



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 59664

(13) A

(51) 7 A61K31/00

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

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

1

2

(21) 2002118968

(22) 12 11 2002

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Григорова Ірина Анатоліївна, Дубенко Євген  
Григорович, Лекомцева Євгенія Володимирівна(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб лікування хворих на епілепсію, що включає призначення дифеніну, який відрізняється тим, що до базової терапії додатково призначають клоназепам по 1 таблетці (2 мг) за 1 годину до сну при парціальних формах епілепсії протягом 9 місяців і по 2 таблетки (4 мг) на ніч - при генералізованій епілепсії протягом 9 місяців

Винахід відноситься до медицини, а саме до неврології і може бути використаним в лікуванні хворих на епілепсію

Епілепсія є однією з найбільш розповсюджених видів патології нервової системи. Незважаючи на швидкий розвиток нейрофармакології в останні десятиріччя, синтез нових високоефективних антиконвульсантів, кардинальний перегляд багатьох принципів лікування епілепсії, достатньої ефективності у лікуванні цього захворювання не досягнуто.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, відсутність певної інформації про епідеміологічні характеристики епілепсії в багатьох країнах обумовлює значні недоліки організації медичної допомоги, так із 40млн хворих на епілепсію в світі адекватного лікування не отримують більш 70% хворих. Згідно узагальнених даних провідних протиепілептичних центрів світу, виразний терапевтичний ефект досягається у 70-85% хворих на епілепсію. Не дивлячись на широкий спектр протиепілептичних засобів, пошук додаткових способів лікування створює значну частку наукових досліджень у епілептології.

На сьогоднішній день фахівці у своїй практиці використовують класифікацію епілепсій та епілептичних синдромів, яка була ухвалена Міжнародною лігою боротьби з епілепсією у 1989 році, згідно з якою розрізняють наступні форми захворювання: генералізовані форми епілепсії і парціальні (фокальні) форми епілепсії.

Послідовність вибору препарату залежить від характеру епілептичних нападів. Протиепілептичне лікування, яке пригнічує епілептичну нейрональну активність, заважає прогресуванню епілепто-

генного процесу, а при успішності і сприяє зникненню епілептогенного вогнища.

У рамках існуючої концепції патогенезу формування та підтримки епілептичного вогнища найбільш обґрунтованим є впровадження наступних протиепілептичних препаратів.

Карбамазепін (тегретол, фінлепсін), протиепілептичний ефект якого забезпечується шляхом впливу на Na-канали клітинних мембран нейронів. Карбамазепін має трициклічну структуру і тому одним із компонентів його дії є психотропний вплив. Карбамазепін (тегретол, фінлепсін) призначають у вигляді монотерапії: таблетки по 200мг 3 рази на день, починати лікування треба з дози 100мг на ніч, а потім поступово підвищувати дозу протягом першого і другого тижня. Існує його лікарська форма з пролонгованою дією - фінлепсін-ретард, який призначають як монотерапію таблетками по 400мг 2 рази на день. Середня терапевтична доза коливається у дорослих від 600 до 1600мг на добу і залежить від досягнутого терапевтичного ефекту, який оцінюється по наявності та відсутності епілептичних нападів, виникненню їх днем або під час сну («Оптимизация терапии эпилепсии финлепсином», С.А. Громов, С.К. Хоршев, В.А. Михайлов, Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова, 2000, Том 100, №9, С.32-35).

Ламіктал (ламотриджин) - препарат, дія якого пов'язана з пресинаптичним інгібуванням синаптичної передачі, яка здійснюється збуджуючими амінокислотами. Однак, значна дорожнеча цього препарату скорочує коло його потенціальних пацієнтів. Методика лікування ламікталом - по 50мг (1 табл. по 0,05) 2 рази на добу (добова доза - 100мг).

