Российская Противоэпилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2013 Tom 5 Nº2

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МЕМАНТИН У БОЛЬНЫХ С ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ И КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Соломатин Ю.В.<sup>2</sup>, Курбатова В.В.<sup>2</sup>, Сердюк И.Е.<sup>2</sup>, Логвинов Ю.И.<sup>2</sup>, Шамохова М.М.<sup>1</sup>, Бурд С.Г.<sup>1</sup>, Лебедева А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва <sup>2</sup> Городские поликлиники г. Москвы

Резюме: когнитивные нарушения различной степени выраженности выявляются у пациентов с фокальной эпилепсией в 40-50% случаев. Частота встречаемости и степень выраженности нарушений когнитивных функций зависят от причины, вызвавшей эпилептические приступы, локализации очага поражения, противоэпилептической терапии и ряда других факторов. Следует отметить, что возможности коррекции когнитивных нарушений у больных эпилепсией несколько ограничены, в связи с тем, что ряд препаратов, используемых для лечения, имеют в инструкции по применению как противопоказания, так и указания применения с осторожностью у больных эпилепсий. Данная работа отражает результаты проспективного неконтролируемого фокусного наблюдения эффективности антагониста NMDA-рецепторов, препарата мемантин (Нооджерон). В исследовании приняли участие 50 пациентов с фокальной эпилепсией, имеющие симптомы когнитивного дефицита различной степени выраженности. Оценка эффективности проводилась через 2 месяца от начала приема, дозировка 5-10 мг 1 раз в сутки. После окончания лечения зафиксировано статистически достоверное улучшение когнитивных функций по результатам тестов: Mini-mental state examination, теста рисования часов, теста Лурия, теста «Символы и цифры». Прием препарата Нооджерон не влиял на частоту эпилептических приступов.

Ключевые слова: эпилепсия, когнитивные нарушения, мемантин (Нооджерон).

## Введение

Эпилепсия - широко распространенное полиэтиологическое неврологическое заболевание. Помимо типичных двигательных и/или сенсорных пароксизмов она часто сопровождается снижением когнитивных функций различной степени выраженности, вплоть до грубой деменции. Не менее 30-50% пациентов с эпилепсией страдают от сопутствующих проблем нейропсихиатрической сферы [17]. На сегодняшний день доказано, что наличие структурных повреждений головного мозга, возникающих как вследствие непосредственно продолжающихся приступов, так и лежащих в основе возникновения эпилепсии, тесно связано с развитием психосоциальных, когнитивных и поведенческих проблем [5]. В тяжелых случаях наблюдается развитие эпилептической деменции [1].

Чаще всего когнитивные нарушения обусловлены той же органической патологией, что и сама эпилепсия (церебро-васкулярные заболевания, нейродегенеративные заболевания, инфекции и травмы головного мозга, отравления и др.) [3]. Факторы, влияюкогнитивные нарушения: этиология шие (симптоматическая-идиопатическая эпилепсия), влияние припадков (характер, тяжесть, частота), дисфункция мозга - величина и расположение эпилептического поражения и многие другие. [4]. Однако нередко когнитивные расстройства возникают как следствие тревожно-депрессивного состояния, связанного с боязнью приступов и их социальных последствий. Немаловажный вклад вносят и побочные эффекты антиэпилептических препаратов [6]. Нарушения в интеллектуально-мнестической сфере могут отрицательно влиять не только на качество жиз-

ни пациентов, но и на течение самой эпилепсии, в первую очередь, за счет нарушения режима приема антиэпилептических препаратов. Улучшение контроля над приступами у больных эпилепсией в ряде случаев приводит и к улучшению когнитивных функций. Так, в многочисленных исследованиях показано, что для пациентов, у которых достигнут медикаментозный контроль приступов, прогноз динамики когнитивных способностей также был благоприятным [15,16]. Для целенаправленной медикаментозной коррекции когнитивных нарушений рекомендовано применение ноотропных препаратов [2], однако есть указания на особую осторожность при лечении больных эпилепсией. Поскольку ингибиторы холинэстеразы при эпилепсии противопоказаны [8], а ГАМКэргические средства и так являются частью противоэпилептической терапии, то с целью коррекции когнитивных нарушений у больных эпилепсией целесообразно использовать антиглутаматэргические препараты. Например, мемантин – неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, тормозящий глутаматэргическую нейротрансмиссию.

