Criteria for exclusion were processual brain damage and noncompliance. All patients were assigned cerebrolysin 10 ml intravenous, an assessment of seizures frequency and cognitive functions was performed 1 and 3 months after the 1st visit. All the procedures of the study were performed by 38 patients out of 66.

Results. In a group of patients with Alzheimer's dementia there was a statistically insignificant tendency to decrease the final score over time (obviously associated with the progression of the disease); in the group of patients with brain damage the results of testing were improved, presumably related to the processes of neuroplasticity induced by cerebrolysin.

Conclusion. Our results suggest that cerebrolysin is well tolerated and does not increase the frequency of epileptic seizures in patients with stable epilepsy (with no risk of developing status epilepticus) and cognitive disorders.

Key words: epilepsy, cerebrolysin, neuroplasticity

For citation: Kotov A.S. Using of cerebrolysin in patients with epilepsy. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(1):34–41.

Введение

Жалобы на расстройства внимания, памяти и других когнитивных функций предъявляют многие больные с эпилепсией, что можно объяснить 3 основными факторами:

- отрицательным влиянием на когнитивные функции органического поражения головного мозга, лежащего в основе эпилепсии (травмы, инсульта, нейроинфекции и т.д.);

- воздействием самих эпилептических приступов и персистированием патологической электрической активности в тканях головного мозга;
- отрицательным влиянием на когнитивные функции антиэпилептических препаратов.

Наличие когнитивных расстройств у таких пациентов нередко требует медикаментозной коррекции. В настоящей работе приведены результаты продолженного исследования эффективности и переносимости церебролизина у пациентов с эпилепсией [2, 3].

Материалы и методы

Среди пациентов старше 18 лет, обратившихся за помощью к эпилептологу, было проведено тестирование с применением Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA); критериям включения в исследование [2] соответствовали 66 пациентов. Всем больным был назначен церебролизин в дозе 10 мл внутривенно ежедневно в течение 10 сут. Церебролизин назначали в соответствии с показаниями, указанными в инструкции к препарату (болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, хроническая цереброваскулярная недостаточность, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга). Препарат не назначали пациентам с процессуальным поражением головного мозга (текущие воспалительные и онкологические заболевания), а также лицам с риском развития эпилептического статуса.

Результаты

В соответствии с критериями включения в исследование все пациенты набрали 16–25 баллов по шкале MoCA. На основании данных анамнеза и клинического обследования все включенные в исследование пациенты были разделены на группы. Группу пациентов с деменцией альцгеймеровского типа составили 16 больных старше 65 лет, у которых по данным клинического обследования и тестирования преобладали нарушения кратковременной памяти с относительной сохранностью речи, гнозиса и праксиса, отмечались неэффективность подсказок ранее заученных слов, нарушение узнавания картинок. Магнитно-резонансная томограмма (МРТ) головного мозга у таких больных демонстрировала отсутствие грубых очаговых изменений, потенциально способных послужить причиной развития эпилепсии. Тем не менее у большинства пациентов этой группы выявлялись небольшие «сосудистые» очаги в белом веществе и признаки атрофии ткани мозга, в 3 случаях — выраженная атрофия височных долей. Несмотря на объективное наличие приступов, рутинная электроэнцефалография (ЭЭГ) не выявила эпилептиформной активности ни у одного пациента. Ночной видео-ЭЭГ-мониторинг пациентам

данной группы не проводили по материальным соображениям.

Группу пациентов с органическим поражением головного мозга составили 22 больных с симптоматической эпилепсией, развившейся вследствие травмы, опухоли, инсульта или другого патологического процесса, повреждающего ткань головного мозга. Во всех случаях на МРТ у данных пациентов имелись грубые органические изменения. Рутинная ЭЭГ выявила эпилептиформную активность лишь в 4 случаях из 22. Двум пациентам был также проведен ночной видео-ЭЭГ-мониторинг, и у 1 из них выявлена эпилептиформная активность.