(13) A  
(11) 59664  
(19) UA

протягом 2 тижнів. Далі ця доза зростає до 200мг на добу (1 табл. по 0,2) по 100мг (1/2 табл.) 2 рази на день («Ламиктал в лечении больных эпилепсией», Г.О. Бакунц, Г.С. Бурд, М.Я. Вайнруб, В.А. Карлов, Ю.Н. Савченко и др. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова, 1995, Том 95, №3, С. 41-44).

Базовим препаратом для лікування епілептичних нападів є дифенін (фенітоїн, ділантин, дігдан), впровадження в широку практику якого з'явилося великим кроком вперед, тому що дифенін (фенітоїн, ділантин, дігдан) був першим антиконвульсантом, який має неседативну дію. Антиепілептична дія дифеніну (фенітоїн, ділантин, дігдан) пов'язана з його спроможністю до блокування натрієвих каналів нейронів, а також з поліпшенням ГАМК-ергічної передачі та інгібуванням звільнення збуджуючих амінокислот. Препарат є ефективним при усіх видах епілептичних нападів, як при парціальних, так і при генералізованих. Починати лікування треба з 0,1г на добу, підвищувати дозу поступово з другої доби до 0,1г два рази на день, а потім дифенін призначають по 1 таблетці (0,1г) 2-3 рази на день після їжі протягом усього життя. Дози для дорослих 150-400мг на добу (Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман. Руководство для врачей «Болезни нервной системы», М. Медицина, 2001, С. 219-231).

Вище згаданий засіб є найбільш близьким по результату, який може бути досягнутим до того, що заявляється, тому він обраний в якості прототипу.

Основним недоліком відомих аналогів та в тому числі і прототипу, є те, що вони не дозволяють уникнути нічних епілептичних нападів. У хворих на епілепсію з нічними нападами виникають порушення сну, при чому звичайно відмічається недостатність фази швидкого сну і зростання уявності поверхневої стадії повільного сну, який сприяє появі і поширенню епілептичної активності.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу винаходу покладено задачу підвищення ефективності лікування хворих на епілепсію шляхом профілактики нічних нападів.

Задача, яку покладено в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі лікування хворих на епілепсію, що включає призначення дифеніну, згідно з винаходом, до базової терапії додатково призначають клоназепам по 1 таблетці (2мг) за 1 годину до сну при парціальних формах епілепсії на протязі 9 місяців і по 2 таблетки (4мг) на ніч - при генералізованій епілепсії на протязі 9 місяців.

Фармакологічний контроль нічного періоду досягають за рахунок того, що клоназепам нормалізує структуру сну шляхом підвищення тривалості фази швидкого сну під час якого епілептична активність не розповсюджується і епілептичні напади не виникають. Механізм дії його пов'язаний з посиленням ГАБА-ергічного інгібування на рівні ГАБА-рецепторів. Клоназепам характеризується найбільш вираженим проти судомним ефектом і довгою тривалістю протисудомного ефекту, період його напіврозпаду складає 18-50 годин. Після однократної дози, яка прийнята внутрішньо, максимальна концентрація у сировотці крові досягаєть-

ся за 1 - 2 години. Моніторинг не обов'язково. Рівновага настає через 5-7 днів.

Спосіб виконують наступним чином:

При парціальній формі епілепсії додатково до базового препарату дифеніну, який призначають по 1 таблетці 3 рази на добу (300мг добова доза), на ніч за 1 годину до сну дають 1 таблетку клоназепаму (2мг) на протязі 9 місяців.

При генералізованій епілепсії додатково до базового препарату дифеніну, який призначають по 1 таблетці 3 рази на добу (300мг добова доза), на ніч за 1 годину до сну дають 2 таблетки клоназепаму (4мг) на протязі 9 місяців.

