



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **19542** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПСІЇ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ

1

2

(21) u200607417

(22) 04.07.2006

(24) 15.12.2006

(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.

(72) Кирилова Людмила Григорівна, Ткачук Людмила Іванівна, Василенко Маргарита Олександрівна, Силаєва Леся Юріївна

(73) ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування епілепсії у дітей дошкільного віку шляхом застосування базової метаболічної терапії, який **відрізняється** тим, що використовують антиконвульсивний препарат широкого спектра дії Топамакс при індивідуальній обґрунтованій схемі лікування.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, зокрема педіатрії, неврології, реабілітології і може бути застосована у медичній практиці для лікування дітей з епілепсією, зниження їх інвалідизації та соціальної дезадаптації.

Епілепсія в структурі захворювань нервової системи у дітей займає друге місце після дитячого церебрального паралічу (ДЦП).

Епілептичні напади у дітей виникають внаслідок різних етіологічних факторів: пре- перинатальні ураження центральної нервової системи (ЦНС) (в тому числі вроджені вади розвитку головного мозку, гіпоксично-ішемічне та травматичне ураження ЦНС), травматичних, інфекційних та токсико-алергічних, спадкових, які призводять до інвалідизації та соціальної дезадаптації дитини.

Враховуючи етіопатогенетичні фактори розвитку епілепсії у дітей, основу лікування складають антиконвульсивні препарати. За останнє десятиліття у світі було запропоновано ряд досить ефективних антиконвульсантів, однак дія їх спрямована на один патогенетичний механізм виникнення епілептичного розряду у головному мозку: ГАМК-ергічну систему, натрієві або кальцієві канали, рівень глутамату. Також дія стандартних антиконвульсантів спрямована на певний характер нападів.

Існує достатня кількість запропонованих способів лікування епілепсії у дітей, які базуються на застосуванні стандартних антиконвульсантів при різних формах нападів.

Так, при лікуванні малих форм епілепсії пропонується застосування етосуксінїду та бромізовалу – [патент України 61135 А, ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МАЛИХ ФОРМ ЕПІЛЕПСІЇ], при лікуванні

парціальних та генералізованих форм епілепсії - дифенін та клоназепам – [патент України 59664А СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ]. Однак розроблені способи основані на лікуванні певних типів нападів, а у дітей дошкільного віку переважає їх поліморфізм, що потребує призначення декількох препаратів одночасно.

Найбільш близьким за технічною суттю до запропонованого нами способу є спосіб комплексного лікування епілепсії у дітей підліткового віку, який включає призначення антиконвульсантів, курсовий прийом вітамінів, активаторів метаболізму мозку, антиоксидантів та вазоактивних препаратів, крім того, застосування мелатоніну перед нічним сном – [патент України 56053А СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПСІЇ].

Проте спосіб розроблений для лікування дітей підліткового віку, включає стандартну антиконвульсивну терапію, діючу на певні типи нападів і не враховує особливості перебігу захворювання у дітей дошкільного віку - поліморфізм нападів, наявність органічних та функціональних змін ЦНС, переважно пре- перинатального генезу.

В основу корисної моделі покладено завдання створення способу лікування епілепсії у дітей дошкільного віку, який вирішується за допомогою базової метаболічної терапії та антиконвульсанта широкого спектру дії, що забезпечить припинення чи зниження частоти нападів, покращення психомоторного та мовного розвитку дитини, зменшення психоемоційних розладів, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, що сприятиме зменшенню інвалідизації та соціальної дезадаптації дітей.

Поставлене завдання способу лікування епілепсії у дітей дошкільного віку вирішується шля-

(19) **UA** (11) **19542** (13) **U**

хом застосування базової метаболічної терапії, згідно корисної моделі, додатково призначається антиконвульсант широкого спектру дії - Топамакс в індивідуальній, обґрунтованій схемі лікування.

У відділенні дитячої психоневрології інституту ПАГ АМН України розроблено і апробовано спосіб лікування епілепсії у дітей дошкільного віку із застосуванням сучасного антиконвульсивного препарату широкого спектру патогенетичної дії - Топамаксу.

