



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56053 (13) A

(51) 7 A61K31/00, A61K38/22

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПСІЇ

1

2

(21) 2002097594

(22) 23 09 2002

(24) 15 04 2003

(46) 15 04 2003, Бюл. № 4, 2003 р.

(72) Літовченко Тетяна Анатоліївна

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб комплексного лікування епілепсії, який включає прийом антиконвульсантів, а також курсовий прийом вітамінів, активаторів метаболізму мозку, антиоксидантів, вазоактивних препаратів, який відрізняється тим, що хворим додатково призначають мелатонін в дозі 3 мг за 30-40 хвилин до нічного сну, протягом 18-20 діб, потім по 1,5 мг протягом 14-20 діб

Винахід відноситься до неврології та психіатрії і може бути використаний для лікування хворих з епілептичними нападами під час сну, а також у хворих на епілепсію з розпадами сну неепілептичного генезу

Епілепсія - одне з найбільш розповсюджених захворювань нервової системи. Епілепсією страждають в середньому 8 - 12 осіб на 1000 населення. В світі проживає 40 - 50 мільйонів хворих на епілепсію, в Україні біля 500000. Найбільш суттєвою задачею є правильна організація медикаментозного лікування хворих на епілепсію.

Відомий спосіб лікування епілепсії, який містить застосування антиепілептичних препаратів (найбільш поширені вальпроати, карбамазепіни, фенітоїни, барбітурати та ін.). Медикаментозне лікування триває протягом багатьох років, а іноді, всього життя (M. Feely Drug treatment of epilepsy // British Medical Journal, 1999, Vol. 318 (9 January) - P. 106 - 109). Крім того, в 25 - 30% випадків потрібні для контролю нападів високі дози препаратів, викликають досить тяжкі ускладнення, а в 20% випадків медикаментозне лікування не є ефективним (Л.А. Дзяк, Л.Р. Зенков, А.Г. Кириченко Епілепсія. Київ, Книга-плюс, 2001 - с. 81). Також відомо, що епілептичні напади супроводжуються стійкими порушеннями обміну речовин, гормональними порушеннями, дисгемічними порушеннями. Поряд з цим, тривалий прийом антиепілептичних препаратів не допомагає корекції цих порушень, і навіть значною мірою їх поглиблює.

Найбільш близьким, та обраним за прототип є спосіб лікування епілепсії (А.Е. Дубенко Профиллактическое лечение эпилепсии препаратами, активизирующими энергетический обмен // Экспери-

ментальная и клиническая медицина - 1999, №4 - С. 45 - 47), що включає крім антиконвульсантів актовегін, солкосерил, АТФ, фосфоден, кокарбоксілазу, токоферол, цитохром, вітаміни групи В, аскорбінову та фолієву кислоти в загальноотерапевтичних дозах. Такий спосіб лікування покращує енергетичний обмін у хворих, але не допомагає нормалізації біологічних ритмів та нейроендокринних функцій, не дозволяє запобігати епілептичним нападам під час сну та порушенням сну неепілептичного генезу у хворих на епілепсію.

В основу винаходу поставлено задачу удосконалення способу комплексного лікування епілепсії, в якому за рахунок використання в комплексному лікуванні додаткового лікувального препарату досягається нормалізація порушень біоелектричної активності, регуляція біоритмів в організмі, та нейроендокринних функцій, запобігання пошкодженню мембран та сприяння нормалізації енергетичних процесів.

Поставлена задача вирішується в способі комплексного лікування епілепсії, який містить прийом антиконвульсантів, вітамінів, активаторів метаболізму мозку, вазоактивних препаратів, згідно з винаходом додатково призначають мелаксен в дозі 3мг за 30 - 40 хвилин до нічного сну, протягом 18 - 20 діб, потім по 1,5мг протягом 14 - 20 діб.

