



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41208 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/00
A61K 35/00
A61N 5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ЕПІЛЕПСІЇ

1

(21) u200814409
(22) 15.12.2008
(24) 12.05.2009
(46) 12.05.2009, Бюл. № 9, 2009 р.
(72) ГОЛУБКОВ ОЛЕГ ЗАХАРОВИЧ, UA
(73) ГОЛУБКОВ ОЛЕГ ЗАХАРОВИЧ, UA
(57) Спосіб профілактики епілепсії, який відрізняється тим, що спочатку проводять діагностику епілептогенезу на рівні первинних осередкових змін за проявами психічних і неврологічних симптомів в ініціальному епілептогенезі, за даними

2

електроенцефалографії і комп'ютерних методів нейровізуалізації, і при наявності первинних патологічних епілептогенного і епілептичного осередків призначають комплексну терапію, а саме: церебролізін як коректор метаболізму мозку, дифенін і ламіктал як антиепілептичні препарати, антиоксидант реамберин і ензимні препарати, наприклад біозим, та призначають сеанси низькоінтенсивного лазерного випромінювання на ділянку кубітальної вени, судинний тракт шиї і вестибулярний апарат.

Корисна модель стосується медицини, а саме психіатрії, і може бути використаною у профілактиці розвитку епілепсії при ранній діагностиці наявності первинних епілептичних осередків.

Первинний патологічний або епілептогенний осередок виникає під впливом різних патогенних факторів. Епілептогенні ураження пов'язані з інфекцією та інтоксикацією, перинатальною травмою, пороками розвитку мозку, явищами дисгенезу і дисплазії, паразитами, ангіомами тощо. Частота перинатальної патології, наприклад, у російській популяції складає, за різними авторами [Крыжановский Г.И., 1980, Давыдова Е.Л., 2003], біля 60%. У зв'язку з цим все більше значення набуває проблема реабілітації хворих дітей з різними формами такої патології. Нерідко, відрізняючись стертою клінічною картиною, вони пізно діагностуються і в зв'язку з цим недостатньо коригуються, набуваючи з ростом організму прогресивність. Вважають, що в частині випадків (від 10 до 60%) при наявності у пацієнта сприятливих уроджених чи набутих факторів, може розвинутих первинний епілептичний осередок.

Первинний епілептичний осередок утворюється через різні строки, на основі первинного патологічного осередку, і характеризується основною патофізіологічною рисою нейронів - схильністю до розвитку пароксизмального деполяризаційного зсуву мембранного потенціалу. Епілептичний осередок нав'язує режим своєї патологічної роботи іншим відділам мозку і це призводить до форму-

вання вторинних і третинних епіосередків і до зміни інформаційної функції нейронів багатьох структур мозку, що призводить до формування наступної фази епілептогенезу.

В.А. Карлов (1990) і Л.Р. Зенков (2002) запропонували систему кількісного визначення ступеня ризику виникнення епілепсії у дітей та дорослих. Було показано високу діагностичну значущість і специфічність діагностики, яка складає 100% - 3 ступені ризику відповідають діагнозу безсумнівної епілепсії. Об'єднанні задача діагнозу епілепсії з задачею оцінки ризику, який становиться градацією цілісної клініко-нейрофізіологічної характеристики пацієнта з точки зору епілептичних схильностей його нервової системи. Але ці автори не використовують необхідної патогенетично обґрунтованої терапії, направленої на профілактику розвитку епілепсії. [Л.Р. Зенков. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). - М.: Медпрессинформ, 2002. - 368 с.].

Ми не знайшли в доступній на літературі даних про патогенетично обґрунтовані терапевтичні впливи на діагностовані первинні, патологічний і епілептичний, осередки з метою профілактики подальшого розвитку епілепсії. Це робить актуальним створення способів профілактики цього захворювання.

В основу корисної моделі поставлено задачу розроблення способу профілактики епілепсії шляхом постановки раннього діагнозу епілептогенезу і

(19) UA (11) 41208 (13) U

раннього призначення засобів лікування, що забезпечить запобігання виникнення і розвитку епілепсії.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі профілактики епілепсії новим є те, що спочатку проводять діагностику епілептогенезу на рівні первинних осередкових змін за проявами психічних і неврологічних симптомів в ініціальному епілептогенезі, за даними електроенцефалографії і комп'ютерних методів нейровізуалізації, і при наявності первинних патологічних епілептогенного і епілептичного осередків призначають комплексну терапію, а саме, церебролізін як коректор метаболізму мозку, дифенін і ламіктал як антиепілептичні препарати, антиоксидант реамберин і ензимні препарати, наприклад, біозим, та призначають сеанси низькоінтенсивного лазерного випромінювання на ділянку кубітальної вени та ділянку шийних нервових сплетень.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляється, та технічним результатом полягає у такому.