Мемантин препятствует чрезмерному возбуждению и утомляемости нейронов коры больших полушарий, что приводит к улучшению базовых когнитивных функций [11]. Мемантин широко и успешно используется при лечении деменции Альцгеймера и сосудистой деменции [10]. Но данные о применении мемантина при эпилептической деменции крайне ограничены, поэтому целью данной работы было исследование эффективности и безопасности препарата мемантина (Нооджерон, Тева) при коррекции когнитивных нарушений у больных эпилепсией.

# Объекты и методы исследования

Данная работа является проспективным неконтролируемым фокусным наблюдением. Критерии включения: стабильная антиэпилептическая терапия в течение последних двух месяцев, отсутствие клинически значимых признаков тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), отсутсвие прогрессирующего неврологического заболевания, которое могло бы повлиять на когнитивные функции (КТ, МРТ), стабильное количество приступов за последние два месяца, наличие когнитивного дефицита по скрининговой шкале MMSE менее 27, но более 11 баллов. Больные с тяжелой степенью деменции в исследование не включались.

В результате скрининга были отобраны 50 пациентов (20 мужчин и 30 женщин) с фокальной эпилепсией, имеющих по данным шкалы MMSE<27 баллов. Возраст пациентов колебался от 40 до 70 лет. Длительность эпилепсии составила от 2 лет до 15 лет. Частота припадков варьировала от 2 до 6 в месяц. Этиологическими факторами возникновения эпилептических приступов у 18 пациентов был ишемический инсульт, у 12 — травматическое поражение головного

мозга, у трех пациентов — склероз гиппокампа, у четырех — кортикальные дисплазии, и у 13 пациентов — криптогенная (предположительно симптоматическая) фокальная эпилепсия, подтвержденная наличием клинических и электроэнцефалографических признаков фокального начала приступа.

Базовая лекарственная терапия, до назначения мемантина (Нооджерона), проводилась согласно рекомендациям Международной противоэпилептической лиги (1989) и включала монотерапию либо карбамазепином (25 пациентов), либо топираматом (25 пациентов).

В первые две недели наблюдения мемантин (Нооджерон) назначался в дозе 5 мг×1 раз в сутки, с третьей недели доза увеличивалась до 10 мг×1 раз в сутки. Срок приема составлял 2 месяца.

Когнитивные функции оценивали с применением психоневрологических тестов. Тесты на пространственную и временную ориентацию, внимание, память, речь были поставлены согласно методике minimental state examination (MMSE) [14]. Результат более 27 баллов означал отсутствие когнитивных нарушений; менее 27 но более 23 баллов – умеренное когнитивное расстройство (додементные изменения), менее 23, но более 19 — наличие деменции легкой степени тяжести; менее 19 — средней, менее 11 баллов — тяжелой (больные с тяжелой деменцией в исследование не включались).

Тест рисования часов был поставлен по классической методике [13]. Результат в 10 баллов означал безошибочное выполнение теста и отсутствие существенных когнитивных нарушений. Меньший результат (вплоть до 0 баллов) свидетельствовал о наличии нарушений.

