

# Новые подходы в лечении эпилепсии

Г.Г. Авакян<sup>1</sup>, Т.А. Воронина<sup>2</sup>, С.А. Литвинова<sup>2</sup>, Л.Н. Неробкова<sup>2</sup>, В.Ю. Балабаньян<sup>3</sup>, А. А. Никонова<sup>1</sup>, Г.Н. Авакян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Лаборатория психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

**Введение.** Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении эпилепсии в последние годы, не менее чем у 30–40% пациентов не удается добиться полного прекращения приступов.

**Целью работы** явилось изучение новых подходов лечения эпилепсии с использованием наночастиц лекарственных препаратов и соединения 3-бензиламино-метиленипирролидин-2,4-дион (бепродон).

**Материалы и методы.** Изучение противосудорожной активности нанофеназепама проводили в сравнении с бром-дигидрохлорфенил-бензодиазепином (феназепамом) в субстанции. Другой препарат, инкапсулированный в наночастицах (НЧ) 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол), для которого в качестве НЧ были выбраны сополимеры молочной и гликолевой кислот. Третий изучаемый препарат с использованием методики создания хронического кобальт-индуцированного эпилептогенного очага – бепродон – вводили крысам в дозе 100 мг/кг внутривенно. Проведено дополнительное клиническое изучение бепродона у 75 пациентов с эпилепсией, мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих неконтролируемыми фокальными приступами с/без вторичной генерализации.

**Результаты.** Нанофеназепам при вторично-генерализованной эпилепсии у крыс достоверно уменьшал эпилептиформные разряды в коре и гипоталамусе, но больше в гиппокампе. Наномексидол на хронической модели кобальтовой эпилепсии снижал в 3 раза число судорожных разрядов и купировал эпилептический статус, уменьшая (в 7,8 раз) число вторично-генерализованных клонико-тонических приступов. Мишенями действия бепродона являются корковые очаги, а на второй стадии – подкорковые очаги, которые являются генераторами эпилептической активности. У 75 пациентов с эпилепсией, страдающих неконтролируемыми фокальными приступами с/без вторичной генерализации, на фоне приема бепродона отмечалось достоверное увеличение дней без приступов; в 2 раза сокращалось количество приступов ( $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Одно из направлений решения проблемы лекарственной фармакорезистентности является дальнейшее изучение и внедрение в клиническую практику лекарственных средств с механизмами действия, направленными на новые «мишени» патологической эпилептической системы.

**Ключевые слова:** эпилепсия, фармакорезистентность, фокальные приступы, нанофеназепам, наномексидол, бепродон.

**Для цитирования:** Авакян Г.Г., Воронина Т.А., Литвинова С.А. и др. Новые подходы в лечении эпилепсии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(3): 15–22.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.2

## New approaches in the treatment of epilepsy

Georgiy G. Avakyan<sup>1</sup>, Tat'yana A. Voronina<sup>2</sup>, Svetlana A. Litvinova<sup>2</sup>, Lyubov' N. Nerobkova<sup>2</sup>, Vadim Yu. Balabanyan<sup>3</sup>, Anastasiya A. Nikonova<sup>1</sup>, Gagik N. Avakyan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusov, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Introduction.** Despite the significant progress made in the treatment of epilepsy in recent years, no less than 30–40% of patients cannot achieve complete cessation of seizures.

**Objective.** To evaluate new approaches in the epilepsy treatment with nanosized dosage forms and 3-benzylamino-metilenipirrolidin-2,4-dion (beprodone).

**Materials and methods.** Evaluation of the anticonvulsant activity of nanophenazepam in comparison with bromine-dihydrochlorophenyl-benzodiazepine (phenazepam) in substances was carried out. 2-aethylum-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (Mexidol) encapsulated on copolymers of lactic and glycolic acids was chosen as the second medicine for evaluation. Beprodone dosed 100 mg/kg intraperitoneally was the third drug assessed in rats. Chronic cobalt-induced epileptogenic focus was chosen as an experimental model. Additional clinical study of beprodone was conducted in 75 patients with epilepsy (men and women, age ranging 18–65 years) with uncontrolled focal seizures with or without secondary generalization.

**Results.** In secondary generalized epilepsy model in rats, nanophenazepam significantly reduced epileptiform discharges in the cortex and hypothalamus along with hippocampus. In the chronic model of cobalt epilepsy, nanomexidol reduced the number of epileptiform discharges 3 times and also stopped the status epilepticus (reducing 7.8 times the number of secondary generalized tonic-clonic seizures). The targets for beprodone are cortical foci and, in the second stage, subcortical foci which generate epileptic activity. In 75 patients with epilepsy who had uncontrolled focal seizures with or without secondary generalization, a significant increase in days without seizures was noted on beprodone; the number of seizures decreased 2 times ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** Further investigation of new targets for novel antiepileptic drugs and introduction of the latter into clinical practice can be considered as one of the ways to solve the problem of drug resistance.

**Keywords:** epilepsy, drug resistance, focal seizures, nanophenazepam, nanomexidol, beprodone.

**For citation:** Avakyan G.G., Voronina T.A., Litvinova S.A. et al. [New approaches in the treatment of epilepsy]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2017; 11(3): 15–22.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.2

## Введение

Эпилепсия – это одно из наиболее распространенных в мире хронических неинфекционных заболеваний нервной системы, которым страдают дети и подростки, взрослые и пожилые, мужчины и женщины [1–3]. Это не только большая медицинская, но и социально значимая проблема: по данным ВОЗ [4], эпилепсией страдают около 50 млн человек или 0,5–1% населения мира. В 2001 г. экспертами ВОЗ было указано, что каждый год в мире диагностируется примерно 2,5 млн новых случаев [4]. Таким образом, к настоящему времени не менее 75 млн человек в мире страдают эпилепсией. Между тем достижения технического прогресса, успехи молекулярной генетики и биохимии показали, что эпилепсия представляет собой гетерогенную группу самостоятельных заболеваний, имеющих определенные клинические проявления и различный прогноз [5, 6]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении эпилепсии в последние годы, не менее чем у 30–40% пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне противоэпилептической терапии [7].