Причинно-наслідковий зв'язок зумовлений тим, що основними механізмами дії антиконвульсивних препаратів є: вплив на іонні канали (кальцієві або натрієві) мембрани нейрона, підвищення активності тормозного нейротрансмітера гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК); блокада активності збуджуючого нейротрансмітера глутамата. Кожний з стандартних антиконвульсивних препаратів має однакову направлену патогенетичну дію та впливає на певний тип нападів.

Єдиним препаратом, діючим на всі ланцюги патогенетичної основи виникнення пароксизмальної епілептичної активності в мозку, який охоплює всі механізми антиконвульсивної дії, на теперішній час, є Топамакс (розроблений компанією Janssen-Cilag). Важливим в дії топамаксу є відсутність зниження когнітивного функціонування та мінімальні побічні дії. Застосування антиконвульсивного препарату топамакс дозволить вплинути на всі типи нападів у дітей (генералізовані, парціальні та вторинно-генералізовані, змішані) і таким чином, завдяки зникненню або зменшенню їх частоти, сприяти подальшому психомоторному та мовному розвитку дитини, соціальній адаптації, зменшенню інвалідизації.

Фармакологічна дія:

«Топамакс» - ефективність препарату обумовлена впливом на іонні канали (натрієві- і вольтаж-залежні кальцієві), корекцією порушеного балансу в тормозній ГАМК-ергічній і збудливості глутаматергічній системи шляхом підсилення першої і зниження активності другої. Вказані механізми були підтверджені результатами прямих досліджень збудливості моторної кори людини, які і виявили її зниження. Що стосується психотропної дії, то топірамат здійснює нормотонічний ефект. Препарат добре всмоктується, майже повністю виділяється в незміненному вигляді, має період напіввиведення 20 год., незначно зв'язується з білками крові. Не менш важлива лінійність фармакокінетики, тобто прямої залежності концентрації препарату в плазмі крові від його дози. Все це визначає відсутність гепатотоксичності, можливість приймання один-два рази на добу, відсутність впливу на терапевтичну активність інших антиепілептичних препаратів. "Пантогам" (кальція гопантенат) - гопантенова кислота, сполучає стимулюючу активність у відношенні до різних проявів церебральної недостатності екзогенно-органічного генезу з протисудомними властивостями, сприяє зменшенню моторної збудливості з одночасним впорядкуванням поведінки та активізуючим впливом на розумову активність. Препарат проникає через гематоенцефалічний бар'єр, виводиться у незмінному вигляді. Особливо ефективний при змішаних та малих епілептичних нападах.

"Актовегін" - препарат, який активізує обмін речовин у тканинах, покращує трофіку та стимулює процес регенерації. Активна речовина являє собою депротейнізований гемодериват із телячої крові з низькомолекулярними пептидами та дериватами нуклеїнових кислот. Актовегін активує клітинний метаболізм шляхом збільшення транспорту та накопичення глюкози і кисню, посилення внутрішньоклітинної утилізації. Ці процеси призводять до посилення метаболізму АТФ та підвищення енергетичних ресурсів клітини. При умовах, які обмежують нормальні функції енергетичного метаболізму (гіпоксія, недостатність субстрату) актовегін стимулює енергетичні процеси функціонального метаболізму. Вторинним ефектом є посилення кровопостачання.

"Нейровітан" - оптимально збалансований комплексний препарат, що складається з вітамінів групи В для перорального застосування, ефективність якого обумовлена синергічною дією вітамінів. До переваг препарату відноситься унікальність дії октотіаміна, що міститься в Нейровітані і являє собою комплекс тіаміну і ліполієвої (тіоктової) кислоти - ТАТФ, має пролонговану властивість, більш високу кислотостійкість, всмоктуваність і ефективність в порівнянні з тіамін гідрохлоридом. Завдяки раціональному сполученню складових Нейровітана, вітамінів, що взаємно доповнюють один одного, виявляється найбільш виражений терапевтичний ефект. Кожен вітамін знаходиться в окремій крохмальній мікрокапсулі, кожна капсула має різний діаметр, тому вітаміни всмоктуються в тонкому кишечнику за допомогою активного транспорту послідовно і поступово, у залежності від свого розміру. Це перешкоджає небажаній взаємодії вітамінів групи В між собою (як відомо вітамін В₁₂ руйнує вітамін В₁ і вітамін В₆ потенціює алергійні властивості вітаміну В₁).

