

# ЭНТРОП®

## Супер Ноотроп



- **Выраженное антиамнестическое действие (в 25 раз сильнее, чем у пирацетама).**
- **Мощный антиастенический эффект.**
- **Эффективен с первых часов приёма.**



Р.с. МОЗ Украины UA/5233/01/02 от 18.10.2006г.  
Перед использованием ознакомьтесь с инструкцией.

**OLFA**

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МАРКЕТИНГ  
И ДИСТРИБЬЮЦИЯ  
тел. (044) 530-11-38  
[www.olfa.kiev.ua](http://www.olfa.kiev.ua)

# Когнітивні розлади у хворих з фокальними епілепсіями та їх корекція

I.V. ТОДОРІВ

/Івано-Франківський національний медичний університет/

## Резюме

### Когнитивные расстройства у больных с фокальными эпилепсиями и их коррекция

И.В. Тодорив

В статье приведены результаты клинического исследования с изучением эффективности ноотропного препарата энтроп в лечении когнитивных расстройств у больных с разными формами эпилепсии. Доказано, что энтроп значительно улучшает когнитивно-мнестические функции у таких пациентов и может быть рекомендован для комплексного лечения разных форм эпилепсии.

**Ключевые слова:** эпилепсия, ноотропы, когнитивные расстройства, электроэнцефалография

## Summary

### Cognitive Disorders of Patients with Focal Epilepsy and Correction

I.V. Todoriv

The article includes results of clinical studies on efficacy of the nootropic drug Entrop in treatment of the cognitive disorders that are characteristic for the patients with different forms of epilepsy. Entrop has been proven to significantly improve cognitive and mnesic functions in this kind of patients, thus it can be recommended for complex treatment of different forms of epilepsy.

**Key words:** epilepsy, nootropics, cognitive disorder, electroencephalogram

## Вступ

Незважаючи на значну поширеність епілепсії (близько 1% населення), лікуванню психічних, зокрема, когнітивних розладів, що супроводжують її, приділяється недостатня увага. Загальноприйнятною практикою рекомендацій щодо ведення таких хворих є монотерапія антиконвульсантами. Однак, епілепсія може дебютувати психічними, зокрема, когнітивними розладами, до яких згодом приєднуються судомні напади. Когнітивні розлади проявляються навіть за наявності в анамнезі поодиноких судомних нападів і є одними з основних факторів грубої соціальної дезадаптації та інвалідизації [2]. Перші систематичні клінічні описи порушень у психічній сфері, характері і особистості хворих на епілепсію датуються серединою XIX ст. Впродовж багатьох десятиліть склалися уявлення про особливості інтелектуально-мнестичної і емоційно-вольової сфер і особистості таких хворих. Ці уявлення нерідко переходять з одного літературного джерела в інше без урахування патоморфозу захворювання і тому не можуть достатньо відображати клінічну реальність [6]. Вони охоплюють брадіфренію, ґрунтовність, в'язкість, конкретність мислення, зниження процесів узагальнення, збіднення мови, зниження обсягу уваги і порушення її переключання, розлади пам'яті у вигляді порушення довільної репродукції, ретенції і фіксації, зниження кола зацікавлень.

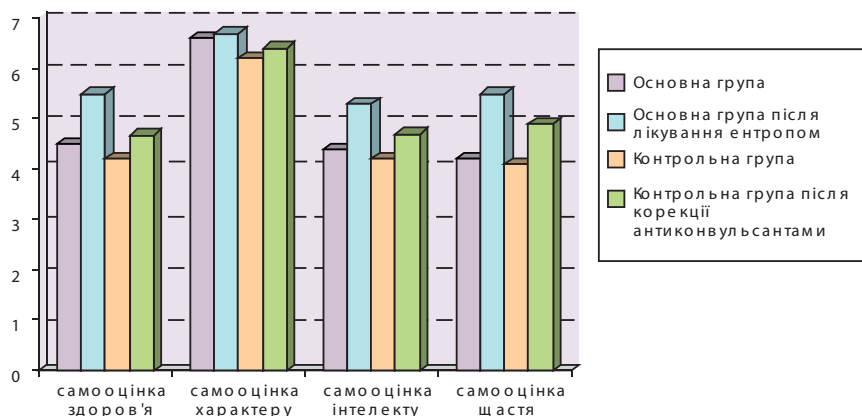
На пізніх етапах розвитку хвороби з'являється виражене зниження інтелекту, деменція, яка визначається як концентрична. Цей стан властивий близько 52% усіх хворих, які стоять на обліку в психоневрологічних диспансерах [4]. Концентрична епілептична деменція полягає не тільки в значному зниженні пам'яті, вкрай ґрунтовному мисленні, але і в зосередженні уваги виключно на своєму стані, різко вираженому егоїзмі, звуженні кола зацікав-