Отдельную группу составили 6 больных молодого и среднего возраста, перенесших вирусный энцефалит (в 3 случаях из 6 путем исследования ликвора с помощью полимеразной цепной реакции была однозначно установлена герпетическая природа инфекционного агента) с двусторонним поражением височных долей и грубыми когнитивными расстройствами. Именно в данной группе пациентов отмечалось наиболее «злокачественное» течение эпилепсии с частыми, иногда серийными приступами, у всех пациентов выявлялись эпилептогенные изменения на МРТ и эпилептиформная активность по данным рутинной ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторинга.

Оставшиеся 22 больных не имели явной причинно-следственной связи эпилепсии со структурным поражением головного мозга и были отнесены к группе пациентов с криптогенной эпилепсией. МРТ у таких больных не выявляла эпилептогенных изменений, рутинная ЭЭГ позволила обнаружить эпилептиформную активность лишь в 2 случаях. Семи пациентам был также проведен ночной видео-ЭЭГ-мониторинг, однако он позволил дополнительно выявить эпилептиформную активность лишь в 3 случаях.

В соответствии с планом исследования [2] пациентам был назначен церебролизин, и они вновь посетили эпилептолога через 1 и 3 мес. Результаты этих визитов позволили оценить комплаентность пациентов (табл. 1).

Таким образом, полностью все процедуры исследования выполнили лишь 38 из 66 пациентов, что в целом соответствует данным литературы о комплаентности у пациентов с эпилепсией [1].

Все 38 завершивших исследование пациентов получали церебролизин в дозе 10 мл внутривенно ежедневно в течение 10 сут, обычно в поликлинике или дневном стационаре по месту жительства, реже инъекции проводила медицинская сестра на дому. Динамика изменения частоты приступов и баллов по шкале MoCA у данных пациентов представлена в табл. 2.

На основании данных, приведенных в табл. 2, можно утверждать, что у большинства пациентов существенного изменения в динамике течения

Таблица 1. Compliance пациентов ($n = 66$)
Table 1. Patient compliance ($n = 66$)

Группа Group	Визит 1 (стартовый) Visit 1 (initial)			Визит 2 (через 1 мес) Visit 2 (after 1 month)			Визит 3 (через 3 мес) Visit 3 (after 3 months)		
	Предъявили дневник приступов, n Demonstrated their seizure diaries, n	Выполнили тест с использо- ванием MoCA, n Underwent testing by the MoCA, n	Назначен церебролизин, n Cerebrolysin is introduced, n	Предъявили дневник приступов, n Demonstrated their seizure diaries, n	Выполнили тест с использо- ванием MoCA, n Underwent testing by the MoCA, n	Получили церебролизин, n Received cerebrolysin, n	Предъявили дневник приступов, n Demonstrated their seizure diaries, n	Выполнили тест с использо- ванием MoCA, n Underwent testing by the MoCA, n	Выполнили все процеду- ры исследова- ния, n Underwent all study procedures, n
Пациенты с демен- цией альцгейме- ровского типа Patients with Alzheimer-type dementia	16	16	16	10	10	9	8	8	8
Пациенты с орга- ническим пораже- нием головного мозга Patients with organic brain lesions	22	22	22	19	19	15	16	15	13
Пациенты с по- следствиями вирусного энцефа- лита Patients with consequences of viral encephalitis	6	6	6	5	5	4	5	4	4
Пациенты с крип- тотенной эпилеп- сией Patients with cryptogenic epilepsy	22	22	22	18	18	14	17	16	13
Всего <i>Total</i>	66	66	66	52	52	42	46	43	38

Примечание. MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций.
Note. MoCA – Montreal Cognitive Assessment scale.

заболевания не произошло. За исключением описанных ранее пациентов [2, 3], существенные изменения в частоте приступов произошли лишь у пациента 13 из группы криптогенной эпилепсии (отмечена серия из 7 приступов накануне 3-го визита к epileptологу, вероятно, спровоцированная стрессом). Можно предположить, что перенесенные приступы и привели к существенному ухудшению у данного пациента оценки по шкале МоСА, что отразилось и на итоговых показателях всей группы пациентов.

За все время исследования не было зафиксировано ни одного случая учащения или утяжеления

приступов, имеющего явную причинно-следственную связь с приемом церебролизина.