Учитывая вышеизложенное, необходима разработка новых технологий и противоэпилептических препаратов (ПЭП) с возможностями воздействия на новые патогенетические звенья – «мишени» эпилептической системы.

Инновационным направлением при создании новых препаратов является использование нанотехнологий в фармакологии и разработка наноразмерных лекарственных форм, в которых лекарственное вещество включено в субмикронные коллоидные носители – наночастицы (НЧ), полученные из биосовместимых и биodeградируемых полимеров с размером 100–200 нм [8, 9]. Одним из способов направленной доставки лекарственных веществ (ЛВ) в мозг является использование НЧ на основе бутилцианоакрилата [10].

В 2003 г. в российском Центре по химии лекарственных средств (ФГУП ЦХЛС-ВНИХФИ) было синтезировано оригинальное соединение 3-бензиламино-метиленипиролидин-2,4-дион (бепродон), которое в скрининговых исследованиях проявило выраженную противосудорожную активность в целом ряде экспериментальных моделей: максимального электрошока (МЭШ), коразоловых судорог, аудиогенных и стрихниновых судорог и др. По некоторым из этих эффектов бепродон не уступает, а в ряде случаев превосходит известные ПЭП [11].

Во второй фазе мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования использование бепродона в дозах 500, 750 и 1000 мг у пациентов с фокальными (парциальными) эпилептическими приступами характеризовалось хорошей переносимостью, не приводило к развитию нежелательных явлений, не сопровождалось клинически значимыми изменениями и оказалось безопасным во всех исследуемых дозах. Прием бепродона привел к статистически значимому увеличению числа дней без приступов во всех терапевтических группах. В последующих клинических исследованиях было учтено, что дозировка 500 мг не была

достаточно эффективной, несмотря на высокий уровень ответивших на эту терапию. Наибольшая дозировка 1000 мг/сут, применявшаяся в исследовании, показала себя как безопасная и хорошо переносимая, что предопределило возможность повышения суточной дозировки до 1500 мг [11].

На основании вышеизложенного **целью работы** явилось изучение новых подходов лечения эпилепсии с использованием наноформ лекарственных препаратов – нанофеназема, наномексидола и соединения 3-бензиламино-метиленипиролидин-2,4-дион.

## Материалы и методы

Для целей настоящего исследования был выбран отечественный препарат бензодиазепинового ряда бромдигидрохлорфенил-бензодиазепин (феназепам), который более 30-ти лет с успехом применяется в медицинской практике, в том числе и при эпилепсии, особенно при купировании эпилептического статуса. Однако широкое амбулаторное применение феназема, как и других бензодиазепинов, ограничивается наличием у них побочных эффектов – способностью вызывать миорелаксацию, седацию и риск возникновения лекарственной зависимости [12, 13]. Повысить противосудорожную активность феназема при одновременном уменьшении его побочных эффектов представляется возможным при создании его наноразмерной формы на основе поли(бутил)цианоакрилатных (ПБЦА) НЧ (нанофеназепам). Показано, что феназепам на ПБЦА наночастицах обладает в эксперименте высокой анксиолитической активностью и менее выраженными седативным и миорелаксантным действием [14].

Изучение противосудорожной активности нанофеназема проводили в сравнении с феназепамом в субстанции в два этапа. Сначала на моделях первично-генерализованной эпилепсии в тесте антагонизма с максимальным электрошоком на мышах, где выявлялись наиболее эффективные дозы нанофеназема и феназема. На втором этапе нанофеназепам исследовали в хроническом эксперименте с использованием методики кобальт-индуцированной эпилепсии, которая моделирует парциальные (фокальные) вторично-генерализованные судороги, с регистрацией электроэнцефалографической (ЭЭГ) активности в различных структурах мозга. Операции по вживлению долгосрочных электродов в структуры мозга крыс (в двигательную зону коры левого и правого полушарий, дорзальный отдел гиппокампа, латеральные ядра гипоталамуса) проводили с помощью стереотаксического прибора по координатам атласа мозга крыс Bures. Регистрация биопотенциалов мозга осуществлялась на 21-канальном нейрографе «Нейросенсор», работающем на базе IBM-PC 586 с установленными фильтрами на 32 Гц и постоянной времени 0,03 с записью цифровой компьютерной ЭЭГ для последующей обработки данных. Методика широко используется для изучения действия противосудорожных веществ в России и за рубежом [15, 16].

Другим изученным нами препаратом, инкапсулированным на наночастицах, является 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол), для которого в качестве НЧ были выбраны сополимеры молочной и гликолевой кислот (PLGA), поскольку мексидол, являясь производным 3-оксипиридина, хорошо в них инкапсулируется. Известно, что сам мексидол не является противосудорожным препаратом, но в эксперименте обладает определенной противосудорожной активностью и уступает по эффективности препаратам вальпроевой кислоты и карбамазепину и не оказывает эффекта на моделях эпилептического статуса [16]. Наряду с этим нами было показано, что мексидол имеет способность пролонгировать действие других противосудорожных препаратов [17–19].

В исследовании бепродона использовали его субстанцию фирмы ООО «Бион», Россия, серия 010312. Для приготовления суспензии препарата использовали твин-80 и дистиллированную воду. Бепродон вводили крысам в дозе 100 мг/кг внутривентриально в объеме 0,2 мл на 100 г массы. Контрольным животным вводилась суспензия твин-дистиллированная вода в объеме, эквивалентном объему, вводимому опытным животным. Исследование также проводилось с использованием методики с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом, моделирующим парциальные (фокальные) и вторично-генерализованные судороги в хроническом эксперименте [15, 16].

Изучено влияние бепродона у 75 пациентов с эпилепсией, мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих неконтролируемыми фокальными (парциальными) приступами с/без вторичной генерализации. Диагноз «Эпилепсия» основывался на результатах как минимум одной предшествующей ЭЭГ и магнитно-резонансного/компьютерного томографического исследования давностью не более 5 лет, которые подтверждали диагноз фокальных (парциальных) приступов. Что касается этиологии этого диагноза, то на 1-м и 2-м местах по распространенности стоят посттравматические и постинфекционные причины (68,76%) возникновения заболевания; у остальных пациентов – врожденная пре-, перинатальная патология и др.