лень. Як відомо, концентрична епілептична деменція поділяється на легку, помірну і тяжку. У випадку легкої деменції здатність працювати і соціальна активність у хворих повністю порушена, але зберігається здатність жити незалежно, підтримувати особисту гігієну, а також не порушується розпізнавання. У випадку помірної деменції незалежне існування можливе, але ускладнене, і такі хворі потребують догляду. У випадку важкої деменції порушена повсякденна активність. Хворі потребують постійної підтримки і догляду. Вони не здатні дотримуватись мінімальних вимог особистої гігієни. У них також порушені і рухові функції.

Когнітивні розлади та епілептична деменція часто є складовою частиною епілептичної хвороби, надто якщо епілептичне вогнище розташоване в кіркових зонах правої півкулі, таламусі, мозочку, медіобазальних утвореннях (Яворська В.О., Фломін Ю.В., Гребенюк А.В., 2008). Зазвичай, когнітивні функції формуються в результаті інтегрованої діяльності різних відділів головного мозку [5]. На наявність або відсутність когнітивних розладів суттєво впливає розірваність міжнейрональних зв'язків. Таким чином, когнітивні розлади напряму впливають на якість життя цих хворих і значно обмежують їх у професійній діяльності.

Когнітивні розлади можна і треба лікувати на всіх стадіях епілептичної хвороби. Звичайно, лікування когнітивних розладів більш ефективно за умов максимального контролю нападів, чого можна досягти коректним призначенням антиконвульсантів, хоча останні також здатні викликати зниження когнітивних функцій.

Для лікування когнітивних розладів і концентричної епілептичної деменції застосовуються вазоактивні середники, антиагреганти, препарати метаболічної дії, тощо. Більшість з цих середників, як відомо, виявляє проконвульсивну дію. Одним із сучасних напрямів щодо корекції когнітивних розладів і деменції є терапія ноотропа-



**Рис. 1.** Динаміка зміни самооцінки за даними патопсихологічного тестування у хворих основної і контрольної груп

ми, основними механізмами дії яких вважається вплив на метаболічні та біоенергетичні процеси в нервовій клітині і взаємодія з нейромедіаторними системами мозку. Доступні на сьогодні ноотропні препарати найбільш ефективні для лікування пацієнтів з легкими або помірними когнітивними розладами. Однією з причин неефективного лікування виражених когнітивних та інших коморбідних розладів є відсутність лікарських середників, що впливають на більшість патогенетичних механізмів епілептичної хвороби. Таким чином, лікування епілепсії може проходити в умовах поліпрагмазії і, як наслідок, проблем зниженого комплаєнсу.