Побочные эффекты от введения препарата отмечались лишь у 3 пациентов и включали небольшое жжение в области инъекции (в 1 случае) и легкое головокружение после инъекции (в 2 случаях). У всех пациентов данные проявления купировались самостоятельно и не повлияли на процесс дальнейшего лечения, в том числе на прием исследуемого препарата.

При анализе по группам пациентов можно отметить, что у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа имела статистически малодостоверная

Таблица 2. Динамика изменения оцениваемых параметров у пациентов, завершивших исследование ($n = 38$)

Table 2. Changes of parameters evaluated in patients who completed the study ($n = 38$)

Группа Group		Визит 1 (стартовый) Visit 1 (initial)		Визит 2 (через 1 мес) Visit 2 (after 1 month)		Визит 3 (через 3 мес) Visit 3 (after 3 months)	
		Число приступов по данным дневника (от -90 до 0) * Number of seizures according to the diary (from day -90 to day 0) *	Оценка по МоСА, баллы MoCA score	Число приступов по данным дневника (от 1 до 30) Number of seizures according to the diary (from day 1 to day 30)	Оценка по МоСА, баллы MoCA score	Число приступов по данным дневника (от 31 до 90) Number of seizures according to the diary (from day 31 to day 90)	Оценка по МоСА, баллы MoCA score
Группа пациентов с деменцией альцгеймеровского типа ($n = 8$) Patients with Alzheimer-type dementia ($n = 8$)	Пациент 1 Patient 1	1	22	0	20	1	21
	Пациент 2 Patient 2	3	19	1	19	0	17
	Пациент 3 Patient 3	2	23	1	23	1	22
	Пациент 4 Patient 4	0	19	0	20	1	20
	Пациент 5 Patient 5	2	21	2	21	3	20
	Пациент 6 Patient 6	1	22	1	20	1	19
	Пациент 7 Patient 7	1	18	0	17	0	17
	Пациент 8 Patient 8	1	20	0	21	1	19
	Среднее число приступов за 1 мес на 1 пациента Mean number of seizures per one patient per month	1,4	—	0,6	—	1,0	—
	Средний балл по МоСА Mean MoCA score	—	20,5	—	20,1	—	19,4

Продолжение табл. 2

Continuation of table 2

Группа Group		Визит 1 (стартовый) Visit 1 (initial)		Визит 2 (через 1 мес) Visit 2 (after 1 month)		Визит 3 (через 3 мес) Visit 3 (after 3 months)	
		Число присту- пов по данным дневника (от –90 до 0) * Number of seizures according to the diary (from day –90 to day 0) *	Оценка по МоСА, баллы MoCA score	Число приступов по данным дневника (от 1 до 30) Number of seizures according to the diary (from day 1 to day 30)	Оценка по МоСА, баллы MoCA score	Число приступов по данным дневника (от 31 до 90) Number of seizures according to the diary (from day 31 to day 90)	Оценка по МоСА, баллы MoCA score
Группа пациентов с органическим поражением головного мозга (n = 13) Patients with organic brain lesions (n = 13)	Пациент 1 Patient 1	4	24	0	24	2	25
	Пациент 2 Patient 2	2	21	0	20	0	21
	Пациент 3 Patient 3	1	25	2	26	1	26
	Пациент 4 Patient 4	0	20	0	21	0	20
	Пациент 5 Patient 5	3	24	5	26	3	26
	Пациент 6 Patient 6	0	23	0	23	1	24
	Пациент 7 Patient 7	2	21	2	22	4	21
	Пациент 8 Patient 8	5	19	3	18	3	22
	Пациент 9 Patient 9	3	23	6	23	2	22
	Пациент 10 Patient 10	4	20	3	21	34	21
	Пациент 11 Patient 11	2	25	2	25	3	24
	Пациент 12 Patient 12	0	23	1	23	0	25
	Пациент 13 Patient 13	2	19	1	17	0	20
	Среднее число приступов за 1 мес на 1 пациента Mean number of seizures per one patient per month	2,2	—	1,9	—	4,1	—
	Средний балл по МоСА Mean MoCA score	—	20,1	—	22,2	—	22,8

