



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117467** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61K 31/00
A61P 25/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 00675	(72) Винахідник(и): Стоянов Олександр Миколайович (UA), Борисенко Оксана Анатоліївна (UA), Колесник Олена Олександрівна (UA), Антоненко Сергій Олексійович (UA), Левченко Олена Михайлівна (UA), Храмцов Денис Миколайович (UA), Стоянов Андрій Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 24.01.2017	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.06.2017	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.06.2017, Бюл.№ 12	(73) Власник(и): ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)

(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ ТА КОРЕКЦІЇ ВЕГЕТАТИВНИХ ДИСФУНКЦІЙ

(57) Реферат:

Спосіб диференційованого лікування посттравматичної епілепсії та корекції вегетативних дисфункцій шляхом застосування лікарських препаратів. Після дослідження вегетативного тону хворим з нормотонією додатково призначають Гопантенову кислоту в кількості по 250 мг двічі на добу протягом 2-3 місяців, при симпатикотонії застосовують Вальпроєву кислоту в індивідуальній дозі 0,9-2,4 мг на добу довготривало, до стійкого припинення судом, а також Цитиколін у дозі 1000-2000 мг на добу протягом 2-3 місяців. При ваготонії застосовують Ламотриджин в індивідуальній дозі 100-500 мг на добу довготривало, до стійкого припинення судом, а також Кортексин по 10 мг одноразово протягом 8-10 днів, при необхідності курс повторюють через місяць.

UA 117467 U

Корисна модель належить до медицини, а саме неврології, нейровегетології, і може бути використана для лікування посттравматичної епілепсії (ПТЕ), коморбідних дисфункцій вегетативного відділу нервової системи церебрального рівня.

ПТЕ є найбільш частим і грізним наслідком черепно-мозкової травми (ЧМТ), та як правило, розвивається в терміни від 3 до 18 місяців від моменту травми, отриманої вперше або повторно. В усьому світі ЧМТ є основною ідентифікованою причиною симптоматичної епілепсії у молодому віці, до якої відноситься ПТЕ. При ПТЕ чітко проявляється участь вегетативної нервової системи (ВНС) як в загальних реакціях організму, так і у випадках, коли є загроза самому існуванню організму при травматичному пошкодженні мозку та додатковому його пошкодженні внаслідок епілептичних нападів.

Відомий спосіб лікування епілепсії, що включає застосування лікарських препаратів і вплив фізичними факторами у вигляді внутрішньовенного лазерного опромінення, а також магнітолазерного впливу в імпульсному режимі [1].

Вадою аналога є можливість провокування нападів внаслідок імпульсної ритмічної стимуляції, а також інвазивного внутрішньовенного опромінення крові лазером, що може посилити патологічний стан, особливо при наявності вегетативних дисфункцій, які супроводжуються вегетативними кризами.

Найбільш близьким до заявленого технічного рішення є спосіб лікування травматичного пошкодження головного мозку внаслідок генералізованого судомного нападу з використанням Леветирацетаму у вигляді монотерапії терапії та в стандартному дозуванні [2]. При цьому спостерігались коморбідні психічні розлади, астения, несистемні головокружіння. У 53,8 % напади зникли після призначення Леветирацетаму.

Недоліками прототипу є: відсутність диференціації призначення ліків залежно від типу судомного нападу, призначення переважно при генералізованих нападах коморбідних станів, пов'язаних з епілепсією, неможливість благодійно впливати на інші пароксизмальні стани, у т.ч. вегетативні кризи, синкопи, а також відсутність корегуючого впливу на стан вегетативного тону (ВТ) та інші характеристики ВНС, дисфункція яких дезадаптує нервову систему, погіршує прогноз та клінічний перебіг епілепсії, а також виникнення у 3,8 % пацієнтів підвищення нервової збудливості.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу лікування посттравматичної епілепсії та корекції вегетативних дисфункцій за рахунок підбору протиепілептичних ліків задля контролю фокальних нападів, а також одночасної корекції вегетативних дисфункцій, які запускають та підтримують посттравматичні патогенетичні ланки розвитку ураження ЦНС, крім цього перелічені вище позитивні механізми підсилюються додатковим призначенням вегетокоректорів залежно від автономного тону, що дозволяє в короткий термін та ефективно купірувати прогресування епілептогенезу та коморбідних вегетативних розладів надсегментарного рівня.

Поставлена задача вирішується тим, що згідно з корисною моделлю, після дослідження вегетативного тону хворим з нормотонією додатково призначають Гопантенову кислоту в кількості по 250 мг двічі на добу протягом 2-3 місяців, при симпатикотонії застосовують Вальпроєву кислоту в індивідуальній дозі 0,9-2,4 мг на добу довготривало, до стійкого припинення судом, а також Цитиколін у дозі 1000-2000 мг на добу протягом 2-3 місяців, а при ваготонії застосовують Ламотриджин у індивідуальній дозі 100-500 мг на добу довготривало, до стійкого припинення судом, а також Кортексин по 10 мг одноразово протягом 10 днів, після чого курс повторюють через місяць.

