

**Қ. Құнанбай, Е.Ш. Құдабаев, Ж.Ө. Өмірбекова**  
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті,  
Ішкі аурулар кафедрасы №2,  
Клиникалық фармакология және фармакотерапия курсы

## **ЭПИЛЕПСИЯНЫҢ ӘР ТҮРЛЕРІН КЕШЕНДІ ЕМДЕУДЕ ФЕНОТРОПИЛДІ ҚОЛДАНУДЫҢ НЕГІЗІ**

*Бұл әдебиеттік шолуда эпилепсия және ЭЭГ параметрлерін түрлі нысандарын барысы туралы эпилепсияға қарсы дәрілік заттарды кешенді түрінде фенотропил дәрілік затының әсері зерттелген. Негізгі топқа (31 науқас) және науқас 2 ай ішінде тәуліктік доза 100 мг, эпилепсияға қарсы дәрілік заттарды (АЕР) бірге, фенотропил дәрісін алды. терапия әсері ғана АЕР өңделген салыстыру тобында (30 науқас) науқастарға салыстырылды. Негізгі тобында, құрысулар және эпилепсиялық сияқты ұстамалар өзгерістер индексінің төмендеуіне ЭЭГ оң өзгерістерге айтарлықтай төмендеуі байқалды.*

**Түйінді сөздер:** фенотропил, эпилепсия, эпилепсиялық сияқты ұстамалар.

### **Кіріспе**

Эпилепсия – қайталама құрысу ұстамаларымен сипатталатын созылмалы бас миының дерті, яғни ми қызметтерінің бұзылуларының ішіндегі ең жиі кездесетін сырқат. Адамдардың көпшілігі эпилепсия кезінде міндетті аузынан көбік ағып, талықсып қалу керек деп ойлайды. Бірақ, оның түрі көп. Қазіргі таңда 40-тан астам түрі кездеседі. Соған сай белгілері де ір түрлі. Адамдар құламауы да мүмкін, жүріп келе жатып оқыс тұрып қалу, өз-өзінен күлу, бір жақ аяқ-қолы дірілдеп, сезімталдығы төмендейтін жағдайлар болады.

Эпилепсияға орта есеппен алғанда әрбір мың адамның бесеуі шалдығады екен. Ал дамыған елдерде бұл көрсеткіш бойынша 6-10 адамнан келеді. Олардың көбі себебі белгісіз, «идиопатиялық» эпилепсия. Себебі белгілі эпилепсияны «екіншілік» немесе «симптоматиялық» эпилепсия деп атайды. Ол туа бітті даму кемшіліктерінен, жүктілік кезінде аналардың түрлі ауруларға шалдығуынан, балаға оттегі жетіспеуінен, босану кезіндегі жарақаттардан, мидағы ісіктен пайда болады. Аталған факторлардың әсерінен мида эпилепсиялық ұстамалар ошағы қалыптасады. Неврология және эпилепсия орталығының мамандары оны емдеуге барынша күш салуда. Эпилепсияның еміне кең ауқымдағы әдебиеттер арналған (2,4,6,7), бірақ оларда негізінен ұстамаларды басатын эпилепсияға қарсы дәрілік заттардың қолданылуы жөніндегі сұрақтар қамтылған. Тиімді емдік әсердің басты көрсеткіші – эпилепсияға қарсы дәрілік заттардың тиімді мөлшерін таңдау арқылы ұстамалардың алдын алу мүмкіншілігі (2). Кешенді алдын алушы емге, ноотропты заттарды қолдануды қосқанда, аз көңіл бөлінген.

Осы зерттеудің мақсаты – ауру ағымына фенотропилдің әсерін, эпилепсияның әр түрлерімен ауыратын науқастардың ЭЭГ зерттеуі.

Фенотропил (N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон) фармакологиялық әсері бойынша ноотропты дәрілік заттарға жатады (1). Жануарларға жүргізілген тәжірибелік зерттеулерде оның эпилепсияға қарсы әсері анықталған (1). Осы себептен де фенотропилді эпилепсиямен ауыратын науқастардың кешенді еміне қосу мүмкіншілігі біздің назарымызды аударды.

### **Мәліметтер мен әдістер**

Зерттеуге 31,5±5,2 жас аралығындағы 61 науқас алынған (24-і ер адам, 37-і әйел адам). Ауру ұзақтығы оларда орташа есеппен алғанда 2,7±3,5 жыл.