Статистическая обработка данных экспериментального и клинического исследований проводилась с помощью программы «Statistica V. 6.0.», с использованием однофакторного дисперсионного анализа и непараметрического анализа для независимых переменных (U-тест Манна-Уитни).

## Результаты

Установлено, что нанофеназепам в тесте максимального электрошока, моделирующего первично-генерализованные судорожные припадки по типу “Grand mal”, оказывает выраженный противосудорожный эффект, который носит дозозависимый характер – прямую линейную зависимость и повышается с увеличением дозы (табл. 1). По основному показателю – ЭД<sub>50</sub> (доза, вызывающая эффект у 50% животных) нанофеназепам значительно, на два порядка, превосходит по активности феназепам в субстанции.

При вторично-генерализованной эпилепсии у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом нанофеназепам достоверно уменьшал эпилептиформные разряды примерно одинаково в коре и гипоталамусе, но больше в гиппокампе (рис. 1А). Он уменьшал число вторично-генерализованных тонико-клонических судорог (ВГТКС) у

всех животных, а также увеличивал латентный период, интервалы между приступами и уменьшал число и выраженность поведенческих нарушений в межприступный период (рис. 1В, С, D).

Наномексидол обладал также выраженной способностью ослаблять вторично-генерализованные судороги на 2-й стадии формирования эпилептической системы (при наличии стабильной генерализованной эпилептиформной активности в различных структурах мозга) на хронической модели кобальтовой эпилепсии, достоверно уменьшая (в 3 раза) число судорожных разрядов (табл. 2). Наномексидол, в противоположность мексидолу, обладает способностью купировать эпилептический статус, уменьшая в 7,8 раза число вторично-генерализованных клонико-тонических приступов и снижая в 10 раз процент погибших животных.

Установлено, что бепродон при вторично-генерализованной эпилепсии у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом достоверно уменьшал как число, так и длительность эпилептических разрядов в различных структурах мозга крыс как на 1-й, так и на 2-й стадиях формирования эпилептической системы (рис. 2 и 3).

Эффект бепродона зависит от стадии развития эпилептической системы и направлен на детерминатные очаги: на первой стадии развития эпилептической системы (ЭС) мишенями действия бепродона являются корковые очаги, на второй стадии – подкорковые очаги, которые являются генераторами эпилептической активности [20].

**Таблица 1. Влияние нанофеназепам и феназепам в субстанции на первично-генерализованные судороги, вызванные максимальным электрошоком**

Препарат	Доза, мг/кг	Число животных в группе	Процент выживших животных	ЭД <sub>50</sub> , мг/кг
Контроль МЭШ		10	0	
Нанофеназепам	0,012	6	16	0,024 (0,008÷0,048)
	0,025	6	50	
	0,05	6	83,3	
	1,0	6	100	
Феназепам в субстанции	1,0	10	30	2,4 (2,18÷2,64)
	2,5	10	50	
	3,5	10	80	

Примечание: ЭД<sub>50</sub> – эффективная доза, вызывающая эффект у 50% животных

**Table 1. Effect of nanophenazepam and phenazepam in substance on primary generalized seizures induced by maximal electroshock**

Drug	Dose, mg/kg	Number of animals in the group	Survivors, %	ED <sub>50</sub> , mg/kg
Control		10	0	
Nanophenazepam	0,012	6	16	0,024 (0,008÷0,048)
	0,025	6	50	
	0,05	6	83,3	
	1,0	6	100	
Phenazepam in substance	1,0	10	30	2,4 (2,18÷2,64)
	2,5	10	50	
	3,5	10	80	