Оценку памяти проводили с помощью теста Лурия [7]. От пациента требовалось запомнить и воспроизвести услышанные от врача десять слов. Оценку способности концентрироваться проводили с помощью теста Векслера «Символы и цифры», который заключается в преобразовании ряда символов в ряд цифр согласно принятой легенде [18]. Здоровый человек за 90 секунд должен преобразовать не менее 50 символов. Меньший результат свидетельствует о когнитивном дефиците.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Достоверность отличий зависимых значений проверяли с помощью непараметрического критерия Фридмана; достоверность отличий независимых переменных — с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Численные результаты эксперимента представлены в виде «среднее+стандартное отклонение».

#### Результаты и их обсуждение

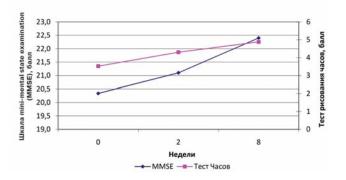
Влияние препарата на когнитивные функции исследовалось с помощью нескольких независимых психоневрологических тестов (см. табл. 1).

Пациент	MMSE	Тест 10 слов	Тест «Символы и цифры»	Тест рисования часов	MMSE	Тест 10 слов	Тест «Символы и цифры»	Тест рисования часов
До назначения Нооджерона					После двух месяцев назначения Нооджерона			
			На фоне	приема Карбаі	иазепина			
1	18	3	20	2	20	5	23	4
2	20	6	25	5	24	7	31	6
3	19	4	24	3	22	6	27	5
4	23	4	25	4	25	5	28	6
5	22	5	27	5	25	5	30	6
6	16	3	25	2	20	6	27	5
7	20	5	24	3	23	7	27	5
8	18	3	26	4	22	5	27	6
9	23	5	24	3	24	6	24	5
10	19	4	25	3	20	6	27	3
11	18	5	20	2	20	5	22	4
12	23	5	24	4	24	6	27	4
13	18	4	20	5	20	5	23	6
14	20	5	22	4	20	6	27	5
15	20	5	23	5	23	6	27	5
16	19	6	26	6	20	7	26	6
17	23	7	26	5	24	7	28	6
18	20	5	24	3	23	7	27	5
19	18	3	26	4	22	5	27	6
20	20	6	27	2	22	7	28	4
21	20	5	22	4	20	6	27	5
22	20	5	23	5	23	6	27	5
23	20	5	24	3	23	7	27	5
24	18	3	26	4	22	5	27	6
25	20	6	27	2	22	7	28	4
				е приема Топи				
26	22	4	25	5	24	5	28	6
27	18	6	23	5	23	7	27	6
28	23	4	25	3	23	6	30	5
29	18	4	22	4	21	5	26	6
30	20	5	24	5	23	5	27	6
		-	+				+	<del>                                     </del>
31	19	3	23	3	22	7	25	5
32	21	5	25		22		28	
33	23	3	28	4	24	5	32	6
34	18	6	22	2	22	7	27	4
35	23	5	28	3	25	6	30	5
36	20	4	24	3	24	6	27	3
37	24	5	27	2	24	5	26	4
38	20	5	23	4	22	6	26	5
39	22	5	29	5	23	6	32	5
40	18	4	23	3	18	6	27	3
41	24	5	28	2	25	5	32	4
42	22	4	26	5	24	5	30	6
43	20	5	23	4	20	6	26	5
44	21	5	24	5	22	6	28	5
45	18	4	24	3	20	6	26	3
46	21	5	24	2	23	5	27	4
47	23	6	26	2	24	7	28	4
48	24	5	28	3	26	6	32	5
49	18	4	22	3	21	6	26	3
50	22	5	25	2	22	5	28	4

**Таблица 1.** Влияние приема препарата Нооджерон на когнитивные функции больных эпилепсией по результатам психоневрологического тестирования.