Така дія застосованої додаткової терапії пояснюється адаптаційними властивостями мелатоніну, що приймає участь в координації та синхронізації діяльності центральної нервової системи. "Мелаксен" - хімічний аналог біогенного аміну мелатоніну, синтезований з амінокислот рослинного походження. Мелатонін має надзвичайно широкий спектр дії. Позитивний вплив мелатоніну у хворих

(13) A

(11) 56053

(19) UA

на епілепсію пояснюють тим, що дія мелатоніну на ЦНС переважно заспокійлива, він природним шляхом нормалізує порушену біоелектричну активність, регулює біоритми в організмі, є модулятором багатьох нейроендокринних функцій. Крім того, з іншого боку, мелатонін має антиоксидантні властивості та впливає на окислювально-відновлювальні процеси, а значення "оксидантного стресу" в патогенезі епілепсії було підтверджене багатьма клінічними та експериментальними дослідженнями. Мелатонін захищає ферменти плазматичних мембран від інактивації вільними радикалами, збільшує внутрішньоклітинний вміст АТФ і таким чином запобігає пошкодженню мембран та сприяє нормалізації енергетичних процесів. Він впливає на проникність синаптичних мембран, тим самим приймає участь в проведенні нервового імпульсу.

Спосіб, що застосовується, здійснюють таким чином: в комплекс медикаментозних заходів хворим з епілептичними нападами під час сну (при засинанні та пробудженні) і хворим на епілепсію, які мають розлади нічного сну непароксизмального характеру призначають мелатонін в дозі 3мг (препарат "Мелаксен" фірми "Юніфарм Інк", що вміщує 3мг мелатоніну) 30 - 40 хвилин до нічного сну, протягом 18 - 20 днів, потім по 1,5мг протягом 14 - 20 днів. Застосування мелатоніну в такій дозі не викликає побічної дії або звикання. Прийом мелатоніну проводять без зміни дози та ритму прийому антиконвульсантів і на фоні додаткової терапії за допомогою вітамінів, активаторів метаболізму мозку, антиоксидантів, вазоактивних препаратів.

Рівень мелатоніну в крові хворих досліджують перед початком курсу лікування і після закінчення, а також проводять контроль клінічної та електроенцефалогіфічної динаміки.

#### Приклад №1

Хворий К., 1975р.н.

Скарги на напади втрати свідомості при засинанні, перед нападом відчуває внутрішню тривогу, "приплив" до голови, посмикування лівої щокви, іноді такі відчуття з'являються за 1 - 2 доби до нападу, потім розвивається напад з тоніко-клонічними судомами, поворотом голови вліво. Тривалість нападу біля 1 хвилини, за одну ніч може бути декілька нападів. Частота нападів 1 на місяць. Іноді бувають напади з неповною втратою свідомості. Після нападу амнезія, сонливість, головний біль, слабкість. Крім того відчуває підвищену втомлюваність, періодичне запаморочення.

Анамнез захворювання. Епілептичні напади, аналогічні вищезгаданім з 14 років. Лікувався в НДІОЗДП, приймав фінлепсин. Протягом декількох років напади були 1 - 2 рази на рік. Напади стали частішими та з'явилися серії нападів протягом останнього року. Спадковість по епілепсії не обтяжена. Об'єктивно. Правильної статури. Шкіра та слизові оболонки чисті. В легенях везикулярне дихання, хрипів немає. Тони серця ясні, ритмічні. АД 125/70мм рт.ст. Живіт м'який, пальпація безболісна, печінка не пальпується. Фізіологічні відправлення в нормі.

Неврологічний статус. Рівень свідомості - ясна. Менінгеальних знаків немає. Очні щілини рівномірні. Зіниці вузькі, рівномірні. Ністагм - пооди-

нок поштовхи при крайніх відведеннях очей. Рухи очей в повному обсязі. Конвергенція достатня. Фотореакції знижені. Незначна асиметрія кутів рота - опущений лівий кут. Язик по середній лінії, на бокових поверхнях відбитки зубів. М'язова сила - достатня. М'язовий тонус без змін. Сухожилкові та периостальні рефлексії з рук знижені, трохи вищі на правій руці. Колінні та ахілові рефлексії середньої жвавості, рівномірні. Патологічних пірамідних рефлексів не має. Черевні рефлексії жаві, рівномірні. Незначна лівобічна плестезія больової чутливості. Статика та координація не порушені. Хворому проведені додаткові обстеження.