Науқастар 2 топқа бөлінген-негізгі және салыстырмалы топ, жынысы, жасы, ауру ұзақтығы бойынша сәйкестендірілген. Негізгі топтағы науқастарға (31) эпилепсияға қарсы негізгі еммен қоса тәулігіне 100 мг мөлшерде, үздіксіз түрде 2 ай мерзімге фенотропил тағайындалды. Салыстырмалы топтың науқастарына (30) тек қана эпилепсияға қарсы дәрілік заттар тағайындалды.

Зерттеуге жағдайлық – шартты ұстамалары бар (соның ішінде алкогольден бас тартудан кейінгі ұстамалар) және бас миының ісігінен, артерия – веналық мальформациялардан кейін, бас миының қабынуы мен жедел жарақаттарынан кейін пайда болатын ұстамалары бар науқастар алынбады.

2 топтың да науқастарына жалпы – клиникалық зерттеулер, қанның биохимиялық талдауы (соның ішінде бауырдың қызметін көрсететін сынамалар), бауырдың УДЗ-і жүргізіліп, бірақ олардың нәтижесі зерттеу басталғаннан аяқталғанға дейін қалыптыдан ауытқыған жоқ. Сонымен қатар ай сайын науқастардың дене салмағы бақылауда болды.

Барлық науқастарға анықтаудың «бас миына қарау» әдістері арқылы (компьютерлік томография) зерттеу өткізіліп, диагноз қойылған. Онымен қоса, барлық науқастар ЭЭГ-дан 2 рет өткен: фенотропилді қабылдауға дейінгі және қабылдаудан кейінгі уақытта. ЭЭГ мәліметтерін компьютерлік өңдеуден өткізетін Мицар аппаратында жүргізілген. ЭЭГ орташалау әдіспен монополярлы және биполярлы көрсеткіштерде күндіз, тыныштық жағдайда, енжар қалыпта көзі жабық күйде өткізілген. Жиіліктік сипаттамалардың зерттеуі талдау мерзімі 10 с аз түрлік ЭЭГ-да, 3 реттен жазудың әртүрлі бөліктерінде жүргізілді. Сонымен қатар, барлық науқастар ұстамалардың күнделігін жүргізіп, оның қорытындылары дәрігердің қабылдауына келгенде талданып отырды. ЭЭГ мәліметтерін талдау кезінде Е.А.Жирмунскийдің (5) жіктелуі қолданылды.

Науқастарды эпилепсияның түрі бойынша бөлу Халықаралық эпилепсияға қарсы ұйымның (2009ж.) жіктелуі бойынша жасалды. Оған сәйкес аурудың себебі белгісіз (идиопатиялық), көріністік (симптоматикалық), криптогенді түрі ерекшеленеді. Науқастарды ұстамалардың түрі бойынша бөлу Халықаралық ұстамалар жіктелуімен (1981 ж.) сәйкес жүзеге асырылды.

Біздің зерттеуде жайылған және ошақты ұстамалары бар науқастардың қатынасы негізгі және салыстырмалы топта бірдей: 15/16 және 14/16. Науқастарды эпилепсияның түрі бойынша топтастыру келесідей болды: негізгі топта себебі белгісіз эпилепсиясы бар науқастар 29,2% –ды, көріністік – 22,5%, криптогенді – 48,3% –ды; салыстыру

тобында – 26,6% , 26,6 %және 46,8% –ды сәйкесінше құрады. Осы жолмен 2 топ сәйкестендірілді. Дегенмен де, 2 топтағы науқастарда эпилепсияның криптогенді түрі басым болды.

#### Зерттеу нәтижелері мен оларды талқылау

Ауру тарихы мен ұстамалар күнделігіндегі мәліметтерді талдау кезінде зерттеудің басында 29 науқаста (47,5 %) аурудың тыныштық күйі орнады, 32 науқаста (54,2 %) ағымдағы ұстамалар байқалды. Ұстамалардың тыныш күйі тұрақты және тұрақсыз болып С.А.Громов ұсынған жіктелуге сәйкес топтастырылды. Бұл жіктелу бойынша, ұстамалардың тыныш күйі 1 жылға дейін сақталса, тұрақсыз, ал 1 жылдан асса, тұрақты болып саналады. 2 топтағы ұстамалы шаншулары бар және тыныш күйдегі науқастардың қатынасы зерттеудің басталуынан және аяқталуына дейінгі кезеңдегі ара қатынасы 1-кестеде көрсетілген.