Note: ED<sub>50</sub> – dose effective in 50% of animals

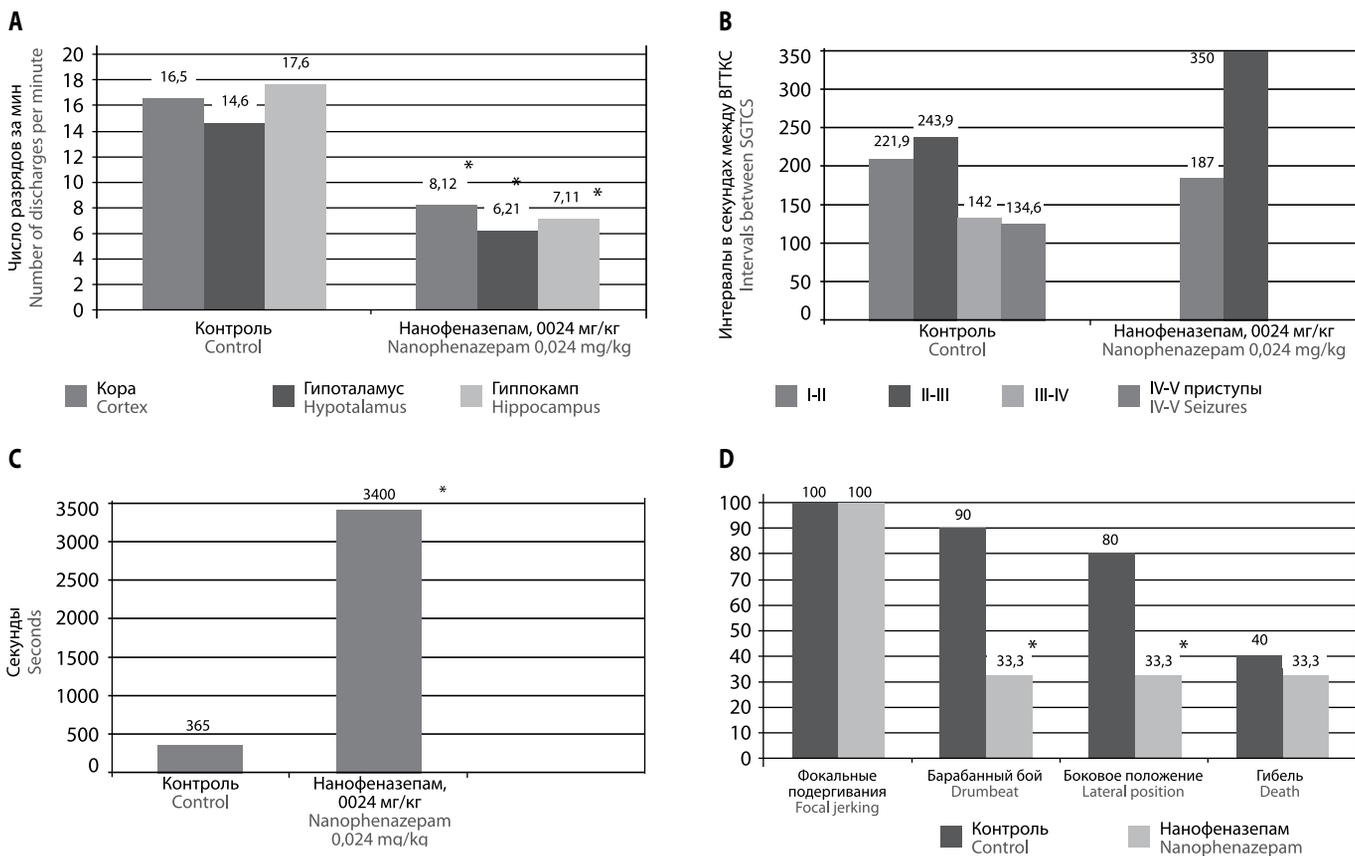


Рис. 1. Влияние нанофеназепама на вторично-генерализованные судороги в экспериментах на крысах с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом. А – влияние исследуемых веществ на число разрядов в минуту на электрограммах различных структур головного мозга; В – интервалы между ВГТКС; С – латентный период; D – поведенческие реакции в межприступном периоде. ВГТКС – вторично-генерализованные тонико-клонические судороги

Fig. 1. Effect of nanophenazepam on secondary generalized seizures in cobalt-induced epileptogenic focus rat model. A. Experimental drug effect on epileptiform discharges number in different parts of the brain; B – Intervals between SGTCs; C – Latent period; D – Behavioral reactions in the interictal period. SGTCs – secondary generalized tonic-clonic seizures

Таблица 2. Исследование наномексидола на хронической (кобальтовой) модели эпилепсии и модели эпилептического статуса

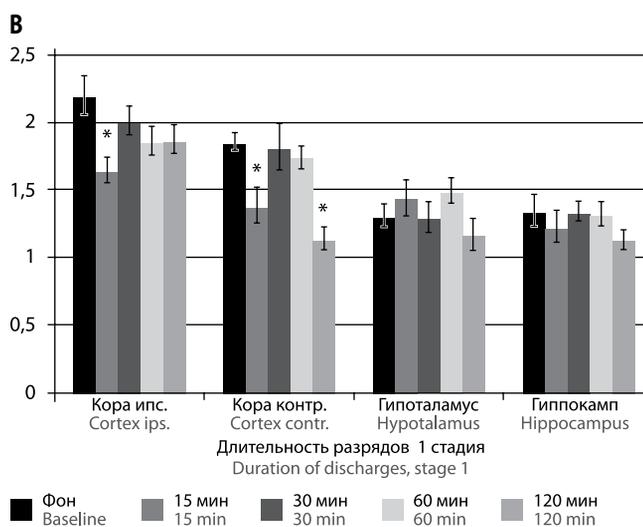
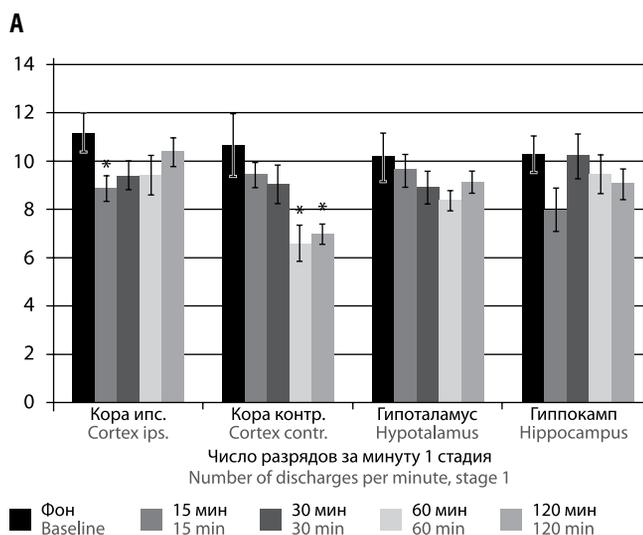
Показатель	Контроль (до введения вещества)	Мексидол (на наночастицах) 44 мг/кг	Мексидол (в субстанции) 100 мг/кг
Число разрядов	17,1±4,95	5,5±0,57*	13,6±3,12
Длительность разрядов в мин	2,75±0,55	3,04±0,08	2,2±0,47
Длительность 1 разряда	0,74±0,025	0,76±0,03	0,62±0,04
Доза, мг/кг	–	44,0	100
Число ВГТКС за 2 часа	3,9±0,24	0,5±0,03	2,4±0,12
% животных с ВГТКС	–	30*	80
% погибших животных	10*	80	

Примечание: \* – различия достоверные по сравнению с контролем при p≤0,01.