Ми не знайшли в літературних джерелах будь-яких відомостей про спеціальне лікування первинних патологічного та епілептичного осередків. Враховуючи, що епілептиформна симптоматика або інші ознаки хвороби відділені від первинного патологічного осередку багатьма роками, терапевтичні впливи повинні бути направлені на комплекс патогенних факторів з різноманітною патогенетичною дією (інфекційною, токсичною, біологічною, механічною тощо), які призвели до структурно-функціональної перебудови тканинних елементів мозку (нейрони, глії, судини). В осередку проявляються некрози, дистрофії, нейронофагія, іритація нейронів, гіперплазія і гіпертрофія глії, зміни судин і капілярів, гіперемія, стаз або спазм судин.

В клінічних проявах у обстежених пацієнтів виявляються різні ініціальні клінічні хворобливі розлади початку епілептогенезу, спостерігались ЕЕГ зміни. За необхідністю ми використовували комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію, позитронно-емісійну томографію.

На основі обстеження наших пацієнтів з первинними патологічними осередками, або без судомних пароксизмів ми збудували послідовну патогенетично обґрунтовану терапію, яка включає різні лікувальні засоби. У наших пацієнтів, у яких розвиток епілептогенезу був обумовленим патологією раннього періоду, в період новонародженості спостерігалась дисфункція стовбуру головного мозку. Є підстави вважати, що в ранньому періоді розвитку порушується функціональний системогенез. Організм, який розвивається, забезпечується безперервною ієрархією функціональних систем. При цьому функціональна система „низького рівня” підготовлює своєю діяльністю подальший функціональний розвиток систем більш „високого рівня”.

Весь неонатальний період діяльності стовбура головного мозку є ведучим і розвиваються інтегративні процеси, які реалізуються на рівні домінуючих функціональних систем стовбуру.

Якщо первинні патологічні осередки піддаються терапії, в подальшому вони можуть не проявляти себе.

Ми вважаємо, якщо є патологія на рівні епілептогенного і первинного епілептичного осередків, які можуть стати причиною пароксизмів та інших симптомів, то необхідно шукати терапію цих патологічних розладів, щоб попередити появлення пароксизмів, які свідчать про формування епілептичної системи і слабкість гальмівного протиепілептичного захисту головного мозку. Необхідно розробляти терапію початкового епілептогенезу до появи будь-яких клінічних і ЕЕГ ознак епілептичної системи. Використання тільки протиепілептичних препаратів, як показує досвід багатьох епілептологів [В.А.Карлов, 1990, Л.Р.Зенков, 1982] та наші власні багаторічні спостереження, є недостатнім.

Ми пропонуємо комплексну певної послідовності терапію епілептогенного і первинного епілептичного осередків, яка дозволяє бачити об'єктивно як клінічні, так і ЕЕГ позитивні зміни у хворих. Це стосується необхідності підтримання трансмембранного спокою, яке має супроводжувати постійне функціонування іонних насосів. Особливу увагу заслуговують Na^+ , K^+ , АТФ-нейрони і мітохондрії клітин глії. Na^+ , K^+ , АТФ-аза являють собою Na^+ насос, який, споживаючи метаболічну енергію, транспортує Na^+ із внутрішньоклітинного до позаклітинного середовища нейрону, заміщуючи їх на іони K^+ . Мітохондрії глії виконують роль K^+ насосів, тому що відкачують надлишок іонів K^+ із позаклітинного простору нейронів в глію.

З метою терапії первинного патологічного осередку, утворення якого включає в себе структурно-функціональну перебудову в тканинних елементах мозку і підтримання «потенціалу спокою», ми проводимо терапію початкових проявів епілептогенезу церебролізином. Церебролізін являє собою концентрат, який містить низькомолекулярні біологічно активні нейропептиди, які дозволяють препарату долати гематоенцефалічний бар'єр і доходити безпосередньо до нервових клітин.

Церебролізін володіє властивостями мембранопротектора, який здатний регулювати Ca^{++} гомеостаз, зменшувати нейротоксичну дію підвищених доз амінокислот збуджувальної дії. Церебролізін покращує транспорт глюкози через гематоенцефалічний бар'єр, збільшуючи кількість життєздатних нейронів після ішемії.

Церебролізін гальмує апоптоз нейронів і сприяє росту дендритів і аксонів, спричинює в результаті терапії позитивні ефекти, які зберігаються до 6 місяців, при цьому нейропротективні ефекти нарощуються.