Наиболее часто применяемый и известный среди независимых психоневрологических тестов – MMSE. Среднее значение теста MMSE перед началом эксперимента составляло 20,34±2,05, по окончании -22,40±1,76. Данное улучшение когнитивных способностей является статистически достоверным: Критерий Фридмана, p<0,0001. Несмотря на небольшую абсолютную величину, этот эффект имеет заметное клиническое значение. Из 17 пациентов с признаками деменции средней степени тяжести (по данным MMSE), после лечения лишь у одного человека сохранился прежний диагноз (значительное посттравматическое повреждение головного мозга), а у 16 пациентов степень тяжести изменилась со средней на легкую (см. рис. 1). Различия между подгруппами топирамата и карбамазепина были недостоверными (Критерий Манна-Уитни, р=0,25). Из литературных данных известно, что при лечении других форм деменции эффективность мемантина лежала в таких же пределах: 8-12-недельная терапия приводила к увеличению результатов MMSE теста в среднем на 2,5-3 балла [10]. Однако метаанализ клинических исследований показывает, что наиболее высокая эффективность лечения проявляется при средней и умеренно-тяжелой степени выраженности когнитивного дефицита, на примере пациентов с предполжительной болезнью Альцгеймера [9]. По результатам нашего исследования, было показано достоверное улучшение когнитивных функций при исследовании в динамике на фоне приема мемантина (Нооджерона) у больных с когнитивным дефицитом легкой и средней степени выраженности (по шкале MMSE).

К недостаткам MMSE-тестирования относится его низкая чувствительность при оценке деменции с пре-имущественным поражением подкорковых структур или лобных долей головного мозга. Поэтому, помимо теста MMSE, для комплексной оценки когнитивных функций использовался тест рисования часов. Он считается наиболее эффективным при оценке когнитивного дефицита, связанного с повреждением лобных долей. Тест рисования часов позволяет оценить праксис, ориентацию в пространстве и времени, внимание и зрительно-конструктивную функцию.



**Рисунок 1.** Динамика когнитивных функций у больных с парциальной эпилепсией при приеме препарата Нооджерон.

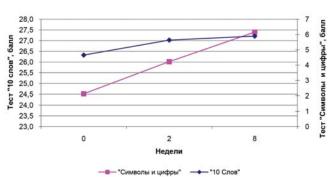
Ни один из пациентов не справился с ним удовлетворительно. Среднее значение перед началом исследования составляло 3,52±1,16 балла; после окончания приема препарата – 4,88±0,96 балла. Зафиксированное улучшение является статистически достоверным: критерий Фридмана, р<0,0001. Различия между подгруппами топирамата и карбамазепина были недостоверными (критерий Манна-Уитни, р=0,19). По литературным данным, эффективность мемантина при других формах деменции (деменции Альцгеймера и смешанной деменции) тоже успешно фиксировалась с помощью теста рисования часов. Величина эффекта, так же как и в нашем исследовании, лежала в пределах 1,5 баллов [10]. Интересно отметить, что согласно этому тесту степень тяжести заболевахарактеризовалась как умеренно-тяжелая, то есть серьезнее, чем по данным других тестов.

Таким образом, оба интегральных теста когнитивных способностей демонстрируют эффективность применения мемантина (Нооджерона) у больных с фокальной эпилепсией и симптомами когнитивного снижения (см. рис. 1).

Однако известно, что различные когнитивные функции изменяются при эпилепсии неравномерно. Наиболее частые субъективные жалобы пациентов с эпилепсией связаны с нарушениями памяти и внимания. Поэтому нами был также использован тест Лурия для оценки способности к произвольному запоминанию.

До начала приема мемантина (Нооджерона) средний балл по тесту Лурия составлял 4,66+0,96. После окончания курса — 5,90+0,76 (см. рис. 2). Зафиксированная положительная динамика является статистически достоверной: критерий Фридмана, p<0,00001. Отметим, что полученные результаты как до, так и после лечения являются приемлемыми для здоровых людей. Таким образом, этот тест оказался малоинформативным для оценки выраженного снижения когнитивных функций, но, в то же время, достаточно чувствительным для фиксирования положительного влияния мемантина на фунции памяти (см. рис. 2).