1 кесте - Зерттеу барысында тыныш күйдегі және ұстама кезіндегі науқастардың арақатынасы

Топ	Тыныш күй								Ремиссиядан тыс			
	тұрақты				тұрақсыз				Зерттеудің басында		Зерттеудің соңында	
	Зерттеудің басында		Зерттеудің соңында		Зерттеудің басында		Зерттеудің соңында					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Негізгі (n=31)	14	41,5	14	41,5	2	6,4	6	19,3*	15	48,3	11	35,4*
Салыстырмалы (n=30)	5	16,6	5	16,6	8	26,6	7	23,3	17	56,6	18	60

1-кестеде көрініп тұрғандай, фенотропилмен емделгеннен кейін тыныш күйдегі науқастардың саны 13% артқан ( $p < 0,05$ ), ал салыстырмалы топтағы ұстамалы шаншулары бар және тыныш күйдегі науқастар санының ара қатынасы зерттеу аяқталғанға дейін еш өзгермеді.

Зерттеудің басында жүргізілген ұстамалардың санын бағалау (2-кесте), сонымен қатар олардың жиілігі (1 науқасқа шаққандағы ұстамалардың саны) негізгі топ науқастарындағы ұстамалардың жалпы санының біршама артқандығын көрсетті ( $p < 0,05$ ). Дегенмен, зерттеу аяқталғанда осы науқастарда ұстамалар саны мен жиілігінің 2 есе қысқарғандығы анықталды ( $p < 0,05$ ). Ең жақсы жетістіктер біріншілік – жайылған ұстамалармен көрінетін эпилепсияның себебі белгісіз және криптогенді түрлерінде қол жеткізілді.

2 кесте - Бақылау кезінде ұстаманың саны және еселігі

Бір ай ішіндегі ұстама саны	Негізгі топ (n=31)		Салыстырмалы топ (n=30)	
	Зерттеудің басында	Зерттеудің соңында	Зерттеудің басында	Зерттеудің соңында
Барлығы	88,5±7,2	47,5±4,8*	39,0±3,3	43,5±4,6
Орташа еселігі	2,8±0,5	1,5±0,2*	1,30±0,9	1,5±0,5

Фенотропилді қабылдау кезіндегі ұстамалардың жиілігін бағалаудан басқа біз дәрілік заттардың өзара тиімді үйлесімділігін анықтауға эпилепсиялық. Себебі, зерттеу басталғанға дейін науқастарға әртүрлі эпилепсияға қарсы дәрілік заттар тағайындалған болатын. Эпилепсияға қарсы дәрілік заттар емінің барысы олардың қандағы мөлшерін анықтау мен ЭЭГ-ны бақылау арқылы жүзеге асты.

Зерттеу кезінде қолданылған эпилепсияға қарсы дәрілік заттар 3-кестеде көрсетілген.

3 кесте - Эпилепсияға қарсы қолданылатын дәрілік заттар

Эпилепсияға қарсы дәрілік зат	Негізгі топ (n= 31)						Салыстырмалы топ (n =30)					
	Науқас саны				Орташа тәуліктік мөлшер		Науқас саны				Орташа тәуліктік мөлшер	
	Зерттеудің басында		Зерттеудің соңында		Зерттеудің басында	Зерттеудің соңында	Зерттеудің басында		Зерттеудің соңында		Зерттеудің басында	Зерттеудің соңында
	абс.	%	абс.	%			абс.	%	абс.	%		
Вальпроат	20	64,5	21	67,7	1310	1388	15	50	17	56,6	1325	1416
Карбамазепин	5	16,1	5	16,1	1000	1050	3	10	5	16,6	1200	1000

Ламотриджин	9	29,1	9	29,1	275	280	6	20	6	20	225	250
Топиромат	-		1	3,2	-	200	0	-	2	6,6	-	112,5
Барбитурат	2	6,4	0	250	0		7	23,3	4	13,3	150	275
Монотерапия	26	83,8	26	83,8	-	-	29	96,6	26	86,6	-	-
Политерапия	5	16,2	5	16,2	-	-	1	3,4	4	13,3	-	-

3-кестеде көрініп тұрғандай, 2 топта да вальпроаттарды қабылдайтын науқастар саны басым, бірақ та бұларда салыстырмалы топқа қарағанда эпилепсияға қарсы дәрілік заттардың тұрақты мөлшері анықталды. Эпилепсияға қарсы дәрілік заттардың зерттеу барысында тәуліктік орташа мөлшері зерттеудің соңына қарай айтарлықтай жоғарыламады ( $p < 0,05$ ). Көпшілік жағдайда 1 ғана дәрілік затпен ем жүргізілген. Бірақ зерттеудің соңына қарай салыстырмалы топта бірнеше эпилепсияға қарсы дәрілік заттарды қабылдайтын науқастардың саны өскен ( $p < 0,05$ ). Бұл жағдайды жалғыз ғана эпилепсияға қарсы дәрілік заттарды қабылдаумен байланысты болған ұстамаларды бақылаудың болмауымен байланыстырамыз. Бақылау кезінде үш жағдайда ТҚДЗ-дың дене салмағының төмендеуі түріндегі жанама әсері байқалды (екеуі салыстырмалы топта, біреуі негізгі топта).