Table 2. Evaluation of nanomexidol effect in chronic cobalt-induced epilepsy model and status epilepticus model

Parameter	Control (before drug administration)	Mexidol (nanoparticles) 44 mg/kg	Mexidol (in substance) 100 mg/kg
Number of discharges	17,1±4,95	5,5±0,57*	13,6±3,12
Duration of discharges, min	2,75±0,55	3,04±0,08	2,2±0,47
Duration of 1 discharge	0,74±0,025	0,76±0,03	0,62±0,04
Dose, mg/kg	–	44,0	100
Number of SGTCs in 2 hours	3,9±0,24	0,5±0,03	2,4±0,12
Animals with SGTCs, %	–	30*	80
Deceased animals, %	10*	80	

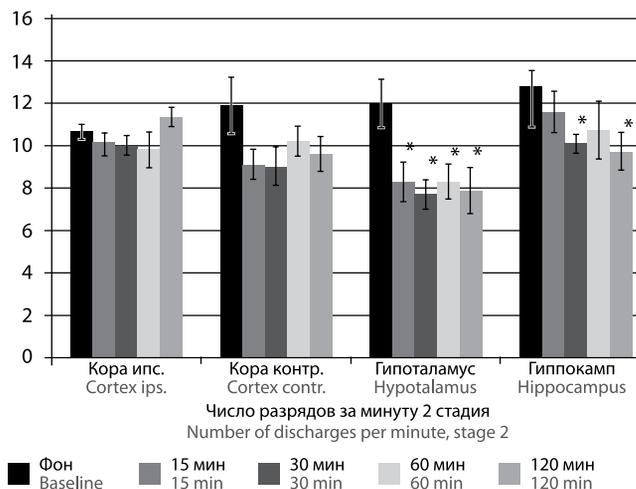
Note: SGTCs – secondary generalized tonic-clonic seizures; \* – p≤0,01.



**Рис. 2. Влияние бепродона (1 стадия) на число и длительность эпилептических разрядов у крыс с кобальт-индуцированной эпилепсией**

**Fig. 2. Beprodone effect (stage 1) on the number and duration of epileptic discharges in rats with cobalt-induced epilepsy**

У 75 пациентов с эпилепсией, мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих неконтролируемыми фокальными (парциальными) приступами с/без вторичной генерализации, изучено влияние бепродона (I группа). Пациенты с неконтролируемыми приступами принимали стабильную дозу как минимум 2-х (максимум 3-х) различных ПЭП в течение последнего года до начала лечения бепродоном. II группу – контрольную – составили 33 пациента с таким же диагнозом и неконтролируемыми приступами, получавшие базисную терапию (2, максимум 3 ПЭП), но без бепродона. Пациент начинал лечение с дозы 500 мг/сут, которая затем повышалась до 1500 мг постепенным добавлением по 500 мг/нед. Оценивалась эффективность приема бепродона в фиксированной дозе 1500 мг/сут в течение 12 нед в качестве дополнительной терапии больных эпилепсией с фокальными (парциальными) судорогами. Вторичной целью исследования являлась оценка безопасности и переносимости приема бепродона в фиксированной дозе 1500 мг/сут в течение 12 нед в качестве дополнительной терапии. Общая длительность наблюдения составила 28 нед.



**Рис. 3. Влияние бепродона (2 стадия) на длительность (А) и число (В) эпилептических разрядов у крыс с кобальт-индуцированной эпилепсией**

**Fig. 3. Beprodone effect (stage 2) on duration (A) and number (B) of epileptic discharges in rats with cobalt-induced epilepsy**

Эффективность оценивалась согласно количеству дней без приступов, а также снижению общего количества приступов во время терапевтического периода. Вторичные критерии эффективности оценивались по Шкале качества жизни при эпилепсии (QOLIE-31) в начале визита и через 12 нед терапевтического периода.

Отсутствие клинически значимых отклонений в анализах крови и мочи, а также в результатах ЭКГ и витальных показателях дает возможность сделать заключение, что препарат безопасен в комплексной терапии и переносимость его больными хорошая.

К 12-й нед у пациентов, принимавших бепродон, количество приступов сократилось в 2 раза ( $p < 0,01$ ). При этом не было обнаружено каких-либо случаев нарушения приема препарата. Только у 7 (9,33%) пациентов в группе бепродона улучшения не наблюдалось; отмечались нежелательные явления (НЯ) – тошнота, головокружение, головная боль и у одного больного (1,33%) учащение приступов. У 47 (14%) больных количество приступов уменьшилось на 50% и более в группе бепродона, а в контрольной группе – всего у 29,69% пациентов. Количество пациентов с парциальными приступами с вторичной генерализацией сократилось с 71,88% до 29,6%, тогда как во II группе – с 76,56% до 48,44%. Терапия бепродоном приводила к достоверному увеличению дней без приступов: их количество увеличилось к 12-й нед и составило  $25,19 \pm 3,57$  дней по сравнению с фоновыми значениями ( $p < 0,05$ ). Наблюдалась положительная динамика изменения баллов при оценке качества жизни по шкале QOLIE-31: в группе бепродона самочувствие пациентов имело тенденцию к улучшению ( $p = 0,1$ ) в отличие от II группы, где оценка не изменилась.

## Обсуждение

Одной из современных проблем в лечении эпилепсии является фармакорезистентность: не менее чем у 30–40% пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне противосудорожной терапии [7].

На основании современных представлений о «нейробиохимических мишенях» направления поиска ПЭП связаны с разработкой веществ, избирательно влияющих на отдельные субъединицы ГАМК-А рецептора, блокаторы везикулярных и плазмемных мембранных транспортеров ГАМК, метаботропные глутаматные и ГАМК рецепторы и др. [21].

Нанопрепараты могут: обеспечить прохождение препарата через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ); снизить действующую дозу с повышением эффективности препарата; улучшить фармакокинетику и фармакодинамику; снизить побочные эффекты и токсичность препарата. К настоящему времени можно считать доказанным, что включение в НЧ может существенно изменять профиль распределения лекарственного вещества в организме, в том числе обеспечивать его транспорт через ГЭБ [8, 9].

Возможность снижения дозы лекарственного вещества в составе наносомальной лекарственной формы за счет преимущественного накопления в определенных органах или тканях позволяет существенно снизить побочные эффекты, а в некоторых случаях и токсичность препаратов, включенных в НЧ [22].