Клінічний аналіз крові - без патології. Клінічний аналіз сечі - без патології. Коагулограма - в нормі. Біохімічний аналіз крові - в межах норми.

Рівень мелатоніну в крові 0,49мкМ/л (норма  $0,81 \pm 0,07$ мкМ/л).

ЕЕГ локальні зміни в правих відведеннях у вигляді середньоамплітудної повільнохвильової активності в передньо-скроневій області та поодиноких спалахів гострих хвиль на фоні помірних загальнономозкових змін.

ЕКГ синусова аритмія, положення електричної осі серця - середнє.

УЗД внутрішніх органів патології не виявлено.

РЕГ пульсове кровонаповнення достатнє, судинний тонус нестійкий, еластичність судинних стінок збережена, венозне повнокров'я помірно виражене.

Отоневрологічне дослідження підвищення вестибулярної збуджуваності з двох боків. Гіпертензійних ознак немає.

Консультація окуліста - очне дно в нормі.

Ядерно-магнітно-резонансна томографія - аномалія будови правої гемисфери головного мозку (аномально-подовжена Сильвієва борозна і додаткова борозна в потиличній долі).

Діагноз. Симптоматична епілепсія з вторинно-генералізованими тоніко-клонічними епілептичними нападами середньої частоти (з схильністю до серійного перебігу) внаслідок вродженої аномалії будови правої гемисфери головного мозку.

Терапія тимоніл-ретард 750мг на добу (в 2 прийому), мелаксен 3мг - 18 днів.

трентал 5,0 в/в крапельне + 200,0мл 0,9% розчину натрію хлориду №10, вітамін В6 2,0в/м №10, нікотинова кислота в/м від 1,0 до 5,0мл, діакارب 1 т. 2 рази на день - 5 днів, аспаркам 1 т. 3 рази на день - 5 днів, голкорекс-терапія.

В результаті проведеного лікування стан хворого покращився, епілептичних нападів під час перебування в стаціонарі (20 днів) не було.

Рекомендовано тимоніл-ретард 750мг/д по-стійно, мелаксен 1,5мг/д за 30 - 40 хвилин перед сном протягом 20 днів.

Амбулаторний огляд через 21 день після виписки з лікарні.

Скарг на самопочуття не має, епілептичних нападів за час спостереження не було. В неврологічному статусі попередні дані.

БЕГ в порівнянні з попередніми дослідженнями спостерігається позитивна динаміка - легкі загальнономозкові зміни у вигляді сповільнення ритміки більше в правих передньо-скрових відведеннях. Епілептична активність не зареєст-

рована

Рівень мелатоніну в крові 0,68мкМ/л (норма  $0,81 \pm 0,07$ мкМ/л)

Приклад №2 Хворий М., 1970р.н

Скарги на головні болі, періодичне запаморочення, що виникає при фізичному навантаженні, підвищену втомлюваність, поганий сон (складності в засинанні, часті пробудження). Напади втрати свідомості, частіше в нічний час, без попередніх порушень, з тоніко-клонічними судомами, прикусом язика, частотою 1 - 2 на місяць. Після нападу сонливість, слабкість, запаморочення. Анамнез захворювання. Хворіє з 1994р., коли після перенесеної ЗЧМТ з'явився головний біль, через кілька місяців розвинувся перший епілептичний напад. Лікувався в ЦКЛ-5 (м. Харків) з покращанням. З 1999р. з'явився сильний головний біль, запаморочення, нудота, порушення сну, стали частішими епілептичні напади (1 - 2 на місяць). Спадковість по епілепсії не обтяжена. Об'єктивно. Правильної статури. Шкіра чиста. В легенях везикулярне дихання, хрипів немає. Тони серця ясні, ритмічні. АД 120/80мм рт.ст. Живіт м'який, пальпація безболісна, печінка не пальпується. Фізіологічні відправлення в нормі. Неврологічний статус. Рівень свідомості - ясна. Менінгеальних знаків немає. Очна щільна ширше зліва. Зіниці рівномірні, трохи широкі. Ністагм - відсутній. Рухи очей в повному обсязі. Незначна слабкість конвергенції з обох боків, більше зліва. Фотореакції задовільні. Згладжена ліва носо-губна складка. Язик по середній лінії. Симптом Марінеску-Радовічі зліва. М'язова сила - достатня.