Механізм дії вітамінів групи В у нервовій системі заснований, головним чином, на потенціюванні дії ацетилхоліну, гамма-аміномасляної кислоти і серотоніну.

Критерієм клінічної ефективності антиконвульсивної та метаболічної терапії були: припинення чи зменшення частоти нападів (оцінка у відсотках: 0%, <50%, >50% і 100%), поліпшення психомоторного та мовного розвитку, психоемоційного стану, зменшення проявів синдрому гіперактивності, дефіциту уваги (0%, 25%, 50% і 100%) у 35 дітей з епілепсією.

Серед форм епілепсії у обстежених дітей переважала симптоматична. Співставлення проводилось з аналогічною групою дітей, які отримували аналогічну метаболічну терапію, а в якості протисудомної - стандартні антиконвульсанти (фенобарбітал, клоназепам, вальпроати, фінлепсин, ламіктал).

Застосування нами антиконвульсанту широкого спектру дії топамакса в комплексній терапії з мозковими метаболітами (актовегін, пантогам, нейровітан) сприяло більш вираженій позитивній динаміці перебігу епілепсії. Позитивний антиконвульсивний ефект спостерігався практично у всіх дітей з різним ступенем виразності (припинення нападів - 54,3%, зменшення частоти >50%-40%, <50%-5,7%). З них в режимі монотерапії - 65,7%,

політерапії - 34,3% (у сполученні з фенобарбіталом, депакіном, клоназепамом).

Поліпшення психомоторного та мовного розвитку, психоемоційного статусу та зменшення проявів синдрому гіперактивності та дефіциту уваги - мало місце практично у всіх дітей також із різним ступенем виразності.

Спосіб здійснюється таким чином:

1. Основна терапія: антиконвульсивна - Топамакс. Початкова доза 6,25мг на добу з наступним титруванням: 12,5мг кожен тиждень (в разі необхідності кожні 3-4 доби) до періоду досягнення клінічного ефекту - припинення нападів, після чого хворі переходили в стадію стабілізації.

2. Метаболічна терапія:

Пантогам 0,25мг : 1/4табл.×3 рази на добу до 1 року. 1/3табл.×3 рази на добу з 1 до 2 років. 1/2табл.×3 рази на добу з 2 до 3 років, після 3 років по 1табл.×3 рази на добу. Тривалість курсу - 2 місяці.

Актовегін 80 мг: 0,5мл внутрішньом'язово 1 раз на добу №20 - до 1 року, 1мл внутрішньом'язово 1 раз на добу №20 - до 7 років.

Нейровітан : 1/4табл. на добу - до 1 року, 1/2табл. на добу - до 3 років. 1табл. на добу - до 7 років.

Суть способу пояснюється прикладами.

Приклад 1

Хворий К., 1 рік 8 місяців. Клінічний діагноз: ідіопатична епілепсія, вторинно-генералізовані напади. Синдром Елерса-Данлоса.

В сім'ї: батьки здорові, по лінії матері у бабусі у 1,5 роки були судоми. Дитина від II вагітності (I вагітність закінчилась викиднем на 6 тижні). Перинатальний анамнез необтяжений. Розвивався з помірною затримкою у психомоторному та мовному розвитку.

Перший напад з'явився у 1 рік 2 місяці, після прийому гарячої ванни: втрата свідомості, тонічні судоми. З 1 року 2 місяців отримувал депакін в дозі 250мг на добу. До 1 року 7 місяців мало місце 8 подібних нападів, незважаючи на прийом антиконвульсивної терапії (депакін).

В 1 рік і 7 місяців дитина обстежувалась в ІПАГ з приводу нападів у вигляді повороту голови в бік (то вліво, то вправо), при цьому провисає рука, з наступною втратою свідомості від 1 до 5 хвилин. В неврологічному статусі: м'язевий тонус в кінцівках знижений, патологічний симптом Бабинського двобічний, гіперекстензія в обох колінних суглобах, самостійно робить декілька кроків. Виконує прості інструкції. В активному словнику 10-14 слів.