До складу церебролізіну входять опіюїдні пептиди, які глибоко позитивно впливають на метаболічні процеси в нервовій тканині.

Церебролізін характеризується різноманітністю мікроелементів, серед яких найважливішу роль відіграє літій, терапевтичний ефект якого реалізується шляхом підтримання балансу про-антиапоптоксичних білків, а також активацією мозкового нейротрофічного фактора. Літій є селективним серотонінергічним антидепресантом. Нещодавно (2005 р.) було виявлено властивість літію індукувати фактор росту нервової тканини.

Церебролізін - це один з яскравих природних нейропротекторів з доведеною нейротрофічною

активністю, яка аналогічна дії природних факторів росту нейронів. Церебролізін здатний покращувати нейрональний окислювальний метаболізм при впливі на механізми нейрооксидантного стресу, усувати нейротрансмітерні порушення і покращувати синаптичну передачу. Він позитивно впливає на морфометричну динаміку осередку ураження мозку.

Мета нейропротективного лікування - блокування патогенетичних процесів в осередках, що з успіхом здійснюється за допомогою церебролізіну, і це підтверджують результати ЕЕГ досліджень.

В комплексі терапії для реабілітації осередків (епілептогенного та первинного епілептичного), що розвиваються в епілептогенезі, ми використовуємо протиепілептичні препарати у самому початку діагностики, до виникнення клінічних нападів. Терапія епілептогенезу має здійснюватися до появи пароксизмів. Необхідно шукати адекватну терапію цих порушень, щоб попередити появу пароксизмів, які можуть свідчити вже про формування «епілептичної системи» і слабкості протиепілептичного гальмівного захисту. Для корекції осередків, що розвинулись, ми під контролем клінічного спостереження і ЕЕГ використовуємо дифенін і ламіктал.

Дифенін підвищує поріг виникнення слідових розрядів, які відображують локальну електричну нестабільність нервової тканини, знижує амплітуду і тривалість слідових ефектів. Інші протисудомні засоби слабо діють на посттетанічне потенціювання. Така дія дифеніну спостерігалась при таких дозах препарату, яка не спричинює ніякого іншого впливу на нервову функцію. Підвищення рівня дифеміну в плазмі при телеметричному дослідженні ЕЕГ супроводжується зменшенням епілептичної активності.

Якщо в клінічному, нейровізуальному, ЕЕГ дослідженнях і на комп'ютерній томограмі (КТ) присутні патологічні зміни, епілептичні мінісимптоми і знаки на ЕЕГ, то слід використовувати ламіктал. Ламіктал, як один з найбільш активних протиепілептичних препаратів, селективно діє на стан повільної активації Na^+ каналів і нормалізує їх фізіологічний стан, інгібуючи патологічну активність нейронів. Ламіктал не впливає на вивільнення чи дію збуджуючих чи гальмівних медіаторів (глутамат, ГАМК), не змінює синаптичну активність нормально функціонуючих нейронів. Використання в комплексному лікуванні ламікталу дозволяє суттєво впливати на ЕЕГ і клінічні патологічні зміни, які спостерігались раніш у хворих. Ламіктал суттєво нормалізує епілептичні нейрони в первинному епілептичному осередку, що запобігає подальшому епілептогенезу і розвитку множинних епілептичних фокусів в ЕЕГ, власне епілептичної системи.

Реамберин призначався як антиоксидант для активації ресинтезу АТФ і дихальних ланцюгів, а також для антигіпоксичного, антиоксидантного і дезінтоксикаційного впливу, для нормалізації енергетичного обміну головного мозку. Механізм дії реамберіну визначається його здатністю стабілізувати біологічні мембрани плазматичних клітин, активувати енергосинтезуючі функції мітохондрій, модулювати роботу рецепторних комплексів і про-

ходження іонних струмів, підсилювати зв'язування ендогенних речовин, покращувати синаптичну передачу в структурах мозку. Також призначаються антиоксиданти глутатіон, вітамін С у великих дозах, та вітамін А.

В комплексі лікування епілептогенного і епілептичного осередків ми використовуємо ензимні препарати. Одним з високо активних ферментів рослинного походження є велика доза бромілайну (екстракт із зеленого ананасу), яка міститься в препараті Біозим. Біозим має протизапальну дію, спричинює імуномодуючу дію, прискорює лізис токсичних речовин і некротизуючих тканин. Покращує розсмоктування гематом і набряків. Має фібрінолітичну активність, руйнує імунні комплекси в стінках судин, нормалізує в'язкість крові і мікроциркуляцію.