Продолжение табл. 2

Continuation of table 2

Группа Group		Визит 1 (стартовый) Visit 1 (initial)		Визит 2 (через 1 мес) Visit 2 (after 1 month)		Визит 3 (через 3 мес) Visit 3 (after 3 months)	
		Число присту- пов по данным дневника (от –90 до 0) * Number of seizures according to the diary (from day –90 to day 0) *	Оценка по МоСА, баллы MoCA score	Число приступов по данным дневника (от 1 до 30) Number of seizures according to the diary (from day 1 to day 30)	Оценка по МоСА, баллы MoCA score	Число приступов по данным дневника (от 31 до 90) Number of seizures according to the diary (from day 31 to day 90)	Оценка по МоСА, баллы MoCA score
Группа пациентов с последствиями вирусного энцефалита (n = 4) Patients with consequences of viral encephalitis (n = 4)	Пациент 1 Patient 1	25	24	9	23	13	23
	Пациент 2 Patient 2	7	25	2	27	4	27
	Пациент 3 Patient 3	1	21	5	22	11	22
	Пациент 4 Patient 4	14	26	3	26	8	27
	Среднее число приступов за 1 мес на 1 пациента Mean number of seizu- res per one patient per month	11,8	—	4,8	—	9,0	—
	Средний балл по МоСА Mean MoCA score	—	24,0	—	24,5	—	24,8
Группа пациентов с криптогенной эпилепсией (n = 13) Patients with cryptogenic epilepsy (n = 13)	Пациент 1 Patient 1	3	21	9	20	4	18
	Пациент 2 Patient 2	2	19	0	19	1	19
	Пациент 3 Patient 3	7	23	4	21	27	22
	Пациент 4 Patient 4	2	24	0	29	0	28
	Пациент 5 Patient 5	1	21	2	22	3	22
	Пациент 6 Patient 6	0	24	3	23	2	23
	Пациент 7 Patient 7	2	19	5	19	2	20
	Пациент 8 Patient 8	0	23	1	23	2	22
	Пациент 9 Patient 9	2	24	0	24	1	25
	Пациент 10 Patient 10	3	21	0	23	1	23
	Пациент 11 Patient 11	4	19	2	18	4	18
	Пациент 12 Patient 12	1	25	0	25	0	26
	Пациент 13 Patient 13	3	23	2	24	7	19
	Среднее число приступов за 1 мес на 1 пациента Mean number of seizures per one patient per month	2,3	—	2,2	—	4,2	—
	Средний балл по МоСА Mean MoCA score	—	22,0	—	22,3	—	21,9

Окончание табл. 2

End of table 2

Группа Group		Визит 1 (стартовый) Visit 1 (initial)		Визит 2 (через 1 мес) Visit 2 (after 1 month)		Визит 3 (через 3 мес) Visit 3 (after 3 months)	
		Число приступов по данным дневника (от –90 до 0) * Number of seizures according to the diary (from day –90 to day 0) *	Оценка по МоСА, баллы MoCA score	Число приступов по данным дневника (от 1 до 30) Number of seizures according to the diary (from day 1 to day 30)	Оценка по МоСА, баллы MoCA score	Число приступов по данным дневника (от 31 до 90) Number of seizures according to the diary (from day 31 to day 90)	Оценка по МоСА, баллы MoCA score
Все пациенты (n = 38) All patients (n = 38)	Всего приступов Total number of seizures	116	—	77	—	151	—
	Среднее число приступов за 1 мес на 1 пациента Mean number of seizures per one patient per month	3,1	—	2,0	—	4,0	—
	Средний балл по МоСА Mean MoCA score	—	21,9	—	22,1	—	22,0

Примечание. МоСА — Монреальская шкала оценки когнитивных функций. *В скобках приведено число дней. Знак «—» указывает на период до начала терапии исследуемым препаратом.

Note. MoCA — Montreal Cognitive Assessment scale. *The number of days is given in parentheses. Sign «—» indicates the period before initiation of therapy with the drug assessed.

тенденция к общему снижению среднего балла по шкале МоСА, что не противоречит известным данным о патогенезе и эффективности лечения данного заболевания [4–6].