Көрініп тұрғандай, жоғарыда келтірілген деректемелер фенотропилдің жағымды оң әсерін білдіреді. Бірақта, бұл қорытынды ары қарай зерттеуді, қазіргіден де көп науқас санын зерттеуге тартуды қажет етеді.

Науқастарды емдеу ЭЭГ-нің бақылауымен жүргізіледі. Бұл жалпылама ұстамасы бар науқастарды жүргізудің стандарттарына кіреді. ЭЭГ сипаттамасы 4-кестеде келтірілген.

4 кесте – Зерттеу кезінде ЭЭГ түрінің сипаттамасы

ЭЭГ түрі	Негізгі топ (n= 31)				Салыстырмалы топ (n= 30)			
	Зерттеудің басында		Зерттеудің соңында		Зерттеудің басында		Зерттеудің соңында	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ұйымдасқан	18	58	17	54,8	13	43,3	12	40
Ұйымдаспаған, $\alpha$ -белсенділіктің жоғарылауымен	5	16	11	35,4*	7	23,3	8	26,6
Үлесімді емес	8	25,8	3	9,6*	6	20	7	23,3
Үйлесімділігі жоғары	0	-	0	-	4	13,3	3	10

ЭЭГ құрамасының талдауы зерттеу басында негізгі топ науқастарында шартты түрде қалыпты ЭЭГ түрінің басым болғандығын көрсетті. Ал салыстырмалы топта ЭЭГ қалыптан тыс (патологиялық) түрлері шартты түрде қалыпты ЭЭГ-ның түрлерінің басым болуымен тіркелді. Зерттеу соңында негізгі топта ЭЭГ үйлесімсіз түрі тіркелген науқастардың саны айтарлықтай төмендеді. Бұл ЭЭГ оң нәтижесін көрсетті. Салыстырмалы топтағы науқастардың ЭЭГ-ның түрлерінде маңызды өзгерістер анықталған жоқ. Науқастардың ЭЭГ-ның сапалы сипаттамасы үшін біз оның жиілігіне баға беруді жөн көрдік. ЭЭГ-ның негізгі ырғағындағы орташа жиіліктегі сипаттамалары бақылаудың басында негізгі топта  $9,82 \pm 0,21$  Гц, зерттеу соңында  $10,73 \pm 0,12$  Гц болды. Салыстырмалы тобында бұл көрсеткіштер  $9,98 \pm 0,04$  және  $10,02 \pm 0,07$  Гц-ті құрады. Зерттеу аяқталғанда  $\alpha$ -белсенділіктің жиілігі артқандығы байқалды.

ЭЭГ-дағы эпилепсияға тән өзгерістер Халықаралық жіктелуге сай бағаланып, олардың шыңы, өткір толқындары, толқын кешендерінің шыңы, көптік жабыспалары, фотопароксизмальды реакциялары есепке алынды. Бұл көрсеткіштер 5-кестеде көрсетілген.

5 кесте - ЭЭГ-дағы эпилепсиялық өзгерістер

Эпилепсиялық белсенділік	Негізгі топ (n=31)				Салыстырмалы топ (n=30)			
	Зерттеудің басында		Зерттеудің соңында		Зерттеудің басында		Зерттеудің соңында	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бар	17	54,8	11	35,5*	10	33,3	9	30
Жоқ	14	45,2	20	64,5*	20	66,7	21	70

ЭЭГ-дағы патологиялық өзгерістерді талдағанда зерттеудің басында негізгі топта оның едәуір жоғары деңгейі назар аудартты. Ал салыстырмалы топта патологиялық өзгерістер 1/3 – де тіркелді. Дегенмен, ЭЭГ-дағы эпилепсиялық өзгерістердің талдауы зерттеу аяқталғаннан кейін эпилепсияға қарсы дәрілік заттармен қатар фенотропилді қоса қабылдаған науқастарда статистикалық көрсеткішінің төмендегенін ( $p < 0,05$ ) көрсетті.

