



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 61135

(13) C2

(51) 7 A61K31/40, A61K31/17, A61P25/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МАЛИХ ФОРМ ЕПІЛЕПСІЇ

1

(21) 2000116656

(22) 24 11 2000

(24) 17 11 2003

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р.

(72) Громов Леонід Олександрович, Кузьменко
Іван Йосипович, Танасова Ірина Миколаївна, Фі-
лоненко-Патрушева Марина Анатоліївна, Овінова
Галина Василівна(73) ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

2

(56) EP 0095665 A1 07 12 1983,

EP 0199963 A1 05 11 1986

(57) Засіб для лікування малих форм епілепсії, що
містить етосуксимід, який відрізняється тим, що
він додатково містить бромізовал, в таких масових
співвідношеннях, г

етосуксимід

0,124-0,126

бромізовал

0,149-0,151

Винахід відноситься до медицини і, зокрема,
до неврології

В проблемі фармакотерапії епілепсії та її ос-
новного синдрому - судомних станів - існує низка
принципових питань. В першу чергу це стосується
диференційованого підходу лікування великих
судомних нападів (grand mal) та малих форм епі-
лепсії (petit mal) [1]. Така необхідність обумовлена
тим, що, як правило, протисудомні препарати,
ефективні для лікування великих судомних нападів,
не усувають напади petit mal [2-5]. Для лікуван-
ня епілепсії типу grand mal на сьогодні існує до-
сить велика група протисудомних засобів [6-9].
Фармакотерапія малих форм епілепсії обмежена
етосуксимідом, триметином і в певній мірі вальп-
роатом натрію [9-12]. Розробка засобів для ліку-
вання малих форм епілепсії ускладнена двома
основними моментами: незнанням патогенезу цієї
форми епілепсії та незнанням механізму протису-
домної дії базового препарату лікування petit mal -
етосуксиміду.

Згідно даних експертів Міжнародної Ліги боро-
тби з епілепсією, повне припинення судомних
нападів або зменшення їх частоти при викорис-
танні протисудомних засобів досягається прибли-
зно в 75% випадків [14]. Тому у випадках резистен-
тності хворих до монотерапії, як і раніше,
актуальним є застосування комбінованих протису-
домних засобів.

Із клінічної практики фармакотерапії епілепсії
відомо, що для досягнення найбільш повного ліку-
вального ефекту широко використовуються різно-
манітні комбінації протисудомних засобів (суміш
Серейського, глюферал, паглюферал, фалі-
лепсин та інші) [15-17]. При цьому вказані комбіно-
вані протисудомні засоби є ефективними при ліку-
ванні grand mal.

Комбінованих протисудомних засобів, ефекти-
вних при лікуванні малих форм епілепсії, на сьо-
годні не існує [2-6].

Поряд з класичними протисудомними сполу-
ками до складу вказаних вище комбінованих пре-
паратів, призначених для лікування великих судо-
мних нападів, входить бромізовал, який
використовується як седативний і снодійний засіб
при розладах сну. Такий фармакологічний підхід
дозволяє підвищити специфічну активність основ-
ної діючої речовини і зменшити її токсичний вплив
при тривалому застосуванні. Однак до цього часу
не застосовували комбінації бромізовалу з препа-
ратами, призначеними для лікування малих форм
епілепсії, зокрема, етосуксимідом.

Задачею винаходу є вивчення в експеримен-
тах на білих мишах та білих щурах терапевтичної
дії комбінації етосуксиміду з бромізовалом - засобу
«Етобровал».

За прототип нами прийнято етосуксимід, який
часто застосовується для лікування малої епілеп-

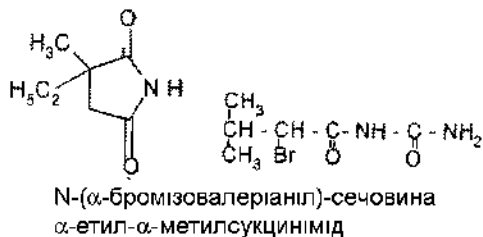
(13) C2

(11) 61135

(19) UA

сії. Недоліком даного препарату є те, що він здійснює протисудомний вплив лише у 50% випадків.