НЧ на основе бутилцианоакрилата [10] способствуют доставке в мозг с помощью гексапептида даларгина, прозерина и лоперамида (агониста  $\mu$ -опиоидных рецепторов), которые плохо проникают через ГЭБ [23–25]. Впоследствии применение ПБЦА НЧ позволило обеспечить транспорт в мозг веществ макромолекулярной природы – белков с нейротрофической активностью: фактора роста нервов и низкосиалированного рекомбинантного эритропоэтина человека [26, 27]. Эти результаты послужили основанием для создания концепции о том, что НЧ могут служить средством доставки ЛВ в органы-мишени.

В проведенных нами экспериментальных исследованиях, моделирующих первично-генерализованные судорожные припадки по основному показателю – ЭД<sub>50</sub> (доза, вызывающая эффект у 50% животных) нанофеназепам на два порядка превосходил по активности феназепам в субстанции. Нанофеназепам на модели вторично-генерализованной эпилепсии у крыс достоверно уменьшал эпилептиформные разряды – примерно одинаково в коре и гипоталамусе, больше в гиппокампе.

Таким образом, в экспериментальном исследовании показано, что для развития ВГТКС необходимым условием является формирование стойкой эпилептической системы с устойчивым уровнем синхронизации корковых и подкорковых структур. Установлено, что критическим для возникновения стойкой эпилептической системы и появления ВГТКС является формирование детерминантных очагов в гипоталамусе и коре. Нанофеназепам оказывает выраженное противосудорожное действие на детерминантные очаги патологической эпилептической системы: уменьшает эпилептиформные разряды в коре, гипоталамусе и гиппокампе.

Наномексидол на модели первично-генерализованных судорог в тесте максимального электрошока превосходит мексидол по активности (по показателю ЭД<sub>50</sub>) – в 2,7 раза. В противоположность мексидолу наномексидол обладает способностью купировать эпилептический статус, уменьшая (в 7,8 раза) число ВГТКС, что соответствует полученным нами ранее данным [19, 25, 26].

В настоящее время при разработке новейших ПЭП используют три различных подхода. Первый заключается в химической и/или структурной модификации уже существующих ПЭП. Вторым методом сводится к синтезу и скринингу большого количества различных субстанций на экспериментальных моделях эпилепсии. Такой подход позволяет открывать совершенно новые соединения, обладающие противоэпилептической активностью. И, наконец, третий метод создания новейших ПЭП основывается на достижениях в изучении патофизиологических механизмов эпилептогенеза и нейрональной гипервозбудимости. С учетом второго и третьего подходов синтезировано оригинальное соединение 3-бензиламино-метиленипирролидин-2,4-дион (бепродон).

Важным отличием бепродона от других препаратов является его относительно малое депримирующее действие на центральную нервную систему и физическую трудоспособность. Он не оказывает отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему, на микросомальные ферменты печени, то есть не обладает свойствами индуктора ферментов системы Р-450. Бепродон отличается от известных ПЭП по механизму действия, являясь лигандом мелатониновых рецепторов 3 типа и, таким образом, относится к новому классу ПЭП. В первой фазе клинического исследования 36 здоровых добровольцам бепродон назначался однократно перорально в дозах 100, 250 и 500 мг. Пиковые концентрации бепродона наблюдали через 1,5 и 2,5 час. Период полувыведения бепродона из крови составил 8–9 час. Для доз 100, 250 и 500 мг фармакокинетика была линейной.

Однократное применение бепродона в дозах 100, 250 и 500 мг у 36 здоровых добровольцев характеризовалось хорошей переносимостью, не сопровождалось клинически значимыми изменениями и оказалось безопасным. Вторая фаза мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования бепродона была проведена на 60 больных.

При пероральном приеме бепродона в дозах 500, 750 и 1000 мг у пациентов с фокальными (парциальными) эпилептическими судорогами отмечена хорошая переносимость, отсутствие НЯ и клинически значимых изменений, безопасное во всех исследуемых дозах. Анализ первичного конечного результата – частоты судорог – показал явную тенденцию к улучшению, зависящую от дозы препарата. Наибольшая дозировка 1000 мг/сут, применявшаяся в исследовании, показала себя как безопасная и хорошо переносимая, что предопределило возможность повышения точной дозировки до 1500 мг [11].

Результаты собственного клинического исследования влияния бепродона у пациентов, страдающих неконтролируемыми фокальными (парциальными) приступами с/без вторичной генерализации, показали, что при фиксированной дозе препарата 1500 мг/сут в течение 12 нед в качестве дополнительной терапии количество приступов сократилось в 2 раза ( $p < 0,01$ ). У 47 (14%) больных количество приступов уменьшилось на 50% и более в группе пациентов, принимающих бепродон; а количество пациентов с парциальными приступами с вторичной генерализацией сократилось с 71,88% до 29,6%. Бепродон к 12-й нед приводил к достоверному увеличению дней без приступов ( $p < 0,05$ ). Наблюдалась незначительная положительная динамика изменения баллов при оценке качества жизни по шкале QOLIE-31 ( $p = 0,1$ ).

Таким образом, исследование нанокапсулированных препаратов, в частности, нанофеназема и наномексидола на экспериментальных моделях эпилепсии, в том числе эпилептического статуса, показало эффективность и перспективность их применения. Одно из направлений решения проблемы лекарственной фармакорезистентности — дальнейшее изучение и внедрение в клиническую практику лекарственных средств с механизмами действия, направленными на новые «мишени» патологической эпилептической системы.