Анықталған клиникалық және ЭЭГ-ның ағымдық көрсеткіштері бақылаудағы науқастардың жүйкепсихологиялық тестінің нәтижесімен ара қатынасы бірдей болды.

Осы себептерден, жүргізілген зерттеу мәліметтері кешенді емге фенотропилді қосу арқылы эпилепсияның әр түрімен ауыратын науқастарда ұстаманың жиілігін азайта отырып, олардың пайда болуының алдын алады. Ең жақсы нәтижелер біріншілік-жайылған ұстамасы бар эпилепсияның себебі белгісіз және криптогенді түрлерінде көрінді. Бұл тек клиникалық мәліметтер негізінде емес, сонымен қатар оң ЭЭГ нәтижелері арқылы дәлелденді. Онымен қоса, қан құрамында эпилепсияға қарсы дәрілік заттардың орташа тәуліктік дозасын қолданғандағы мөлшерінің тұрақталуы, эпилепсияға қарсы дәрілік заттармен қоса фенотропилді қолданған науқастарда жанама әсерінің төмен жиілікте байқалуы наза аудартады. Соңғысы кеңейтілген бақылауды талап етеді.

Қорыта келгенде, алынған зерттеу нәтижелері фенотропилді эпилепсияның әр түрімен ауыратын науқастарға кешенді ем құрамында ноотропты дәрілік зат ретінде қабылдауға болады.

#### ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Ахйпкина В.И., Воронина Т.А. В кн.: Спектр фармакологического эффекта фенотропила. Фенотропил. Экспериментально-клиническая фармакология и практическое применение (сборник статей ГУ НИИ фармакологии РАМН). – М., 2014. – С. 2-8.
- 2 Громов С.Л., Карташова Е.В., Якунина О.Я., Акимченко М.А. Изменение личности в инициальном периоде эпилепсии (клиника, лечение, профилактика). – СПб, 2011. – С. 14-15.
- 3 Громов С.А. Деремиссионная и контролируемая эпилепсия. В кн.: Актуальные проблемы современной неврологии, психиатрии и нейрохирургии: Материалы конференции. – СПб, 2013. – С. 21-26.
- 4 Громов С.А., Хоршев С.К. Оптимизация ионотерапии эпилепсии (клинико-фармакологическое исследование) // Журн. Неврол. Психиат. – 2011. - № 7. – С. 15-17.
- 5 Жирмунская Е.А. Атлас клинической электроэнцефалографии. - М: Медицина, 2012.
- 6 Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и стандарты терапии (справочное руководство). – М., 2015.
- 7 Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Ракова Е.А. Побочные эффекты антиконвульсантов при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии // Журн. Неврол. и психиат. – 2007. - № 7. – С. 34-36.

**К. Кунанбай, Е.Ш. Кудобаев, Ж.О. Омирбекова**

*Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова*

*Кафедра внутренних болезней №2*

*с курсом клинической фармакологии и фармакотерапии*

#### ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНОТРОПИЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИИ

**Резюме.** Изучалось влияние фенотропила в сочетании с антиконвульсантами на течение различных форм эпилепсии и ЭЭГ. Пациентам основной группы (31) на фоне базисной терапии противозепилептическими препаратами (ПЭП) назначался фенотропил в дозе 100 мг/сут непрерывным курсом, длительностью 2 мес. Оценка терапии велась по отношению к группе сравнения (30 человек), пациентам которой назначались только ПЭП. В основной группе больных отмечено достоверное уменьшение числа припадков и положительные сдвиги на ЭЭГ со снижением индекса эпилептиформных изменений.

**Ключевые слова:** фенотропил, эпилепсия, эпилептические припадки.

**K. Kunanbai, E.Sh. Kudabaev, G.O. Omirbekova**

*Asfendiyarov Kazakh National Medical University*

*Department of Internal Medicine №2*

*with the course of clinical pharmacology and pharmacotherapy*

#### COMPLEX TREATMENT OF EPILEPSY WITH PHENOTROPIL

**Resume.** Effect of phenotropil in combination with anticonvulsant drugs on the course of different forms of epilepsy and EEG parameters has been studied. Patients of a main group (31 patients) received phenotropil, along with antiepileptic drugs (AEP), in dosage 100 mg daily during 2 months. Effect of the therapy was compared to the patients of comparison group (30 patients) treated with AEP only. In the main group, the significant decrease of seizures and positive changes on the EEG with the reduction of the index of epileptiform changes was observed.

**Keywords:** phenotropil, epilepsy, epileptic seizures.