Спосіб виконується наступним чином.

Заявлений спосіб апробовано у 30 пацієнтів з посттравматичною епілепсією. Серед обстежуваних зазначався наступний розподіл чоловіків і жінок: 21 (70 %) та 9 (30 %) осіб - відповідно. Вік хворих, що включені у дослідження, коливався від 18 до 42 років, таким чином переважали особи працездатного віку, що підвищує соціально-економічне значення дослідження. Тривалість захворювання складала від 6 місяців до 18 років. Діагноз посттравматичної епілепсії встановлювався відповідно класифікації епілепсії та епілептичних синдромів і стандартами діагностики епілепсії, розробленими Міжнародною протиепілептичною лігою, після клінічного і електроенцефалографічного обстеження з урахуванням даних КТ та МРТ. При дослідженні у пацієнтів з ПТЕ вегетативного тону виявлено його загальна і змішана спрямованість. У всіх пацієнтів спостерігалось переважання впливу парасимпатичної ланки ВНС: при дослідженні ВР за допомогою очносерцевого рефлексу Ашнера-Даніні у пацієнтів з ПТЕ відзначено підвищену вегетативну реактивність, що свідчить про активацію трофотропної супрасегментарної системи.

Приклади конкретного виконання

1. Хворий Р., 48 років. Після перенесеної легкої закритої черепно-мозкової травми (ЛЗЧМТ) у вигляді забиття мозку легкого ступеня тяжкості в перші три дні зареєстровані два ранніх судомних напади у вигляді генералізованих тоніко-клонічних пароксизмів. Електроенцефалограма (ЕЕГ) відбивала загальну реакцію мозку, її характеристики були вкрай варіабельні. Призначено Карбамазепін 600 мг на добу в два прийоми протягом 7 днів. Через 8 місяців з'явилися фокальні прості парціальні пароксизми з переважанням клонічних судом на протилежній вогнищу ураження (праворуч) стороні. Після другого нападу через 10 днів хворий госпіталізований. Об'єктивну оцінку вегетативного тону (ВТ) проводили шляхом використання таблиці "24-х стигм" для експрес-діагностики ВТ, яка дає змогу оцінити вегетативний тонус у відсотковому співвідношенні та виявити перевагу симпатичного або парасимпатичного відділів ВНС. Отримані результати дослідження ВТ виявили активацію симпатичного відділу. Призначено конвулекс з поступовим підвищенням добової дози до 900 мг, а також додатково Цитиколін по 1000 мг на добу. Через три місяці після початку лікування скарг не пред'являв, повторне дослідження ВТ вказувало на значний зсув ВТ у сторони його нормалізації. Через рік після терапії неврологічний, соматичний статус, показники ЕЕГ і ВТ - без відхилень від норми.

2. Хворий С., 59 років. Маніфестація фокальних нападів - через 6 місяців після перенесеної ЛЗЧМТ у вигляді струсу головного мозку з частотою 2-3 напади на місяць. На ЕЕГ реєструвались помірні зміни біоелектричної активності мозку - дезорганізований тип ЕЕГ з періодичними спалахами епілептиформної активності у вигляді гострих хвиль, спайки з тенденцією до вториннобілатеральної синхронізації. Дослідження ВТ виявило підвищення активності парасимпатичного тону. При цьому протягом посттравматичного періоду в пацієнта періодично виникали вагоінсулярні кризові стани. В комплексну терапію призначали Ламотриджин 150 мг на добу в два прийоми постійно. З огляду на наявність підвищеного парасимпатичного тону ВНС на рівнях надсегментарних структур, додатково призначили Кортексин 10 мг одноразово внутрішньом'язово протягом 10 днів, через місяць курс Кортексину повторено. У пацієнта спостерігалася 12-місячна ремісія щодо епілептичних нападів. За даними ЕЕГ не зареєстровано спалахів епілептиформної активності, а також вагоінсулярних вегетативних пароксизмів. ВТ знаходився у межах симпато-парасимпатичної рівноваги.