Одним із найбільш ефективних напрямів лікування епілептичної хвороби є нейропротекція, тобто захист головного мозку як за наявності патології, так і за умов хронічного стресу [1]. Більш сучасний напрям у комплексному лікуванні, зокрема, епілепсії пов'язаний з нейромодуляцією, тобто фармакологічним впливом не тільки на окремо взятий рецептор, а на комплекс функціональних систем людини, коли забезпечується системний гомеостаз, який веде до перебудови функціональних систем. Лікарським середником, який на сьогодні виявляє такий нейромодуляційний ефект, є ентроп (N-карбамаїлметил-4-феніл-2-піролідон, виробництва АТ «Олайнфарм», Латвія). Він є препаратом з ноотропним та церебропротективним ефектом, який позитивно впливає на метаболізм та кровообіг головного мозку: стимулює окисно-відновні процеси, покращує регіонарний кровообіг в ішемізованих ділянках мозку, підвищує утилізацію глюкози. Оптимізуючи енергетичні процеси головного мозку, він сприяє підвищенню стійкості центральної нервової системи до гіпоксії та токсичних чинників. Ентроп покращує процеси навчання, сприяє консолідації пам'яті, відновлює та стабілізує порушені інтегративні функції мозку; підвищує фізичну працездатність. Препарат виявляє помірну анксиолітичну та седативну дію, послаблюючи тривогу, страх, посилює і пролонгує дію снодійних, наркотичних та протипаркінсонічних засобів.

За перорального прийому препарат швидко всмоктується в тонкому кишечнику; біодоступність становить майже 100%. Максимальну концентрацію в плазмі крові відзначають через 30 хв. після прийому всередину. Період напіввиведення – 4–5 год. Препарат не зв'язується з білками плазми крові і не метаболізується в організмі. Виводиться в основному з сечею в незміненому вигляді (95% прийнятої дози впродовж 30 год.). Препарат добре розподіляється в тканинах, проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Максимальну концентрацію відзначають в корі лобових, скроневих і потиличних часток головного мозку, а також мозочка.

**Метою** даної роботи є аналіз когнітивних розладів і епілептичної деменції, що супроводжують різні види фокальної епілепсії (криптогенної та ідіопатичної) і корекція їх ентропом в дозі 100 мг на добу протягом 1–2 місяців, залежно від їхньої тяжкості.

## Матеріали та методи дослідження

З цієї метою було досліджено 30 пацієнтів (основна група), набраних випадковим методом з криптогенними та ідіопатичними формами епілепсії до лікування ентропом і через 40 днів після лікування. Серед обстежених були 12 жінок і 18 чоловіків віком від 18 до 59 років з тривалістю захворювання від 5 до 22 років, які здійснювали стаціонарне лікування

в умовах обласної клінічної психоневрологічної лікарні або на амбулаторному прийомі у психіатра. З них 23 пацієнти (15 чоловіків і 8 жінок) проходили неодноразове лікування в умовах психіатричної лікарні.

Група порівняння складала 20 стаціонарних або амбулаторних хворих (12 чоловіків і 8 жінок), лікування яких полягало у прийомі тільки антиконвульсантів.

Група виключення – хворі з тяжкими соматичними або неврологічними розладами, важкою деменцією та психотичними розладами на момент обстеження.

Серед обстежуваних пацієнтів основної групи 13 хворих були досліджені в умовах стаціонару і 17 – в умовах амбулаторного прийому.

У 7 з обстежених стаціонарних хворих причиною епілептичної хвороби була ЧМТ, у 2 – нейроінфекція, у 1 – пухлина мозку. У інших хворих причину захворювання встановити не вдалося. Тривалість хвороби складала від 9 до 20 років з частотою нападів від 1 до 7 на місяць. Більшість пацієнтів (24) перенесли розгорнуті тоніко-клонічні напади. Інші (6) – складні фокальні напади. Практично всі хворі мали численні госпіталізації (від 1 до 20, в середньому 6,9). Восьмеро з них перенесли гострі епілептичні психози – сутінкові розлади свідомості і гострі епілептичні параноїди. Особливістю соціального статусу була відсутність у 7 хворих закінченої середньої освіти.

Із 17 амбулаторних пацієнтів у 2 причиною епілептичної хвороби була ЧМТ, у 2 – нейроінфекція і у 1 пацієнтки – пухлина головного мозку. У інших пацієнтів причину захворювання встановити не вдалося. Тривалість захворювання у цієї групи обстежених складала від 4 місяців до 6 років. Дев'ять пацієнтів перенесли розгорнуті тоніко-клонічні напади, у інших 6 напади були складними фокальними, у 7 – поліморфними. Три пацієнти мали післянападні сутінкові розлади свідомості.