Як фізіотерапію призначаємо сеанси низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НЛВ) на ділянку кубітальної вени. НЛВ має позанозологічну, але чітко визначену патогенетичну направленість. Це утворення енергосубстату, що компенсує дефіцит АТФ через активацію у хворих відповідних клітинних систем, корекція рівня вільнорадикального окислення, підвищення окислювально-відновлюючого потенціалу і антиоксидантного захисту клітин з відновленням зміненого співвідношення іонів і Рн-клітин і позаклітинного середовища.

Таким чином, враховуючи всі ланцюги епілептогенезу і спрямовуючи терапевтичний вплив на кожну його ланку, ми досягаємо не тільки значного лікувального ефекту, але і попереджуємо виникнення епілепсії.

Спосіб здійснюють таким чином.

Хворого обстежують, проводячи ЕЕГ дослідження, виявляють прояви психічних і неврологічних симптомів в ініціальному епілептогенезі (ізолюовані співдружні відхилення очей, зупинка мовлення, жування, ковтання, слиновідділення, посіпування; чутливі ознаки: парестезії, поколювання та ін., зорові, слухові патологічні прояви, ідеаторні, афективні прояви, неспокій у ранньому дитинстві тощо).

При проведенні ЕЕГ від епілептичного нейрону реєструються низькоамплітудні, високочастотні пікові потенціали, а епілептичний осередок генерує епілептичні ЕЕГ - феномени: гострі хвилі, спайки, розряди типу пік-хвиля. ЕЕГ як в монополях, так і в біполях відведень характеризується високою амплітудою активності у всіх діапазонах, загостреною формою альфа-активності, спалахами високоамплітудних коливань в нормальних і патологічних діапазонах частот, надлишковою кількістю повільної активності. Патологічними вважаємо ЕЕГ, що містять дельта і тетта, які перевищують 40 мкВ і займають більш 15 % від загального часу реєстрації. При необхідності поглибшати обстеження ми використовуємо комп'ютерні методи нейровізуалізації (рентгенівська, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна комп'ютерна томографія мозку, позитронно-емісійна томографія).

При визначенні за даними обстежень наявності початкового епілептогенезу призначається терапія:

- церебралізін крапельно внутрішньовенно щоденно по 20 мл, розведеного в 200 мл фізіологічного розчину на протязі 60-90 хвилин 20 днів 4 рази на рік;

- дифенін 3,5-7,0 мг/кг на добу дітям, 3,0-5,0 мг/кг дорослим на протязі 3 - 4 років;

- ламіктал - доза добирається індивідуально - 25 мг - 75 мг на добу протягом 3-4 років;

- реамберин - 400,0 - 800,0 на одну внутрішньовенну ін'єкцію № 10 чотири рази на рік;

- біозим - по 2-3 таблетки на порожній шлунок до 8 таблеток на день, через місяць дозування може бути зменшено до 4 таблеток на добу, тривалість курсу - 3 місяці;

- сеанси низькоінтенсивного лазерного випромінювання на ділянку кубітальної вени та на ділянку шийних нервових сплетінь по 15-30 хвилин щоденно по 10 сеансів на курс лікування.

Приклад.

Хворий Г.О.С., 1995 року народження. Народився у родині вчителів. У 2002 році переїхав з батьками до міста Мелітополя з Казахстану. Серед найближчих родичів спадкових хвороб батько не називає. Під час пологів, відразу ж після народження, спостерігалась синя асфіксія у зв'язку з обвиттям шиї новонародженого пуповиною. Шкіра новонародженого відразу ж після народження ціанотична, рефлексії знижені, дихання рідке нерегулярне поверхневе. Тони серця глухі. Різко знижений артеріальний тиск. Використовувався метод Леченченно. Застосовувалось штучне дихання за допомогою апарату ДП 5. До 1 року спостерігався неспокій уві сні, кошмарні сновидіння. У школу пішов з 8 років, вчився посередньо. На протязі навчання відрізнявся підвищеною стомлюваністю, труднощами при засвоєнні математики, з приводу чого звертались до дитячого психоневролога.

Весною 2005 року батько пацієнта звернувся на кафедру психіатрії Запорізького державного медичного університету для консультації сина з приводу частих нічних здригань і пробуджень з різким підніманням в ліжку. З боку соматичної і неврологічної сфер відхилень від нормальних показників немає. Але батько відмічає, що за останні кілька місяців став частим головний біль, особливо в лобно-скроневих ділянках, пацієнт приймав седальгін. Головний біль підсилювався при нахиленні голови вниз. На очному дні венозне повнокров'я, електроенцефалограма (ЕЕГ) як в монополярному, так і в біполярному запису відведень характеризувалась підвищеною амплітудною активністю у всіх діапазонах. Альфа-активність проявлялась з загостреними вершинами високоамплітудних коливань. Спостерігалась надлишкова кількість повільної активності.