3. Хворий Т., 35 років. Вперше фокальні напади з'явилися через сім місяців після ЛЗЧМТ. Призначено карбамазепін 600 мг на добу. На стаціонарне лікування госпіталізований через один рік від реєстрації ЧМГ зі скаргами на періодичні головні болі, запаморочення, періодичні кризові стани за типом "Панічних атак", які в процесі свого розвитку трансформувалися в вагоінсулярні з брадикардією, артеріальною гіпотонією, пітливістю, дискінезіями шлунково-кишкового тракту та ін. Такі вегетативні пароксизми виникали незалежно від епілептиформних з частотою 2-4 на місяць і перебігали на тлі протисудомної терапії. При вивченні вихідного ВТ виявлена відносна нормотонія, однак, за даними очно-серцевого рефлексу Ашнера-Даніні, була підвищена ВР і за даними кліноортостатичної проби - недостатнє забезпечення фізичної діяльності. До комплексної терапії доданий Когнум по 250 мг два рази на добу. За допомогою проведеної протисудомної терапії досягнутий повний контроль над епілептичними нападами. Протягом наступних двох місяців вегетативні пароксизми не реєструвались, вихідний ВТ зберігався в діапазоні нормотонії, кілька нормалізувались характеристики ВР і адекватного забезпечення діяльності.

Таким чином, застосування Вальпроєвої кислоти в лікуванні фокальної епілепсії дозволяє в короткий термін досягати контролю над пароксизмами з нормотимічною та протитривожною діями, а також з ліквідацією панічних розладів як крайньої прояви симпатико-адреналової активності застосовують у разі, коли панічні атаки резистентні до купірування бензодіазепінами. Препарат стимулює нейро- і неоангіогенез та оказує нейропротективну та нейротрофічну дію, що особливо важливо для зриву механізмів епілептогенезу, що формуються, при ПТЕ.

Додаткове призначення Цитиколіну як джерела "вагусної сполуки" ацетилхоліну, впливаючого на ВНС, а також нейропротектора, що підсилює ефекти парасимпатикотонії, вказує на симпатиколітичні властивості в умовах його антагоністичного підвищення.

Ламотриджин необхідний для лікування пароксизмів з наявністю вираженого резидуально-органічного радикалу, що характерно для ПТЕ. Не має седації, порушень концентрації уваги, які реєструються при ваготонії, ефективний для лікування деяких проявів вегетативної дисфункції у бік парасимпатикотонії: автономні больові синдроми, комплексний регіонарний больовий синдром, дисгормонозів при епілепсії вагітних. Впливає на регуляцію центральних механізмів роботи серця, особливо в перспективі довготривалого напруження при стресі.

Комбінація Ламотриджину з Кортексином дозволяє підсилити ефекти першого. Кортексин - засіб класу Цитомединів зі збалансованим складом поліпептидів і нейромедіаторів, що надає

тканинноспецифічну дію на кору мозку, відновляє його біоелектричну активність, стимулює процеси нейропластичності, має антиоксидантний ефект і ГАМК-ергічний вплив.

Таким чином, запропоноване технічне рішення диференційованого лікування посттравматичної епілепсії та корекції вегетативних дисфункцій дозволяє підвищити ефективність лікування за рахунок індивідуального підходу до кожного хворого в залежності від виразності вегетативної дисфункції та контролю з урахуванням ВТ, контролю за перебігом судом у 76,7 %, дозволяє знизити кількість пароксизмів до рідкісних, покращити біоелектрогенез мозку, стан ВНС за рахунок нормалізації ВТ у 70,0 % ($P < 0,05$), або простежити тенденцію спрямованості до нормотонії, а також купірувати вегетативні кризові стани в 88,2 % випадків при їх наявності у 17 пацієнтів.

Джерела інформації:

1. Патент 2149655 РФ МПК А 61 N 5/06, А 61 N 39/06. Способ лечения эпилепсии / Гернец В.И., Москвин С.М.; Заявка № 97116791/14 от 16.10.1997.

2. Патент 6501 Україна МПК (2005) А 61 N 5/06 Спосіб лікування епілепсії з перше встановленим діагнозом/Зозуля І.С., Ліпко І.М., Зозуля А.І.; заявник і патентовласник НМАПО ім. П.Л. Шупика. - опубл. 16.05.2005, Бюл. № 5.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб диференційованого лікування посттравматичної епілепсії та корекції вегетативних дисфункцій шляхом застосування лікарських препаратів, який **відрізняється** тим, що після дослідження вегетативного тону хворим з нормотонією додатково призначають Гопантенову кислоту в кількості по 250 мг двічі на добу протягом 2-3 місяців, при симпатикотонії застосовують Вальпроєву кислоту в індивідуальній дозі 0,9-2,4 мг на добу довготривало, до стійкого припинення судом, а також Цитиколін у дозі 1000-2000 мг на добу протягом 2-3 місяців, а при ваготонії застосовують Ламотриджин в індивідуальній дозі 100-500 мг на добу довготривало, до стійкого припинення судом, а також Кортексин по 10 мг одноразово протягом 8-10 днів, при необхідності курс повторюють через місяць.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601