Було застосовано такі методи дослідження: клінічний, патопсихологічний і біоелектричний метод (здійснювався візуальний і спектральний аналіз ЕЕГ). Протокол патопсихологічного обстеження містив блоки самооцінки (самооцінка за 9-бальною шкалою здоров'я, характеру, інтелекту, щастя), пам'яті (запам'ятовування 10 слів і піктограм), блок уваги (віднімання від 100, таблиці Шульте, пошук антонімів і синонімів до слів), блок мислення (класифікація, виключення, асоціативний експеримент, встановлення відношень, порівняння понять, виключення, розуміння прислів'їв). Також визначався коефіцієнт інтелекту за допомогою матриць Равена.

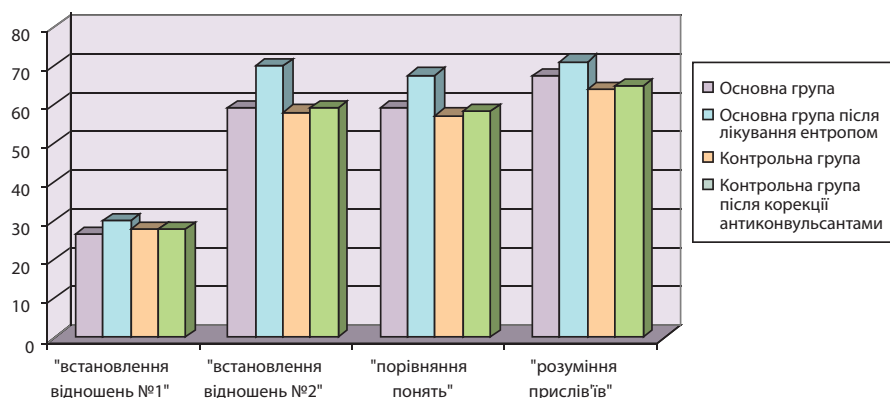


Рис. 2. Динаміка змін мислення за даними патопсихологічного тестування у хворих основної і контрольної груп

## Результати та їх обговорення

30 пацієнтів основної групи і 20 пацієнтів контрольної групи отримали повний курс лікування і обстеження згідно з дизайном дослідження. Жоден із досліджуваних пацієнтів не відмовився від лікування і обстеження. У всіх пацієнтів були виявлені різного ступеня когнітивні розлади. У хворих основної групи після курсу лікування частота нападів зменшилась у середньому на 50%, а у хворих контрольної групи – на 43%.

Під час дослідження самооцінки з'ясувалося, що після лікування ентропом у всіх хворих вона незначно зросла (рис. 1). Так, самооцінка здоров'я зросла в середньому з 4,5 до 5,5 (4 бали – «більш-менш хворий» і 5 балів – «середній стан здоров'я»). Самооцінка характеру зросла з 6,6 до 6,7 (6 балів – «непоганий характер» і 7 балів – «більш-менш добрий характер»). Самооцінка інтелекту зросла з 4,4 до 5,3 (4 бали – «більш-менш нерозумний» і 5 балів – «середні розумові здібності»). Самооцінка щастя зросла від 4,2 до 5,5 (4 бали – «мало щасливий» і 5 балів – «не дуже щасливий»).

В контрольній групі самооцінка здоров'я після лікування зросла з 4,2 до 4,6 (4 бали – «більш-менш хворий»). Самооцінка характеру зросла з 6,2 до 6,4 (6 балів – «звичайний характер»). Самооцінка інтелекту зросла з 4,2 до 4,7 (4 бали – «більш-менш нерозумний»). Самооцінка щастя зросла від 4,1 до 4,9 (4 бали – «мало щасливий»).

Таким чином, хворі основної і контрольної груп продемонстрували змінені критичні властивості, на фоні яких пацієнти основної групи після лікування ентропом виявили більше підвищення самооцінки, особливо за шкалами «самооцінка щастя», «самооцінка здоров'я» і «самооцінка інтелекту». Суб'єктивно це виявлялося як зростання впевненості у собі, зменшення почуття «меншовартості», безнадії.