У зв'язку з цим в окремій серії дослідів оцінювали протисудомну дію «Етобровалу» (етосуксими́ду (α-етил-α-метилсукцинімі́д) з бромізовалом (N-(α-бромізовалеріаніл)-сечовина) у дозах 0,124-0,126г (або 70-71мг/кг) та 0,149-0,151г (або 100-101мг/кг) відповідно на моделі коразолових судом [18]



Таблиця 1

Протисудомна активність «Етобровалу»

Сполука	Клінічний прояв судомного нападу			
	Відсоток тварин з			Тяжкість судомного нападу, бали
	клонічними судомами	Тонічними судомами	летальністю	
Коразол, 100мг/кг (контроль) (n=8)	100	100	75	4,7±0,2
Етосуксимід, 140мг/кг за 1год до коразолу, 100мг/кг (n=10)	50*	0*	0*	1,9±0,4*
Етосуксимід, 70мг/кг за 1год до коразолу, 100мг/кг (n=8)	100	75	25*	4,0±0,3
Бромізовал, 100мг/кг за 1год до коразолу, 100мг/кг (n=8)	100	100	100	5,0±0
«Етобровал» (етосуксимід, 70мг/кг+бромізовал, 100мг/кг) за 1год до коразолу, 100мг/кг (n=8)	0*	0*	0*	0*

Примітки 1 n - кількість тварин у групі

2 * - Достовірні відмінності по відношенню до контролю (p < 0,05)

Як видно із даних табл 1, протисудомна дія етосуксими́ду в дозі 70мг/кг проявлялась у частковому попередженні розвитку тонічних судом та летальності. При цьому етосуксимід не впливав на клонічний компонент судомного нападу. Бромізовал у дозі 100мг/кг не мав протисудомного ефекту і не захищав тварин від летальної дії коразолу.

Введення засобу «Етобровал» (етосуксими́ду 0,124-0,126г (або 70-71мг/кг) та бромізовалу 0,149-0,151г (або 100-101мг/кг) повністю попереджувало розвиток тонічних судом та летальної дії коразолу, зменшувало відсоток тварин з клонічними судомами. Зменшилась також вираженість судомного нападу під впливом комбінованого застосування цих сполук.

Отримані результати свідчать про те, що бромізовал потенціював протисудомну дію етосуксими́ду. Мова в даному випадку йде саме про потенційування, а не просту сумачію ефектів, оскільки - бромізовал безпосередньо не мав протисудомного впливу.

З метою підтвердження протисудомних властивостей «Етобровалу» вивчали його вплив на розвиток коразолового кіндлінгу. Дослідження проводили на білих щурах з електродами, які вживлені в область проекції скроне-тім'яної кори головного мозку. Кіндлінг відтворювали щоденним і/п введенням коразолу в субконвульсивній дозі 30мг/кг протягом 11 діб (контрольна група тварин) [18]. Тваринам дослідної групи паралельно з введенням коразолу вводили «Етобровал» (в дозі 70мг/кг етосуксими́ду та 100мг/кг бромізовалу). Реєстрували біоелектричну активність кори головного мозку тварин та клінічні прояви судомного нападу.

Результати дослідження показали, що щоденне введення коразолу тваринам контрольної групи викликало прогресивне зростання судомної біоелектричної активності головного мозку. Клінічно така активність проявлялась у розвитку судомних станів.

Таблиця 2

Вплив «Етобровалу» (етосуксими́ду 70мг/кг, бромізовалу 100мг/кг) на біоелектричну активність головного мозку та клінічні проявисудомного нападу, спричиненого коразолом

День кіндлінгу	Показник ЕЕГ		Зміни показників ЕЕГ протягомкіндлінгу, %	Тяжкість судомного нападу, бали
1	2	3	4	5
Фон 1	Частота	6,0±0,3		0
	Амплітуда	44,0±3,2		