Среди пациентов с органическим поражением головного мозга отмечена явная тенденция к повышению среднего балла по шкале МоСА, что, очевидно, объясняется отсутствием прогрессирования органического дефицита, относительно хорошим контролем над приступами, а также собственно действием исследуемого препарата.

В группе пациентов с последствиями вирусного энцефалита не было получено никаких новых данных по сравнению с предыдущими публикациями [2, 3]; можно лишь повторить, что у них наблюдалась тенденция к повышению среднего балла по шкале МоСА, что, очевидно, связано с уменьшением волнения во время повторных тестирований и «научением» пациентов (так как один и тот же тест им предлагали

через относительно небольшие временные промежутки).

В группе пациентов с криптогенной эпилепсией отмечены повышение среднего балла по шкале МоСА на 2-м визите и снижение среднего балла на 3-м, что, очевидно, объясняется вышеописанным резким снижением среднего балла у пациента 13 этой группы.

Выводы

На основании результатов проведенного исследования можно констатировать, что церебролизин у пациентов со стабильно текущей эпилепсией без риска развития эпилептического статуса, имеющих когнитивные нарушения, хорошо переносится и не приводит к учащению эпилептических приступов. Наиболее явная положительная динамика на фоне применения церебролизина выявлена у пациентов с органическими поражениями головного мозга, что, очевидно, связано с индукцией препаратом процессов нейропластичности [7–10].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Котов А.С. Комплаентность у больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;110(11):46–8. [Kotov A.S. Compliance in patients with epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2010;110(11):46–8. (In Russ.)].
2. Котов А.С. Эффективность и безопасность церебролизина у пациентов с эпилепсией, имеющих когнитивные нарушения. Русский медицинский журнал 2015;(24):1–4. [Kotov A.S. Efficacy and safety of cerebrolysin in patients with epilepsy and cognitive disorders. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2015;(24):1–4. (In Russ.)].
3. Котов А.С. Эффективность и безопасность церебролизина у пациентов с эпилепсией, имеющих когнитивные нарушения (продолженное исследование). Медицинский алфавит 2016;26(4):22–5. [Kotov A.S. Efficacy and safety of cerebrolysin in patients with epilepsy and cognitive disorders (longitudinal study). Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet 2016;26(4):22–5. (In Russ.)].
4. Котов А.С., Елисеев Ю.В., Мухина Е.В. Сосудистая деменция. Медицинский совет 2016;(5):39–41. [Kotov A.S., Eliseev Yu.V., Mukhina E.V. Vascular dementia. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2016;(5):39–41. (In Russ.)].
5. Котов А.С., Елисеев Ю.В., Семенова Е.И. Болезнь Альцгеймера: от теории к практике. Медицинский совет 2015;(18):41–5. [Kotov A.S., Eliseev Yu.V., Semenova E.I. Alzheimer's disease: from theory to practice. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2015;(18):41–5. (In Russ.)].
6. Котов А.С., Силина Е.В., Елисеев Ю.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МОНИКИ, 2013. 31 с. [Kotov A.S., Silina E.V., Eliseev Yu.V. Cognitive disorders in patients with cerebrovascular diseases. Moscow: MONIKI, 2013. 31 p. (In Russ.)].
7. Hutter-Paier B., Grygar E., Frühwirth M. et al. Further evidence that cerebrolysin protects cortical neurons from neurodegeneration *in vitro*. J Neural Transm Suppl 1998;(53):363–72. PMID: 9700672.
8. Onishchenko L.S., Gaikova O.N., Yanishevskii S.N. Changes at the focus of experimental ischemic stroke treated with neuroprotective agents. Neurosci Behav Physiol 2008;38(1):49–54. PMID: 18097760. DOI: 10.1007/s11055-008-0007-1.
9. Onose G., Mureşanu D.F., Ciurea A.V. et al. Neuroprotective and consequent neurorehabilitative clinical outcomes, in patients treated with the pleiotropic drug cerebrolysin. J Med Life 2009;2(4):350–60. PMID: 20108748.
10. Windisch M., Frühwirth M., Grygar E., HutterPaier B. Cerebrolysin normalizes MAP2 homeostasis after glutamate induced neuronal cell death. J Neural Trans 2000;107(2):145–57.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.