М'язовий тонус без змін. Сухожилкові та перистальтичні рефлекси з рук живі, вищі на правій руці. Колінні та ахілові рефлекси похвалювані, трохи вищі з правого боку. Патологічних пірамідних рефлексів не має. Черевні рефлекси жваві, рівномірні. Гіпестезія больової чутливості по "шаховому типу". Статика та координація не порушені.

Хворому проведені додаткові обстеження.

Клінічний аналіз крові - без патології. Клінічний аналіз сечі - без патології.

Коагулограма - в нормі. Біохімічний аналіз крові - в межах норми.

Рівень мелатоніну в крові 0,52мкМ/л (норма  $0,81 \pm 0,07$ мкМ/л).

ЕЕГ виражені загальномоозкові зміни з переважанням повільнохвильової активності в правих центрально-скроневих відведеннях і в лівих скроневих відведеннях на фоні вираженого зниження біопотенціалів головного мозку.

ЕКГ ритм синусовий, правильний, положення електричної осі серця - середнє.

Гіпертрофія міокарду лівого шлуночка.

РЕГ загальний кровопрітік задовільний, судинний тонус та периферичний опір підвищені, венозний відтік сповільнений.

АКТ осередкові зміни щільності речовини головного мозку не визначаються, серединні структури не зміщені, шлуночки симетричні, не розширені, підпаутинні простори звичайні (в порівнянні з АКТ 1995р. - динаміки немає).

Отоневрологічне дослідження підвищення вестибулярної збуджуваності з двох боків, більше з правого. Ознаки лікворно-гіпертензійного синдрому.

Консультація окуліста. очне дно в нормі. Міопічний астигматизм лівого ока.

Діагноз. Віддалені наслідки закритої черепно-мозкової травми з синдромом лікворно-венозної дистензії, і середньої частоти генералізованими тоніко-клонічними епілептичними нападами.

Терапія. орфірил 600мг/д - постійно, пентоксифілін 5,0г/в крапельно №10, еуфілін 2,4% 5,0 в/в №10, фуросемід 2,0 в/м №3, аспаркам 1т 3 р/д №3, мелаксен 3мг/д - 18 днів, голкорексфлексотерапія.

В результаті проведеного лікування стан хворого покращився. головний біль не турбує, нормалізувався сон, епілептичних нападів за час перебування в стаціонарі (18 дб) не було.

Рекомендовано прийом орфірил 600мг/д - постійно, мелаксен 1,5мг протягом 2 тижнів перед сном.

Амбулаторний огляд через 1 місяць після виписки з лікарні.

Скарг на самопочуття не має, епілептичних нападів за час спостереження не було. В неврологічному статусі попередні дані.

ЕЕГ - Загальномоозкові зміни переважно в правих центрально-скроневих відведеннях на фоні незначного зниження загального рівня біопотенціалів головного мозку. Епілептична активність не зареєстрована. (В порівнянні з попередніми дослідженнями - позитивна динаміка).

Рівень мелатоніну в крові 0,68мкМ/л (норма  $0,81 \pm 0,07$ мкМ/л).

Таким чином, запропонований спосіб комплексного лікування епілепсії дозволяє досягнути у хворих з епілептичними нападами під час сну і у хворих на епілепсію з розладами нічного сну непароксизмального характеру покращання результатів лікування.