Під час оцінки пам'яті виявилось, що хворі на фокальну епілепсію загалом демонструють значно нижчі мнестичні функції. У хворих основної групи в порівнянні з хворими контрольної групи ентроп більш ефективно покращував ці функції. Найбільш ефективно (на 65,9%) покращувалося запам'ятовування під час першої спроби (в середньому, від 4,28 до 7,1), і відстрочене відтворення (в середньому, з 3,7 слів до 4,6).

Пацієнти, яких лікували тільки антиконвульсантами, також продемонстрували поліпшення мнестичних функцій, особливо під час першого відтворення (на 8,6%; в середньому, з 4,51 слів до 4,9) і відстроченого відтворення (з 3,7 слів до 4).

Таким чином, і зменшення кількості нападів, і корекція когнітивних розладів ентропом у динаміці покращують мнестичні функції хворих. Тому більш ефективною є корекція розумових розладів додатковим призначенням ентропу.

Під час дослідження уваги методом віднімання 3 від 100 у хворих основної групи виявилось, що з 30 пацієнтів 4 досліджуваних не змогли виконати завдання. У 5 пацієнтів виявилась нестійка увага. Тільки у 2 пацієнтів після лікування виявилась позитивна динаміка.

Серед досліджуваних з контрольної групи четверо пацієнтів також не змогли виконати це завдання. У 4 пацієнтів було виявлено нестійку увагу. Після корекції антиконвульсантами у 1 пацієнта незначно

покращилися результати цього обстеження.

Під час дослідження уваги за таблицями Шульте серед хворих основної групи тільки у 3 пацієнтів виявились нормальними стійкість уваги і динаміки працездатності. Двоє хворих не змогли виконати завдання. Найменший час на «проходження» таблиці складав 28 секунд, а найбільший – 4 хв. і 3 сек. У цієї групи час виконання тесту складав в середньому 117 сек. Після лікування ентропом хворі «проходили» таблицю в середньому за 105 сек.

У хворих контрольної групи під час дослідження уваги за таблицями Шульте 3 хворих не змогли виконати це дослідження. В динаміці ці хворі не продемонстрували поліпшення результатів під час «проходження» таблиць.

За результатами досліджень мислення з використанням методик на класифікацію, виключення і асоціативний експеримент 3 пацієнти основної групи не змогли виконати завдання, а 2 досліджуваних показали нормальні результати. У 17 мислення було деталізованим, у 16 – конкретно-ситуативним і у 5 – сповільненим (рис. 2). Після лікування ентропом у 6 пацієнтів виявилось зменшення деталізації, сповільнення мислення. У 7 пацієнтів із конкретно-ситуаційним мисленням з'явилися ознаки логічно-образного мислення.

Серед хворих контрольної групи 19 пацієнтів змогли виконати обстеження під час дослідження мислення з використанням методик на класифікацію, виключення і асоціативний експеримент. У 7 пацієнтів виявилось деталізоване мислення, у 9 – конкретно-ситуаційне і у 4 – сповільнене. Після корекції дози антиконвульсанта тільки у 2 хворих було виявлено ознаки логічного мислення і у 1 хворого зменшилася деталізація.

Під час виконання тестів на встановлення відношень, порівняння понять і розуміння прислів'їв 4 досліджуваних основної групи не змогли виконати завдання, а 3 пацієнти після лікування показали негативний результат, що, ймовірно, було пов'язано з перенесеними тяжкими психотичними розладами. Інші хворі виявили в динаміці зростання правильних відповідей на завдання.

Як бачимо на рис. 2, у хворих контрольної групи також покращувалася якість мислення, хоча і в меншій мірі.

Під час визначення коефіцієнту інтелекту за допомогою матриць Равена 2 хворих основної групи і 1 пацієнт контрольної групи не змогли виконати завдання. В середньому, у обстежуваних коефіцієнт інтелекту дорівнював 87 у хворих основної групи і 91 – у хворих контрольної групи. Під час динамічного дослідження цей показник незначно зріс (таблиця).