1	2	3	4	5
Після введення «Етобровалу»	Частота	5,2±0,3*	↓ на 13*	
	Амплітуда	42,7±4,4	↓ на 3	
1-й день	Частота	5,4±0,3	↓ на 10*	0
	Амплітуда	47,5±2,5	↑ на 8*	
4-й день	Частота	5,5±0,3	↓ на 8	0
	Амплітуда	45,2±1,2	↑ на 2,5	
7-й день	Частота	6,5±0,3	↑ на 8*	
	Амплітуда	47,3±5,3	↑ на 7*	
10-й день	Частота	6,7±0,5	↑ на 11,6*	0
	Амплітуда	51,2±3,9	↑ на 16*	
11-й день	Частота	6,8±0,6	↑ на 10*	0
	Амплітуда	59,4±2,9*	↑ на 35*	

Примітки

1 n - кількість тварин у групі,

2 * - Достовірні відмінності по відношенню до контролю (p < 0,05)

Таким чином проведені дослідження показали, що «Етобровал» виявляє 100% протисудомну активність та може бути рекомендованим для клінічного вивчення як засіб для лікування малих форм епілепсії.

Список використаних літературних джерел

- Coulter D A, Huguenard J R, Price D A Specific pett mal anticonvulsants reduce calcium currents in thalamics neurons/TNeurosci Lett - 1989 - Vol 98, №1 - P 74-78
- Epilepsy diagnostic kit being tested in Military Medical Academy // D E Dyskin, I S Toropov, A A Cherepanov, A Yu Savinov // The International symposium Physiological and biochemical basis of brain activity Abstr -St Peterburg, Institute of the human brain, 1994 - P 74-75
- Воронина Т А Фармакологія сучасних протисудорожних засобів // Антисудорожні засоби в психіатричній та неврологічній практиці - СПб Мед інформ Агенство, 1994 - С 3-30
- Антисудорожні засоби в психіатричній та неврологічній практиці / Под ред А М Вейна - СПб Медичнське інформаційне агенство, 1994 - С 336с
- Бадалян Л О, Темін П А, Никанорова М Ю Медикаментозне лікування епілепсії // Клінич медицина - 1990 - Т 68, №7 -С 10-15
- Гехт А Б, Авакян Г Н, Гусев Е И Сучасні стандарти діагностики та лікування епілепсії в Європі // Журн неврології та психіатрії - 1999 - Т 99, №7 - С 4-7
- Громов С А, Лобзин В С Лікування та реабілітація хворих епілепсією - СПб Образованіє, 1993

- 236с

8 Дубенко А Е Сучасні принципи лікування епілепсії // Міжнародний медичнськ журнал - 1998 - №1 - С 69-72

9 Карлов В А Міжнародний конгрес по епілепсії // Журн невропатології та психіатрії - 1996, Т 96, вып 2 - С 124-125

10 Карлов В А Епілепсія - М Медицина, 1990 - 336с

11 Карлов В А Основні принципи терапії епілептичних припадків // Неврологічний журнал - 1997 - №5 - С 4-8

12 Карлов В А Терапія нервних болєзней -М Шар, 1996 - С 437-504

13 Карлов В А Терапія нервних болєзней - М, 1996 - 653с

14 International glossary of antiepileptic drugs / Morselli P, Baruzzi A, Albani F, Levy R H // Epilepsia - 1992 - Vol 33, Suppl 2 - P S38-S52

15 Macdonald R L Antiepileptic drug actions // Epilepsia - 1989 - Vol 30, Suppl 1 - P S19-S28

16 Macdonald R L, Kelly K M Antiepileptic drug mechanisms of action // Epilepsia - 1995 - Vol 36, Suppl 2 - P S2-S12

17 Громов С А, Катаєва М Ф Сучасні аспекти соціальної та біологічної адаптації хворих епілепсією в Росії // Журн неврології та психіатрії ім С С Корсакова - 1996 - Т 96, №2 - С 14-17

18 Крыжановский Г Н, Шандра А А, Никушкин Е В Антиэпилептические эффекты комплексной терапии витаминными и противосудорожными препаратами // Журн невропатологии и психиатрии им Корсакова - 1982 - Т 82, №6 - С 884-890