Спосіб ілюструє наступний приклад:

Хвора Д.А., 1957р. н., знаходилась у неврологічному відділенні ОКЛ з діагнозом епілепсія з частими первинно-генералізованими нападами і абсансами. Хворіє на протязі 3 років. Захворювання дебютувало з появи хитання при ходінні, гулу в голові і заміненні усього тіла, під час цих приступів вона не могла рухатись, після яких наступала пост приступна амнезія. Із слів оточуючих - хвора зупинялась, припиняла дії, які виконувала до нападу, або розмову і стояла як нежива 1-3 хвилини, після починала робити цілеспрямовані рухи. Частота цих пароксизмальних станів - 1-5 разів на місяць. Генералізовані тоніко-клонічні напади, які почали траплятися уночі, з'явилися через рік після початку захворювання. Біля року тому назад у хворої на епілепсію з'явилися порушення сну: сон поверхневий, який не приносить полегшення, з частими кошмарними сновидіннями. Розвиток тривожно-депресивних проявів спровокував зростання частоти первинно-генералізованих нападів уночі з 1-2 до 4-6 разів на місяць.

При огляді соматичний статус без змін. Дані неврологічного статусу: рухи очних яблук повільні, у повному об'ємі, безсольові, легка асиметрія носогубних зморшок, язик знаходиться по середній лінії. Сухожилкові рефлексі D<S високі, з акцентом зліва, без патологічних знаків. Чутливих порушень немає. В позі Ромберга стійка, ПНП і КПП виконує з інтенцією, більш вираженою зліва. Рухова відповідь при багатократній перкусії кінця носу та проєкції сагітального шву виявляється 2-3 блиманнями (відповідає нормальної реакції). Загальні аналізи крові та сечі, біохімічні показники крові в нормі. Глікемічний профіль 81-119-125-113-106мг %, зміст аспартатамінотрансферази, аланінаміно-трансферази, креатинфосфокінази, церулоплазміну у межах норми. На електроенцефалограмі синусовий ритм, горизонтальний напрямок електричної осі серця (ЕОС), помірні зміни міокарду. На електроенцефалограмі на фоні прийому протисудомних засобів реєструється дифузне зниження амплітуди основних ритмів і патологічна активність епілептиформного характеру (білатерально-синхронні комплекси гострих хвиль, які слідує з різним інтервалом часу), які посилюються у відповідь на функціональні роздратування, особливо на фото стимуляцію 2 і 10Гц та вигукані потенціали, з акцентом на темпорально-центрально-відділі праворуч. Відповідь мала вигляд комплексу пік-хвиля. На Реоенцефалограмі відмічалася амплітудно-тонічна асиметрія більш виражена праворуч, підвищення артеріального

тону у темпоральних відділах. Ознаки венозного застою по усім судинним басейнам. На Ехо-ЕГ - без зміщення серединних структур головного мозку. Відмічаються ознаки шлункової гіпертензії помірної виразності. МРТ - у речовині головного мозку вогнищ патологічного характеру не має, шлункова система без змін.

Лікування. До вступу у клініку хвора приймала діфенін по 1 таблетці три рази на день. Ми призначили цій пацієнтці препарати бензодіазепінового ряду - клоназепам по 2 таблетки на ніч. Клінічне покращення (зникнення первинно-генералізованих тоніко-клонічних нападів уночі, нормалізування сну, зменшення частоти простих абсансів з 3-5 разів до 1-2 у місяць) корелює з позитивними змінами на електроенцефалограмі, які виявлялися у зниженні виразності епілептиформної активності і пов'язаних з нею повільних і гострих хвиль, комплексів гостра-повільна хвиля, у

відповідь на функціональні роздратування (гіпервентиляція, фотостимуляція 2 і 10 Гц, вигукані потенціали) кількість комплексів гостра - повільна хвиля та інших пароксизмальних феноменів не зростала. Була помітна дія клоназепаму на психічний стан хворої, яка настала наприкінці першого тижня лікування і проявлялася у стабільному поліпшенні настрою, зменшенні роздратування, страху, тривоги. Хвора характеризувала свій стан як появу внутрішньої рівноваги. З часом ці ефекти закріплювались. Хвора продовжувала прийом препарату клоназепаму на протязі 9 місяців поряд з діфеніном.

Таким чином, дані теперішнього дослідження переконливо показують ефективність застосування клоназепаму при епілепсії з переважно нічними нападами, зберігаючи встановлений комплекс протиепілептичних засобів.