## Список литературы

1. Гусев Е.И., Бурд Г.С. Эпилепсия: Ламиктал в лечении больных эпилепсией. М.: АО «Буклет», 1994. 63 с.
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: «Медицина». 2010.
3. Hauser W.F. The descriptive epidemiology of epilepsy. In: Epilepsy: translational, clinical and social aspects. Moscow, 2013: 83–117.
4. World Health Organization. International Classification of Functioning Disability and Health. WHO, 2001.
5. Авакян Г.Н., Воронина Т.А., Хромых Е.А. Эпилепсии. Патогенез. Патогенетическая терапия. Пособие для врачей. М., 2007; 148 с.
6. Wolf P. Nosology of the epilepsies and its reflection in classification. Comprehensive Epileptology. Proceeding of the conference Saint Petersburg, 2011, May 23–25. Saint Petersburg, 2011: 181–189.
7. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. Expert Rev Neurother. 2006; 6(3): 397–406. PMID: 16533143 doi: 10.1586/14737175.6.3.397. 24.
8. Wohlfart S., Gelperina S., Kreuter J. Transport of drugs across the blood–brain barrier by nanoparticles. J. Control. Release. 2012; 161: 264–273. PMID: 21872624 DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.08.017.
9. Kreuter J. Drug delivery to the central nervous system by polymeric nanoparticles: What do we know? Adv Drug Deliv Rev. 2014; 71: 2–14. doi:10.1016/j.addr.2013.08.008, <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2013.08.008>.
10. Kreuter J., Swarbrick J., Boyalan J.C. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. New York, 1994; 10: 165–190.
11. Toumi M., Bakhutashvili A., Miller. VLB-01 (Beprodone). Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Twelfth Eilat Conference (EILAT XII). Bialer M., Johannessen S.I., Levy R.H. et al. Epilepsy Research. 2015; 111: 85–141. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2015.01.001>. www.epires-journal.com/article/S0920-1211(15)00004-2/references
12. Воронина Т.А., Вихляев Ю.И. Спектр фармакологической активности феназема. В кн.: Малые транквилизаторы в лечении и реабилитации больных с психоневрологическими заболеваниями. Л.: Инст. им. Бехтерева, 1979: 5–14.
13. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. Феназепам. 25 лет в медицинской практике. М.: Наука; 2007. 381 с.
14. Воронина Т.А., Разживина В.А., Аляутдин Р.Н. и др. Сборник тезисов докладов Международного форума по нанотехнологиям. М.: Rusnanotech, 2008.
15. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. Часть 1. Гл. 14. М., 2012.
16. Ho J., Hsiang H.L., Wu C. et al. Cellular mechanisms of cobalt-induced hippocampal epileptiform discharges. Epilepsia. 2009; 50 (1): 99–115. PMID: 18727680 DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01767.x
17. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол: основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009; 180: 1–4.
18. Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Олейникова О.М. и др. Возможности применения вальпроатов и антиоксиданта при вторично-генерализованных приступах (клинико-экспериментальное исследование). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3; 2: 34–44.
19. Авакян Г.Н., Авакян Г.Г., Воронина Т.А. и др. Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения пароксизмальных состояний. Патент № 2469722 на изобретение. 2012.
20. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Н. и др. Электрофизиологические механизмы реализации противозепилептического действия бепродона. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 7; 1: 8–20.
21. Воронина Т.А., Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н. и др. Новые биомолекулярные мишени для создания противозепилептических препаратов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 7; 4: 59–66.
22. Pereverzeva E., Treschalin I., Bodyagin D. et al. Intravenous tolerance of a nanoparticle-based formulation of doxorubicin in healthy rats. Toxicol. Lett. 2008; 178: 9–19.
23. Alyautdin R., Gothier D., Petrov V. et al. Analgesic activity of the hexapeptide dalargin adsorbed on the surface of Ps 80-coated poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles. Eur J Pharm Biopharm. 1995; 41: 44–48.

Исследование нового лекарственного средства бепродона выявило возможности его применения при лечении в качестве дополнительной терапии фармакорезистентных фокальных (парциальных) приступов с вторичной генерализацией или без у пациентов с эпилепсией.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare there is no conflict of interest.*