При гіпервентильації (3 хв.) виявлявся полуторний приріст в дельта, тета і V_3 діапазонах. Спостерігалось зниження активності V_1 з V_2 , а дельта і тета активність перевищувала 25 мкв.

Нами використовувалась комплексна, в певній послідовності терапія епілептогенних тенденцій в первинному епілептичному осередку.

Ми ураховували необхідність підтримання трансмембранного потенціалу спокою, яке повинне супроводжувати функціонування іонних насосів. Na^+ насос, який транспортує Na^+ з внутрішньо-

клітинного до позаклітинного середовища нейрону, заміщує їх на іони K^+ . Таким чином, відкачувався надлишок іонів K^+ з позаклітинного простору в глію, що забезпечує, як вважається, мітохондрії глії. Ці насоси створюють клітинний градієнт в концентрації іонів Na^+ і K^+ між позаклітинним середовищем нейронів.

З метою усунення порушень структурно-функціональної перебудови в тканинних елементах мозку після тривалої і глибокої ішемії під час пологів і порівняно великого періоду (7 років) після цієї катастрофи, ми для лікування, використовуючи великий досвід лікування ураження мозку органічної природи (інфекція, травми, паразити тощо) проводили терапію церебралізином, який вводили крапельно внутрішньовенно щоденно по 20 мл, № 20. Курс повторювали 4 рази на рік.

Церебралізін, володіючи властивостями мембранопротектора, може регулювати Ca^{++} гомеостаз, в своєму ефекті на систему кальпоїни - кальпостатин є багатогранним і опосередкованим через систему внутрішньоклітинних антиоксидантів. Церебралізін, регулюючи Ca гомеостаз, зменшує нейротоксичну дію підвищених доз амінокислот, збуджуючу дію (глутамат, асперат).

Після завершення першого курсу внутрішньовенного лікування церебралізином і проведення контрольного запису ЕЕГ, ми призначили дифенін. У Г.О.С. спостерігався церебральний біль, і це було, крім гіперактивності мозку на ЕЕГ і порушення сну, показанням для терапії дифеніном при дозі 3 мг/кг на добу. Дифенін підвищував мембранний потенціал спокою нейронів і знижував амплітуду і тривалість слідових ефектів. Інші протисудомні препарати слабкіше впливають на посттетанічне потенціювання. Пацієнт отримував 178 мг дифеніну на добу на протязі 6 років. Будь-якої побічної дії не спостерігалось.

Утворення вільних радикалів (ВР) є універсальним механізмом життєдіяльності. ВР утворюються при перекисному окисленні ненасичених жирних кислот. Нормалізацію енергоутворюючих процесів при неповному відновленні кисню ми вже починали здійснювати при першому курсі лікування церебралізином. Окрім цього, пацієнт отримувал альфатокоферол, метіонін, аскорбинову кислоту. Велика увага приділялась використанню реамберину (розчин 800 мл - суцукнат - 30 г), який вводили крапельно внутрішньовенно № 10 щоденно. Цей препарат, забезпечуючи клітини енергією, діє як антиоксидант, який має змогу стабілізувати біологічні мембрани плазматичних клітин, активувати функції мітохондрій, модулювати роботу рецепторних комплексів, підсилювати зв'язування ендогенних речовин, покращувати синаптичну структуру мозку. Внутрішньовенні ін'єкції ми проводили 2 рази на рік.

В комплексі лікування ми призначали ензимні препарати. Високоактивним ферментом рослинного походження є велика доза бромілайну, який міститься в препараті біозим (Компанія фірми Віталайн, США). Біозим спричинює протизапальну дію, імунотулюючу дію, прискорює лізис токсичних речовин і некротизованих тканин, покращує розсмоктування гематом і набряків, має фібринолітичну активність, руйнує імунні комплекси в стінках

судин. Ми призначили цей препарат по 3 таблетки натщесерце, до 8 таблеток на добу. Через 3 місяці доза знижується до 4 таблеток на день.

Пацієнт під контролем ЕЕГ буде отримувати дифенін і в наступні 2 роки реамберін внутрішньовенно.

В 2009 році буде продовжено лікування реамберином і на протязі всього 2009 року будуть проводитись сеанси низькоінтенсивного лазерного випромінювання на кубітальну вену, судинний тракт шиї і вестибулярний апарат.