Оценка способности к концентрации внимания проводилась с помощью теста Векслера «Символы и



**Рисунок 2.** Динамика функций памяти и внимания у больных с парциальной эпилепсией при приеме препарата Нооджерон.

# Оригинальные статьи

цифры». Результат до начала лечения составлял 24,52+2,13 знаков, а после лечения — 27,40+2,17 знаков (см. рис. 2). Обнаруженные отличия являются достоверными: критерий Фридмана, p<0,00001.

Таким образом, применение мемантина (Нооджерона) приводило к уменьшению когнитивного дефицита, что было продемонстрировано с помощью всех использованных психоневрологических тестов. Отметим, что достоверные отличия были получены для всех тестов уже к концу второй недели приема при дозировке 5 мг/сут. Дальнейший прием в дозировке 10 мг/сут. в течение еще 6 недель приводил к нарастанию эффекта. Это означает, что в случае повышенного риска побочного действия дозировку можно оставить на уровне 5 мг/сут.

Отдельно необходимо рассмотреть вопросы безопасности Нооджерона при эпилепсии. Считается, что при этой нозологии препарат должен применяться с осторожностью, при условии постоянного контроля частоты приступов [11]. В нашем исследовании прием Нооджерона не влиял на частоту эпилептических приступов (Критерий Фридмана, p=0,21) как в подгруппе топирамата, так и в подгруппе карбамазепина. Среднее число приступов составляло 2,38+1,88 в начале и 2,66+2,49 в конце наблюдения. Различие между подгруппами было недостоверным (критерий Манна-Уитни, p=0,29) (см. рис. 3).

С целью контроля влияния мемантина на нейрофизиологические функции всем больным проводилось электоэнцефалографическое исследование. У 5 (10%) пациентов отмечалось увеличение количества эпиактивности на ЭЭГ, что сопровождалось незначительным учащением приступов, но в целом не повлияло на данные по общей группе. У этих пациентов мемантин был отменен в соответствии с рекомендациями. Также прием мемантина (Нооджерона) в течение двух месяцев не имел отрицательного влияния на биохимические показатели крови и мо-

чи, не изменял формулу крови. По результатам электрокардиографии, у двух больных отмечено увеличение числа сердечных сокращений, и у трех — замедление ритма (из них двое изначально страдали брадиаритмией, а один имел нормальный синусовый ритм), что не потребовало отмены препарата.

Таким образом, в результате проведенного фокусного наблюдения применения мемантина (Нооджерона) у больных фокальной эпилепсией и когнитивными расстройствами различной степени выраженности показана эффективность и безопасность препарата.

#### Заключение

Прием препарата мемантин (Нооджерон) приводил к статистически достоверному улучшению когнитивных функций у больных фокальной эпилепсией, по данным четырех нейропсихологических тестов. После двухмесячного курса зафиксирована коррекция когнитивного дефицита: по результатам теста MMSE – на 1,95 балла; по результатам теста рисования часов – на 1,35 балла, по результатам теста Лурия – на 1,2 балла, по результатам теста «Символы и цифры» – на 2.9 балла. Зафиксированные изменения являются не только статистически, но и клинически значимыми. Наши данные согласуются с литературными данными по применению мемантина (Нооджерона) при когнитивном дефиците другой этиологии (деменции при сосудистой, нейродегенеративной, смешанной патологии).

В результате фокусного налюдения не было зафиксировано достоверного влияния мемантина (Нооджерона) на частоту эпилептических приступов. Полученные данные демонстрируют возможность применения мемантина (Нооджерона) как эффективного и безопасного средства для коррекции когнитивных нарушений у больных с эпилепсией.