## References

1. Gusev E.I., Burd G.S. Epilepsy: Lamictal v lechenii bol'nykh epilepsiy. [Epilepsy: Lamictal in patients with epilepsy]. Moscow: AO «Buclet», 1994. 63 p. (in Russ.).
2. Karlov V.A. Epilepsiya u detey i vzroslykh zhenshchin i muzhchin. [Epilepsy in children, adult men and women]. Moscow: «Meditsina». 2010. (in Russ.).
3. Hauser W.F. The descriptive epidemiology of epilepsy. In: Epilepsy: translational, clinical and social aspects. Moscow, 2013: 83–117.
4. World Health Organization. International Classification of Functioning Disability and Health. WHO, 2001.
5. Avakyan G.N., Voronina T.A., Khromykh E.A. Epilepsii. Patogenez. Patogeneticheskaya terapiya. Posobie dlya vrachey. [Epilepsy. Pathogenesis. Pathogenetic therapy. Posobie dlya vrachey. Guidance for physicians]. Moscow, 2007; 148 p. (in Russ.).
6. Wolf P. Nosology of the epilepsies and its reflection in classification. Comprehensive Epileptology. Proceeding of the conference Saint Petersburg, 2011, May 23–25. Saint Petersburg, 2011: 181–189.
7. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. Expert Rev Neurother. 2006; 6(3): 397–406. PMID: 16533143 doi: 10.1586/14737175.6.3.397. 24.
8. Wohlfart S., Gelperina S., Kreuter J. Transport of drugs across the blood–brain barrier by nanoparticles. J. Control. Release. 2012; 161: 264–273. PMID: 21872624 DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.08.017.
9. Kreuter J. Drug delivery to the central nervous system by polymeric nanoparticles: What do we know? Adv Drug Deliv Rev. 2014; 71: 2–14. PMID: 23981489 DOI: 10.1016/j.addr.2013.08.008.
10. Kreuter J., Swarbrick J., Boyalan J.C. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. New York, 1994; 10: 165–190.
11. Toumi M., Bakhutashvili A., Miller. VLB-01 (Beprodone). Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Twelfth Eilat Conference (EILAT XII). Bialer M., Johannessen S.I., Levy R.H. et al. Epilepsy Research. 2015; 111: 85–141. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2015.01.001>.
12. Voronina T.A., Vihlyayev Yu.I. [Spectrum of pharmacological activity of phenazepam]. In: Malye trunkvilizatory v lechenii i reabilitatsii bol'nykh s psikhonevrologicheskimi zabollevaniyami [Small anxiolytics in treatment and rehabilitation of patients with psychoneurological diseases]. Leningrad: izd. inst. im. Bekhtereva, 1979; 5–14 (in Russ.).
13. Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G. Fenazepam. 25 let v meditsinskoj praktike [Phenazepam. 25 year in medical practice]. Moscow: «Nauka»; 2007. 381 p. (in Russ.).
14. Voronina T.A., Razzhivina V.A., Alyautdin R.N. et al. In: Sbornik tezisev dokladov mezhdunarodnogo foruma po nanotekhnologiyam. [Collected thesis of reports of international forum of nanotechnology]. Moscow: Rusnanotech; 2008. (in Russ.).
15. Voronina T.A., Nerobkova L.N. [Guidance for preclinical investigation of drugs: metrological instructions of pharmacological substances anticonvulsive activity. Part 1. Chapter 14]. Moscow; 2012 (in Russ.).
16. Ho J., Hsiang H.L., Wu C. et al. Cellular mechanisms of cobalt-induced hippocampal epileptiform discharges. Epilepsia. 2009; 50 (1): 99–115. PMID: 18727680 DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01767.x
17. Voronina T.A. [Antioxydant mexitol: basic neuropsychotrop effects and mechanism of action]. Farmateka. 2009; 180: 1–4 (in Russ.).
18. Avakyan G.G., Nerobkova L.N., Oleynikova O.M. et al. [Possibilities of valproat and antioxidant application in generalized seizures (clinic-experimental study)]. Epilepsiya i parokszimalnyye sostoyaniya. 2011; 3; 2: 34–44. (in Russ.).
19. Avakyan G.N., Avakyan G.G., Voronina T. A. et al. [Pharmaceutical composition for prevention and therapy paroxysmal states]. Patent № 2469722. 2012 (in Russ.).
20. Voronina T.A., Nerobkova L.N., Avakyan G.N. et al. [Electrophysiological mechanisms of berodual antiepileptic action]. Epilepsiya i parokszimalnyye sostoyaniya. 2015; 7; 1: 8–20. (in Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2015.7.1.008-019.
21. Voronina T.A., Avakyan G.G., Nerobkova L.N. et al. [New biomolecular targets for creation antiepileptic drugs]. Epilepsiya i parokszimalnyye sostoyaniya. 2015; 7; 4: 59–66. (in Russ.).
22. Pereverzeva E., Treschalin I., Bodyagin D. et al. Intravenous tolerance of a nanoparticle-based formulation of doxorubicin in healthy rats. Toxicol. Lett. 2008; 178: 9–19.
23. Alyautdin R., Gothier D., Petrov V. et al. Analgesic activity of the hexapeptide dalargin adsorbed on the surface of Ps 80-coated poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles. Eur J Pharm Biopharm. 1995; 41: 44–48.

24. Басел А.А., Петров В.Е., Балабаниян В.Ю. и др. Транспорт прозерина в головной мозг при помощи поли(бутил)дианоакрилатных наночастиц, покрытых полисорбатом- 80. *Росс. мед. журнал.* 2006; 4: 28–32.
25. Alyautdin R.N, Petrov V.E., Langer K et al. Delivery of loperamide across the blood-brain barrier with Ps80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles. *Pharm. Res.* 1997; 14: 325–328. PMID: 9098875.
26. Kurakhmaeva K.B, Djindjikhshvil I.A., Petrov V.E. et al Brain targeting of nerve growth factor using poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles. *J. Drug Target.* 2009; 17: 564–574. PMID: 19694610 DOI: 10.1080/10611860903112842.
27. Балабаниян В.Ю., Ульянов А.М., Елизарова О.С. и др. Направленный транспорт низкосиалированного рекомбинантного эритропоэтина человека с использованием полимерных наночастиц через гематоэнцефалический барьер. *Росс. химич. журнал* 2012; 6; 3–4: 67–76.
24. Basel A.A., Petrov V.E., Balabanyan V.Yu. et al. [Prozerin transport to the brain with polybutylcyanoacrylate nanoparticles Ps80-coated]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2006; 4: 28–32 (in Russ.).
25. Alyautdin R.N, Petrov V.E., Langer K et al. Delivery of loperamide across the blood-brain barrier with Ps80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles. *Pharm. Res.* 1997; 14: 325–328. PMID: 9098875.
26. Kurakhmaeva K.B, Djindjikhshvil I.A., Petrov V.E. et al Brain targeting of nerve growth factor using poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles. *J. Drug Target.* 2009; 17: 564–574. PMID: 19694610 DOI: 10.1080/10611860903112842.
27. Balabanyan V.Yu., Ulyanov A.M., Elizarova O.S. et al. [Directed transport recombinant human erythropoetin with polymer nanoparticles across blood-brain barrier]. *Rossiyskiy Khimicheskiy zhurnal.* 2012; 6; 3–4: 67–76. (in Russ.).

**Информация об авторах:** Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. 117997, Россия Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: avakyan\_georgy@mail.ru; Воронина Т.А. – д.м.н., проф., засл. деятель науки РФ, рук. лаб. психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия; Литвинова С.А. – к.б.н., вед. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия; Неробкова Л.Н. – к.б.н., ст. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия; Балабаниян В.Ю. – д. фарм. н., доц. каф. фармацевтической технологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; Никонова А.А. – асс. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВПО им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; Авакян Г. Н. – д.м.н., засл. деятель науки РФ, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Information about the authors:** Georgiy G. Avakyan, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Russia, Moscow, ul. Ostrovityanova, 1. E-mail: avakyan\_georgy@mail.ru; Tat'yana A. Voronina, D. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of Psychophysiology, Research Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusov, Moscow, Russia; Svetlana A. Litvinova, PhD, Leading Researcher, Research Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusov, Moscow, Russia; Lyubov' N. Nerobkova, PhD, Senior Researcher, Research Institute of Pharmacology named after V.V. Zakusov, Moscow, Russia; Vadim Yu. Balabanyan, D.Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; Anastasiya A. Nikonova, assistant, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. Gagik N. Avakyan, D. Sci. (Med), Professor, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia