Сведения об авторах:

Гандылян Кристина Семеновна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; тел.: 89624546718; e-mail: gandylyanks@mail.ru

Карпов Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; тел.: 89054101523; e-mail: karpov25@rambler.ru

Романенко Илья Петрович, врач-стоматолог, соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; тел.: 89283023272; e-mail: ilyha26r@gmail.com

Караков Карен Григорьевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии; тел.: 89624466000; e-mail: terstomsgma@yandex.ru

Зеленский Владимир Александрович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой стоматологии общей практики и детской стоматологии; тел.: 89624460793; e-mail: zelenskiiva@yandex.ru

© В. А. Батурин, С. Н. Руденко, 2015

УДК 616.853-053.3/5-08

DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10097>

ISSN – 2073-8137

ИЗМЕНЕНИЕ ПОЗНАВАТЕЛЬНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕНЗОНАЛОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЕГО ФАРМАКОКИНЕТИКИ

В. А. Батурин^{1, 3}, С. Н. Руденко²

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

² Ставропольская краевая клиническая больница, Россия

³ Центр клинической фармакологии и фармакотерапии, Ставрополь, Россия

CHANGE OF COGNITION IN EPILEPTIC CHILDREN AT BENZONAL TREATMENT DEPENDING ON INDIVIDUAL SPECIFICITIES OF ITS PHARMACOKINETICS

Baturin V. A.^{1, 3}, Rudenko S. N.²

¹ Stavropol State Medical University, Russia

² Stavropol Regional Clinical Hospital, Russia

³ Center for Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Stavropol, Russia

Обследовались дети, больные эпилепсией и получающие противоэпилептические средства: бензонал и препараты вальпроевой кислоты. Изучены концентрации в плазме крови бензонала и его основного метаболита – фенобарбитала, а также вальпроатов. Среди детей, получавших бензонал, по результатам терапевтического лекарственного мониторинга можно было выделить три группы. В первую были отнесены дети с концентрацией бензонала в крови выше 2 мкг/мл и фенобарбитала – 10–30 мкг/мл. Во вторую – больные, у которых концентрация бензонала была минимальной (менее 2 мкг/мл), а уровень фенобарбитала также 10–30 мкг/мл. В третью группу – дети с низким содержанием бензонала и высоким уровнем плазменного фенобарбитала (35–40 мкг/мл). Через 1 год лечения у больных с высоким уровнем фенобарбитала в крови наблюдалось значимое снижение психофизиологических показателей внимания, памяти и мышления.

Ключевые слова: эпилепсия, дети, бензонал, фенобарбитал, терапевтический лекарственный мониторинг, когнитивная функция

We surveyed children with epilepsy and those receiving antiepileptic drugs: benzonol and valproates. The concentrations of benzonol and its main metabolite – phenobarbital, and valproates in blood plasma were studied. By the results of therapeutic drug monitoring the children treated with benzonol, can be divided into three groups. The children with the concentration of benzonol above 2 mcg/ml and phenobarbital – 10–30 mcg/ml in the blood were referred to the first group. The second group were the patients who have had a minimum benzonol concentration (less than 2 mcg/ml), and the level of phenobarbital was also 10–30 mcg/ml. The third group were the children with low benzonol and high plasma pentobarbital (35–40 mcg/ml). After 1 year of treatment the patients with high levels of phenobarbital in the blood showed a significant reduction of psychophysiological indicators of attention, memory and thinking.

Key words: epilepsy, children, benzonol, phenobarbital, therapeutic drug monitoring, cognitive function

Несмотря на появление новых противоэpileптических препаратов, бензонал по-прежнему широко используется в клинической практике для лечения эpileпсии у детей. До настоящего времени этот препарат мало изучен, несмотря на более чем 50-летнюю историю применения. Основные работы по оценке фармакодинамики и фармакокинетики бензонала были выполнены в 60–80-е годы прошлого века [12]. При этом установлено, что бензонал, будучи принятым внутрь, подвергается гидролитическому расщеплению с образованием фенобарбитала (основной активный метаболит) и бензойной кислоты [12]. Специфическое нейротропное действие бензонала обеспечивается метаболитом фенобарбиталом. Тем не менее рекомендованные дозы бензонала при замене им фенобарбитала должны составлять 3:1. Рекомендованная суточная доза бензонала должна приниматься трижды в сутки в связи с установленным периодом полувыведения (6–8 часов) в отличие от фенобарбитала, при назначении которого возможен прием один раз в сутки. Известно, что длительный прием именно фенобарбитала и создание его высоких плазменных концентраций способно привести к нарушениям когнитивных функций у больных эpileпсией [1, 4, 5]. При этом группа барбитуратов является препаратами первой очереди в раннем детском возрасте, особенно у детей первого года жизни. Ранее в нашей лаборатории были изучены концентрации бензонала и его метаболита – фенобарбитала у детей разных возрастов, проживающих в экологически неблагоприятных регионах Ставропольского края [2, 3]. Установлены значительные индивидуальные колебания уровней бензонала и его метаболита фенобарбитала в крови.

Следовательно, можно было ожидать, что длительное использование бензонала также способно оказывать воздействие на когнитивные функции пациентов. Поэтому представлялось актуальным изучить влияние бензонала на когнитивные функции у детей в зависимости от его метаболизма и плазменных концентраций.

Цель исследования: оценить когнитивные функции у детей, больных эpileпсией, с помощью психометрических тестов до начала лечения бензоналом и через 1 год приема препарата и определить возможную взаимосвязь выявляемых изменений с концентрациями бензонала и его метаболита фенобарбитала в крови.

Материал и методы. Обследовано 200 пациентов в возрасте от 10 до 16 лет, которые проходили амбулаторное лечение у детского эpileптолога и принимали бензонал в качестве монотерапии. Бензонал назначался пациентам, которым по тем или иным причинам было противопоказано применение прочих противоэpileптических препаратов, в том числе валь-

проатов. В исследование включались больные симптоматической эpileпсией со вторично-генерализованными судорожными приступами, верифицированными как клинически, так и электронейрофизиологически.

Препарат бензонал производства «Фармакон» (Россия) пациенты принимали в соответствии с инструкцией по 3 раза в день, средняя суточная доза составляла $6,5 \pm 1,8$ мг/кг.

Первый лекарственный терапевтический мониторинг бензонала проводили через месяц регулярного приема. Исследовалась «следовая» (перед очередным утренним приемом препарата) и «пиковая» (через 2 часа после очередного приема в утренние часы) концентрация как бензонала, так и его метаболита – фенобарбитала в плазме крови.

Мониторинг противоэpileптических препаратов проводился методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) «LC-20 Prominence» (SHIMADZU, Япония). Условия хроматографирования: колонка Luna C18; подвижная фаза – ацетонитрил:вода (60:40 об/об); УФ-детектирование для фенобарбитала 210 и 254 нм. Идентификация проводилась по сопоставлению времени удерживания УФ-спектров определяемого образца и образца сравнения на спектрофотометрическом детекторе. Расчет хроматограмм проводили с помощью компьютерной программы LabSolutions (SHIMADZU, Япония).

На основании оценки уровней плазменных концентраций бензонала и фенобарбитала было отобрано 90 пациентов, далее распределенных на 3 группы (по 30 человек). В этих группах в ходе лечения был достигнут терапевтический контроль над приступами. Основанием для разделения по группам было соотношение плазменных концентраций бензонала и его метаболита – фенобарбитала. В первую группу были отнесены больные с определяемыми высокими показателями бензонала (более 2 мкг/мл) и средними концентрациями его метаболита фенобарбитала (10–30 мкг/мл). Во вторую группу – пациенты с низкими концентрациями бензонала в крови (менее 2 мкг/мл) и средними плазменными концентрациями метаболита бензонала – фенобарбитала (10–30 мкг/мл).

Третья группа детей характеризовалась определяемыми следами бензонала в плазме крови (менее 0,5 мкг/мл) и высоким содержанием метаболита фенобарбитала (более 40 мкг/мл). На основании полученных высоких концентраций фенобарбитала в третьей группе была проведена коррекция суточных доз и концентрация его в последующем составила от 35 до 40 мкг/мл (т. е. перестала превышать рекомендуемые значения).

Для сопоставления действия бензонала с другими противоэpileптическими средствами была сформирована группа сравнения (30 человек). В этой группе больные получали препа-

рат вальпроевой кислоты – «депакин» (депакин сироп, депакин энтерик, депакин хроно) производства Sanofi Aventis (Франция). Средняя суточная доза составляла $22,5 \pm 10,6$ мг/кг. Депакина сироп принимали 12 % больных, депакин энтерик – 68 %, депакин хроно – 20 %. Целевые значения плазменной концентрации в терапевтическом диапазоне 40–140 мкг/мл. Определение концентрации вальпроатов в плазме крови проводилось с применением аппарата «Архитект-1000» (Эбботт, США).

Непосредственно перед началом лечения и через год регулярного приема противоэpileптических препаратов у детей оценивали когнитивные функции, для чего использовалась «Методика комплексного экспресс-тестирования познавательных способностей» [11]. Тесты были адаптированы к возрасту. Установлена единая оценочная шкала в девять баллов по каждому тесту. Шкала позволяет определить динамику познавательных процессов в течение продолжительного исследования и дает возможность наглядно представить динамику психических функций.

Для исследования **внимания** использовались *корректирующая проба* и *тест Мюнстерберга*, с помощью которых определяются объем и концентрация, а также избирательность и помехоустойчивость внимания.

Память изучалась с помощью ряда методик, направленных на выявление способности к механическому запоминанию несвязанного вербального, числового и зрительного материала, запоминанию связанного логического материала (текст и предложения по методу дополнения): *тест на запоминание несвязанного материала – слова и числа; зрительное запоминание; смысловое запоминание; логическое запоминание по методу дополнения*.

Мышление исследовалось с помощью методик *анalogии, исключения понятий, классификации предметов, сравнения*. Эти тесты предусматривают выявление способности осуществлять такие важные мыслительные операции, как анализ и синтез, сравнение и обобщение, а также способность к отвлеченному абстрактному мышлению.

Полученные данные обрабатывались статистически с применением критериев Стьюдента и Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение. Комплексное тестирование познавательных способностей показало, что у детей, больных эпилепсией, во всех группах показатели внимания, памяти и мышления были несколько ниже, чем у здоровых детей (нижняя граница нормы). Это может быть следствием органического поражения головного мозга, которое послужило фоном для развития симптоматической эпилепсии.

Через год приема антиконвульсантов у детей, получавших бензонал (первая и вторая группы по результатам лекарственного терапевтиче-

ского мониторинга), показатели основных когнитивных функций (память, мышление и внимание) незначительно отличались от исходных значений. У детей третьей группы отмечалось заметное снижение результатов познавательных процессов. При этом показатели когнитивных функций у больных группы сравнения, получавших препараты вальпроевой кислоты, не изменялись. Важно учитывать, что в применяемых нами методиках психологического тестирования результаты в рамках от 1 до 3,9 балла относятся к низким (ниже средних), от 4 до 7,9 – к средним-нормальным значениям (характерным для здоровых детей), от 8 и выше – к показателям выше нормы [5, 6].

При сравнительной оценке результатов исследования когнитивных функций в первой группе до и через год после лечения бензоналом уровни внимания, памяти и мышления не имели достоверных различий (рис. 1).

Рис. 1. Результаты диагностики когнитивных функций в 1 группе до и через год лечения бензоналом

Результаты исследования когнитивных функций во второй группе больных, с низкими концентрациями бензонала в крови (менее 2 мкг/мл) и средними плазменными концентрациями метаболита бензонала – фенобарбитала ($21,9 \pm 2,9$ мкг/мл) в крови, до и через год после лечения также остались без существенных изменений (рис. 2).

Рис. 2. Результаты диагностики когнитивных функций во 2 группе до и через год лечения бензоналом

При сравнении результатов диагностики когнитивных функций в третьей группе, с повышенным уровнем плазменной концентрации фенобарбитала, выявлено достоверное снижение изучаемых показателей. Средние показатели

уровня **внимания** составили $4,2 \pm 0,15$ до лечения и $3,5 \pm 0,11$ (снижение на 16,6 %) через год приема бензонала ($p < 0,001$). Показатели уровня **памяти** составили $4,1 \pm 0,18$ и $3,4 \pm 0,15$ соответственно (снижение на 17 %) ($p < 0,01$). Показатели уровня **мышления** составили $4,4 \pm 0,18$ до лечения и $3,7 \pm 0,22$ через год приема (снижение на 15,9 %) ($p < 0,05$) (рис. 3).

Рис. 3. Изменение показателей когнитивных функций в 3 группе через год лечения бензоналом

При анализе результатов диагностики когнитивных функций у детей четвертой группы, получающих депакин, показатели когнитивных функций до начала фармакотерапии и через год после лечения не имели достоверных различий, так же как у пациентов в первой и второй основных группах (рис. 4).

Рис. 4. Результаты диагностики когнитивных функций в 4 группе до и после лечения депакином в течение 1 года

Таким образом, нарушение когнитивных функций через год регулярного приема бензонала и препаратов вальпроевой кислоты наблюдалось только у больных, получавших бензонал. При этом снижение внимания, памяти и нарушение мышления обнаруживались у детей, у которых в ходе терапевтического лекарственного мониторинга определялись уровни фенobarбитала от 35 до 40 мг/мл.

Вместе с тем хорошо известно, что у больных эпилепсией вне зависимости от влияния препаратов происходит снижение активности психической деятельности и уровня ее энергообеспечения [10]. Когнитивные расстройства при эпилепсии во многих случа-

ях не являются специфическим проявлением болезни, а имеют с ней одну причину: органическое поражение мозга (генетическое, перинатальное, инфекционное, травматическое, метаболическое), ведущее одновременно к аффективным, поведенческим, когнитивным нарушениям и возникновению приступов [6, 7]. Различные психические и поведенческие нарушения встречаются у 30–60 % больных эпилепсией детей. Среди больных эпилепсией психические расстройства встречаются в 5–6 раз чаще, чем в популяции [13]. Дефекты концентрации внимания могут иметь место как в рамках побочных эффектов противосудорожной терапии, так и в структуре самого заболевания – эпилепсии [8, 14]. Действительно, при первом психологическом тестировании больных эпилепсией детей было установлено умеренное снижение показателей, характеризующих внимание, память и мышление до нижних границ средне-нормальных значений. Впрочем, отсутствие динамики когнитивных функций в группах первой, второй и в группе сравнения в течение года лечения и заметное снижение памяти, внимания и ухудшение мышления в третьей группе больных (с высоким содержанием в крови метаболита бензонала – фенobarбитала) позволяет считать, что при лечении бензоналом нарушения познавательных способностей, вероятно, имеют дозозависимый эффект. При этом следует отметить, что более высокие плазменные концентрации фенobarбитала в крови пациентов третьей группы были необходимы для контроля над приступами, и явных побочных эффектов при приеме препарата не отмечалось. Полученные данные согласуются с наблюдениями других исследователей. Так, Л. Р. Зенков [9] установил угнетающее влияние препаратов барбитурового ряда на когнитивные функции и отметил дозозависимый характер этих влияний. При этом очевидно, что снижение когнитивных функций обусловлено действием не бензонала, а его метаболита – фенobarбитала. Об этом говорит отсутствие побочного действия противосудорожной терапии у больных первой группы, у которых при мониторинге выявлялись более высокие концентрации бензонала в крови и средние уровни фенobarбитала.

Заключение. Полученные данные убедительно демонстрируют целесообразность выполнения лекарственного терапевтического мониторинга с целью предупреждения нежелательных эффектов противосудорожных препаратов. Очевидна необходимость мониторинга и при терапии бензоналом, поскольку даже применение стандартных возрастных доз, установленных инструкцией, может приводить к содержанию его метаболита – фенobarбитала в концентрациях, превышающих терапевтический диапазон. Это, как было показано, приводит к нарушению у детей когнитивных функций.

Литература

1. Астахова, А. В. Побочные реакции, вызываемые противосудорожными средствами у детей / А. В. Астахова, Е. А. Ушкалова // Безопасность лекарств. – 1997. – № 2. – С. 25–31.
2. Батурин, В. А. Особенности фармакокинетики противэпилептических средств у детей, больных эпилепсией, проживающих в экологически неблагоприятных условиях / В. А. Батурин, А. Е. Шичкина, С. Н. Руденко // Южно-Российский медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 75–78.
3. Батурин, В. А. Совершенствование стандартов лечения эпилепсии / В. А. Батурин, С. Н. Руденко, С. В. Барабаш // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2010. – № 9-10. – С. 3–5.
4. Броун, Т. Эпилепсия / Т. Броун, Г. Холмс // Клиническое руководство : пер. с англ. – М. : «Издательство БИНОМ», 2006. – 288 с.
5. Вайнтруб, М. Я. Эпилепсия: многолетнее медикаментозное лечение и его осложнения / М. Я. Вайнтруб. – М. : Аслан, 1995. – 191 с.
6. Готовцева, Т. Г. Диагностика, лечение и профилактика психических расстройств, сопутствующих эпилепсии у детей / Т. Г. Готовцева, М. А. Проваторова, Н. В. Шильникова // Методические рекомендации для врачей. – М., 2005. – 32 с.
7. Гусев, Е. И. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов / Е. И. Гусев, Ю. Б. Белоусов, А. Б. Гехт. – СПб., 2000. – 201 с.
8. Заваденко, Н. Н. Принципы диагностики и лечения гиперактивности с дефицитом внимания у детей : методическое пособие для врачей / Н. Н. Заваденко, А. С. Петрухин, Н. Ю. Суворинова, М. Б. Патрина. – М. : РГМУ, 2004. – 48 с.
9. Зенков, Л. Р. Лечение эпилепсии : справочное руководство для врачей / Л. Р. Зенков. – М., 2001. – 229 с.
10. Лурия, А. Р. Основы нейропсихологии / А. Р. Лурия. – М. : «Академия», 2006. – 384 с.
11. Озеров, В. П. Структурные особенности познавательных способностей студентов различных специальностей университета / В. П. Озеров, О. Н. Васильева // Научные проблемы гуманитарных исследований. – 2011. – № 4. – С. 140–149.
12. Окуджава, В. М. Фармакологические особенности противосудорожного препарата бензонала и переоценка его терапевтической эффективности (обзор) / В. М. Окуджава, Б. Г. Чанкветадзе // Журн. невропатол. и психиатр. – 1989. – № 11. – С. 136–145.
13. Петрухин, А. С. Эпилептология детского возраста / А. С. Петрухин. – М., 2000. – 624 с.
14. Пылаева, О. А. Побочные эффекты и осложнения антиэпилептической терапии / О. А. Пылаева, К. В. Воронкова, А. С. Петрухин // Фарматека. – 2004. – № 9/10. – С. 33–41.

References

1. Astachova A. V., Ushkalova E. A. *Bezopasnost lekarstv. – Safety of medicines.* 1997;2:25-31.
2. Baturin V. A., Schichkina A. E., Rudenko S. N. *Juzno-Rossiyskiy medicinskiy zurnal. – South Russian Medical Journal.* 2003;4:75-78.
3. Baturin V. A., Rudenko S. N., Barabasch S. V. *Problemi standartizacii v zdravoochranenii. – Problems of standardization in healthcare.* 2010;9-10:3-5.
4. Broun T., Cholms G. *Epilepsij. Klinicheskoe rukovodstvo. Per. s angl. M.: «Izdatelstvo BINOM»;* 2006. 288 p.
5. Vayntrub M. Ya. *Epilepsiya: mnogoletneye medikamentoznoye lecheniye i ego oslozhneniya. M.: «Aslan»;* 1995. 191 p.
6. Gotovceva T. G., Provatorova M. A., Schilnikova N. V. *Diagnostica, lechenie i profilaktika psichitchskich rasstroystv, soputstvujschich epilepsii u detey. Metodicheskie rekomendacii dlj vrachej. M.; 2005. 32 p.*
7. Gusev E. I., Belousov J. B., Gecht A. B. *Lechenie epilepsii: racionalnoe dozirovanie antikonsvulsantov. SPb.; 2000. 201 p.*
8. Zavadenko N. N., Petruchin A. S., Suvorinova J. N., Patrina M. B. *Principi diagnostiki i lechnia giperreaktivnosti s deficitom vnimanij u detey: Metodicheskoe posobie dlj vrachej. M.: RGMU; 2004. 48 p.*
9. Zenkov L. R. *Lechenie epilepsii: Spravochnoe rukovodstvo dlj vrachej. M.; 2001. 229 p.*
10. Lurij A. R. *Osnovi neyropsichologii. M.: «Akademij»;* 2006. 384 p.
11. Ozerov V. P., Vasilieva O. N. *Nauchnie problemi gumanitarnich issledovaniy. – Scientific problems of Humanitarian Studies.* 2011;4:140-149.
12. Okudzava V. M., Chankvetadze B. G. *Zornal. Nevropatol. i psichiat. – Journal of Neuropathology and Psychiatry.* 1989;11:136-145.
13. Petruchin A. S. *Epileptologij detskogo vozrasta. M.; 2000. 624 p.*
14. Pilaeva O. A., Voronkova K. V., Petruchin A. S. *Pharmateka. – Farmateka. 2004;9/10:33-41.*

Сведения об авторах:

Батурин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО, главный врач ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии»; тел.: (8652)713466; e-mail: v_baturin@mail.ru

Руденко Светлана Николаевна, врач-эпилептолог Ставропольской краевой клинической больницы, главный эпилептолог Ставропольского края; e-mail: svetlana_rudenko@mail.ru