# Литература:

- Воронкова К.В. Изменения высших психических функций у больных с эпилепсией. Вестник эпилептологии. 2005; 1 (4): 3-6.
- Зенков Л.Р. Нарушения когнитивных функций: возможности фармакотерапии. Лечащий врач. 2010; 9: 47-49.
- Калинин В.В и др. Психические расстройства при эпилепсии. Пособие для врачей. М. 2006; 27.
- 4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М. 2010; с. 463.
- Карлов В.А., Бурд С.Г., Михайловска-Карлова Е.П. Современность и эпилепсия. Социальные аспекты эплепсии. В монографии: Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М. 2010; с. 708.
- 6. Королева Н.Ю., Воронкова К.В.,

- Тарабрин П.А. Нарушения когнитивных функций у больных с эпилепсией, влияние антиэпилептической терапии и коррекция нарушений. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2010; 4: 41-46.
- Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М. 1962.
- 8. Малая медицинская энциклопедия. М. 1991-96 гг.
- Медведев В.Э. Мемантин при терапии болезни Альцгеймера. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. 2010: 4: 51-5.
- Преображенская И.С., Мхитарян Э.А., Дамулин И.В. Влияния мемантина на когнитивные функции у больных деменцией различной этиологии. Consilium Medicum. 2006; 8 (2).

- 11. Регистр лекарственных средств России. 2000-2012.
- Селезнёва Н.Д., Колыхалов И.В., Фёдорова Я.Б., Гантман М.В., Гаврилова С.И. Опыт клинического применения Нооджерона у пациентов с умеренной и умереннотяжелой болезнью Альцгеймера. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012; 4: 9-15.
- Derick T. Wade Measurement in neurological rehabilitation. Oxford University Press. 1992; p.78-9.
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research. 1975; 12 (3): 189-98.
- 15. Holmes M.D. et al. Is partial epilepsy progressive? Ten years of EEG and neuropsychological changes in adults with

# Оригинальные статьи

- partial seizures. Epilepsia. 1998; 39: 1189-93
- Neyens G.L. et al. Prospective follow-up of intellectual development in children with
- recent onset of epilepsy. Epilepsy Res. 1999; 34: 85-90.
- 17. Trimble M., Schmitz B. Seizures, Affective Disorders and Anticonvulsant Drugs. Clarus
- Press Ltd., Guildford, UK, 2002; 199.

  18. Wechsler D. Wechsler memory scale.

  New York: The Psychological Corporation.

### EXPERIENCE WITH THE DRUG MEMANTINE IN PATIENTS WITH FOCAL EPILEPSY AND COGNITIVE IMPAIRMENT

Solomatin Yu.V.<sup>2</sup>, Kurbatova V.V.<sup>2</sup>, Serdyuk I.E.<sup>2</sup>, Logvinov Yu.I.<sup>2</sup>, Shamokhova M.M.<sup>1</sup>, Burd S.G.<sup>1</sup>, Lebedeva A.V.<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> GBOU VPO Russian National Investigational Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow
- <sup>2</sup> Polyclinics in Moscow

Abstract: cognitive impairment of varying degrees of severity identified in patients with focal epilepsy in 40-50% of cases. The incidence and severity of cognitive impairment depends on the cause epileptic seizures, localization of the lesion, antiepileptic therapy, and other factors. It should be noted that the correction capability of cognitive disorders in patients with epilepsy are somewhat limited because number of drugs used for the treatment are in the instructions for use as contraindications and indications of use ostoozhnostyu in patients with epilepsy. This work reflects the results of a prospective uncontrolled focal observations efficiency NMDA-receptor antagonist: This drug memantine (Noodzheron). The study involved 50 patients with focal epilepsy and having symptoms of cognitive deficits of varying severity. Evaluating the effectiveness carried out in 2 months from the start of the reception, the dosage of 5.10 mg  $\times$  1 time per day. After the treatment, a statistically significant improvement in cognitive function based on the results of tests: Mini-mental state examination, clock drawing test, the test Luria test "symbols and numbers." Noodzheron taking the drug had no effect on the frequency of epileptic seizures.

Key words: epilepsy, cognitive impairment, memantine (Noodzheron).