При ЕЕГ-картуванні головного мозку в період між нападами патологічних змін не виявлено. Дані ЕЕГ-картування через півгодини після нападу: на фоні нейрофізіологічної незрілості спостерігаються ознаки регіональних порушень біоелектричної активності головного мозку з формуванням фокуса домінантної епілептиформної та специфічної епілептичної активності в області правих потилично-тім'яно-задньоскроневих полів кори мозку у вигляді спалахів епілептиформних і білатерально-синхронних хвиль та розряди одиничних білатерально-синхронних спайків, комплексів "гостра-повільна хвиля" з максимальною амплітудою в

правих тім'яно-потилично-задньоскроневих полях кори мозку. При МРТ головного мозку структурних порушень не виявлено.

В лікуванні проведена поступова заміна депакіна на топамакс. При прийомі Топамакса у дозі 75мг на добу нападів немає протягом 2 років. Поліпшився психомоторний та мовний розвиток.

Приклад 2

Хворий П., 5 років 2 місяці. Клінічний діагноз: симптоматична епілепсія, часті генералізовані напади (тоніко-клонічні, прості та складні абсанси). Вроджена вада розвитку нервової системи - двустороння гіпоплазія ядер лицьового нерву (синдром Мебіуса).

Перинатальний анамнез обтяжений; I своєчасні пологи, після 4 викиднів, з народження - амімія та асиметрія обличчя, збіжна косоглядість. Розвивався з затримкою. Ходити почав у 1 рік 4 місяці, мала місце мозочкові недостатності. Отримувал курс відновної терапії (дібазол, актовегін, вітаміни групи В, масаж, голкорексфлексотерапія). Функція лицьового нерву відновлюється. З'явилися рухи кутами роти, зменшився лагофтальм на 70%.

Перший тоніко-клонічний напад з'явився в 3 роки, на 5 добу після вакцинації АКДС на фоні гіпертермії, тривав 40хв. Через 2 місяці з'явилися прості абсанси - до 10 за добу (завмирав на декілька секунд, при русі - падав), з'явився синдром гіперактивності та дефіциту уваги.

В 3 роки 8 місяців був обстежений в ІПАГ.

При ЕЕГ-картуванні головного мозку виявлені ознаки значних порушень біоелектричної активності головного мозку іритативно-пароксизмального характеру, резидуально-органічного генезу з формуванням стійкого фокуса епілептиформної та специфічної епілептичної активності в потилично-тім'яних полях кори мозку, у вигляді білатерально-синхронних генералізованих "гострих" хвиль, частотою 4кол/с, також розряди спайків та комплексів "гостра хвиля - повільна хвиля" по типу абсансів.

МРТ головного мозку: перивентрикулярно по відношенню до задніх відділів бокових шлуночків визначаються вогнища підвищеної інтенсивності MR сигналу, обумовлені незрілою мієлінізацією.

На фоні призначеної антиконвульсивної терапії - Топамакс 25мг на добу - напади припинилися.

В 4 роки 7 місяців на фоні отиту з гіпертермією напади відновились у вигляді складних абсансів (підкочування очей під лоб, втрати свідомості, западання язика, тривалістю до 1-3 хвилин; періодично (2-5 разів на місяць) мали місце прості абсанси. Після повторного обстеження в інституті ПАГ, методом титрування доза Топамакса була підвищена до 75мг на добу (середньо-терапевтична доза) і напади припинилися. Період клінічної ремісії триває 7 місяців.

В поєднанні з антиконвульсивною терапією дитинна періодично (кожні 3 місяці) отримує базову терапію - мозкові метаболіти, вазоактивні препарати, вітамінотерапію (пантогам, актовегін, нейровітан).

Поряд з припиненням нападів, зменшився синдром гіперактивності та дефіциту уваги, поліпшилась функція лицьового нерву. Дитина готується до вступу до школи, дошкільну програму освоїла згідно віку.

Таким чином, розроблений спосіб лікування епілепсії у дітей дошкільного віку із застосуванням базової терапії (пантогам, актовегін, нейровітан) та антиконвульсивного препарату Топамакс сприяє припиненню чи зменшенню частоти нападів, покращенню психомоторного та мовного розвитку,

психоемоційного стану, зменшенню проявів синдрому гіперактивності та дефіциту уваги і дитина стає більш здатною до навчання.

Запропонований спосіб може використовуватися в консультативних поліклініках та неврологічних стаціонарах.