**Таблиця.** Динаміка показника коефіцієнту інтелекту (IQ) у хворих основної і контрольної груп

IQ	Основна група, до лікування	Основна група, після лікування ентропом	Контроль-на група	Контроль-на група, після корекції антиконвульсантами
70–80	2	2	2	2
80–90	16	14	13	12
90–100	3	5	3	4
>100	7	7	1	1

Серед хворих основної групи з фокальною епілепсією і когнітивними розладами під час реєстрації ЕЕГ у 4 хворих виявилася нормальна ЕЕГ. У 4 досліджуваних був зареєстрований «плаский» варіант ЕЕГ. Він був характерний для пацієнтів з вираженою імпульсивністю, дисфоріями або значними характерологічними розладами. У 8 пацієнтів виявилися легкі або помірні дифузні розлади біоелектричної активності головного мозку і у 6 хворих виявилася генералізована, білатерально-асинхронна епілептична активність «спайк-хвиля», з більшою амплітудою в лобних або скроневих відведеннях. Причому епілептична активність була присутня в основному у амбулаторних пацієнтів віком від 18 до 29 років.

Під час повторних досліджень ЕЕГ серед хворих основної групи після лікування ентропом у 7 пацієнтів з легкими або помірними дифузними змінами ЕЕГ індекс повільних хвиль зменшився від 12% до 35%, переважно в скроневих або лобних відведеннях, що вказує на виражений вплив ентропу на функціональну активність цих структур головного мозку. Незважаючи на зменшення частоти нападів в середньому на 50%, генералізована епілептична активність зменшилася лише у 4 хворих.

У хворих контрольної групи після корекції антиконвульсивної терапії частота нападів зменшилася в середньому на 43%. При повторному ЕЕГ-дослідженні через 40 днів не спостерігалось вираженого зменшення дифузних або фокальних змін біоелектричної активності головного мозку. У 2 хворих зменшилася тривалість і амплітуда генералізованих розрядів епілептичної активності.

## Висновок

Таким чином, хворі з симптоматичними або криптогенними епілепсіями демонструють знижену критику, зокрема, підвищення самооцінки за шкалами «щастя», «здоров'я» та «інтелекту». Після лікування ентропом такі пацієнти виявляють підвищення самооцінки.

Зменшення кількості нападів і корекція когнітивних розладів ентропом у динаміці покращують мнестичні функції хворих.

У хворих і основної, і контрольної груп після корекції лікування покращилася якість мислення, але ефективніше це виявлялося у групі, де пацієнтам додатково призначався ентроп.

Дослідження біоелектричної активності головного мозку дозволяє більш ефективно контролювати динаміку функціональної недостатності головного мозку, ніж епілептичну активність головного мозку через порівняно короткий термін лікування (40 днів).

Таким чином, результати дослідження дозволяють рекомендувати ентроп в якості ноотропного препарату для комплексного лікування пацієнтів з різними формами епілепсії.

## Література

1. Бурчинський С.Г. Сучасні підходи до фармакотерапії вік-залежних порушень когнітивних функцій [Текст] / С.Г. Бурчинський // Ліки. – 2007. – №3–4. – С. 17–20.
2. Тодорів І.В., Пітик М.І. Лімбічна епілепсія – клініка, патогенез, лікування [Текст] / М.І. Пітик, І.В. Тодорів. – Івано-Франківськ: Місто НВ, 2007. – 164 с.
3. Антипчук Е.Ю., Логановский К.Н., Чупровская Н.Ю. с соавт. Олатропил в лечении когнитивных нарушений у пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы [Текст] / Н.Ю. Чупровская, К.Н. Логановский, Е.Ю. Антипчук // Український неврологічний журнал. – 2007. – №4. – С. 75–82
4. Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии [Текст] / Б.А. Казаковцев. – М. – 1999.
5. Захаров В.В. Нарушение когнитивных функций как медико-социальная проблема [Текст] / В.В. Захаров // Доктор Ру. – №5. – 2006. – С. 19–23.
6. Яковлева Ю.А. Формирование психических нарушений при эпилепсии [Текст] / Ю.А. Яковлева // Обзрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2007. – Том 4/№ 2. – С. 21–28.