

## СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РЕЗИСТИВНОЇ ФОРМИ ЕПІЛЕПСІЇ

Спосіб відноситься до неврології, нейропатології та психіатрії і може бути використаний з метою підвищення ефективності лікування хворих на резистивну до фармакотерапії форму епілепсії.

Відомі способи лікування, які базуються на застосуванні протиепілептичних препаратів - похідних гідантоїну, сукциніміду, барбітурової кислоти, вальпроєвої кислоти, бензодіазепинів та деяких інших [1,3,4,13]. Але у випадку застосування кожного з цих препаратів повне припинення судомних проявів досягається лише в 50% випадків, ще у 25% спостерігається часткове покращення стану, а у решти або не має клінічного ефекту, чи є подальше посилення проявів захворювання. Саме у цієї категорії хворих йдеться про виникнення резистивної до фармакотерапії форми захворювання [5].

Найближчим до розробленого способу є фармакологічна терапія резистивних випадків епілепсії, яка здійснюється за рахунок комбінованого використання фармакологічних агентів [4,6]. Можуть бути використані як комбінації антиепілептичних препаратів (наприклад, карбамазепіну та фенобарбіталу), так і комбінації антиепілептичних з іншими препаратами - наприклад, блокаторів кальцієвих каналів (препарати ніфедіпінового ряду) чи препаратів вітамінного ряду - нікотинаміду, піридоксаль-5-фосфату та вітаміну Е [8,14]. В обох випадках йдеться про можливість одночасного впливу на різні ланки патогенезу епілептичного синдрому, що призводить до виникнення потенційованої протиепілептичної дії. Крім того, дія вітамінних препаратів передбачає загальну активацію мікросомальної функції печінки, що попереджає виникнення токсичних ефектів протиепілептичних препаратів і зменшує їх небажану сторонню дію [2].

Але потрібно зазначити, що цей спосіб має низьку ефективність, оскільки йдеться про те, що за певних комбінацій протиепілептичних

препаратів (наприклад, діфенину та вальпроєвої кислоти) відмічається ефект антагонізму, тобто зниження ефективності кожного із них, а також може виникати ефект надмірного підвищення концентрації одного із зазначених препаратів з наступним токсичним ефектом [2,15]. Існує точка зору, згідно якої політерапія не додає терапевтичної дії в тому випадку, коли монотерапія виявилась неефективною [11].

Таким чином, спосіб - прототип не дозволяє підвищити ефективність протиепілептичної терапії у випадку резистивних форм епілепсії.

В основу винаходу покладено завдання вдосконалення способу лікування резистивної форми епілепсії, в якому підвищення ефективності досягається на основі комбінованого застосування протиепілептичних препаратів (згідно принципу монотерапії) та пентоксіфіліну [ПТФ; 3,7-диметил-1-(5-оксигексил)ксантин], який широко застосовується для лікування судинних захворювань. Застосування данного препарату є доцільним з точки зору встановлених останнім часом даних щодо ролі цитокінів в патогенетичних механізмах виникнення та розвитку епілепсії. Так, показано епілептогенну дію інтерлейкіну-2 [7]. У хворих на епілепсію визначається більш висока продукція інтерлейкінів 1-а, 1- $\beta$  та -6 у відповідь на стимуляцію моноклеарних клітин мітогенами [10]. З іншого боку, відомо, що ПТФ має здатність знижувати продукцію цитокінів [9]. Позитивний терапевтичний ефект ПТФ при його комбінуванні з протиепілептичними препаратами пояснюється також здатністю препарату покращувати реологічні властивості крові [12], що має значення і міжприступному періоді для кращого насичення зони епілептогенезу протиепілептичними препаратами, а також за рахунок здатності ПТФ сприяти виведенню надлишку калію назовні з клітин. Остання властивість нагадує дію блокаторів кальцієвих каналів, комбінування яких з більшістю антиепілептичних препаратів викликає потенційований протиепілептичний ефект [8].

Поставлене завдання вирішується наступним способом. Хворим, які страждають на резистивну форму епілепсії - комплексну парціальну форму

захворювання, проводять п'ятидобовий (у межах від 4 до 6 діб) курс внутрішньовенного застосування ПТФ (Трентал, "Хегст") по 0.1-0.2 г, який розчинений у 250 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Паралельно призначають фінлепсин (або інший традиційний антиепілептичний препарат) дозою спочатку 200-400 мг на добу, яку потім доводять до 600 мг (п'ята доба). Спостерігають виразне зниження як електрографічних, так і поведінкових проявів захворювання. Якщо за цей час не відбулося повного припинення проявів захворювання, через 10 діб одного прийому фінлепсину знову призначають повторний внутрішньовенний курс ПТФ. Всього в разі необхідності може бути використано від 3 до 5 курсів введень ПТФ.

Застосування ПТФ дозволяє значно підвищити ефективність лікування резистивних випадків при інших формах епілепсії та комбінуванні ПТФ з іншими антиепілептичними препаратами. Зокрема, при генералізованих судомних формах епілепсії п'ятидобовий курс внутрішньовенного застосування ПТФ (0.1-0.2 г) на фоні використання вальпроату натрію супроводжується значним зменшенням електрографічних та поведінкових проявів захворювання.

Таким чином, йдеться про підвищення лікування резистивної форми епілепсії.

#### Приклади конкретного виконання способу:

Приклад №1. Хворий А., 33 роки, страждає на комплексну парціальну епілепсію протягом 5.5 років. Спочатку прояви виникали з частотою близько 1-2 разів на місяць, а останнім часом до 2-3 разів на добу. Використання основних груп антиепілептичних препаратів виявилось неефективним.

Внаслідок неефективності терапії йому було призначено внутрішньовенне застосування ПТФ (Трентал, "Хегст") дозою 0.1 г, Який розчинений у 250 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, разом із пероральним прийомом фінлепсину дозою спочатку 200 мг на добу. На другу добу дозу фінлепсину підвищили до 400 мг, на четверту-п'яту доби дозу препарату довели до 600 мг на добу. Зазначений лікувальний курс, який

складався із внутрішньовенного застосування ТПФ разом із фінлепсіном, призначали протягом 4 діб.

Після прийому даних препаратів у хворого А. суттєво змінилися ЕЕГ-прояви епілепсії у бок практично повної відсутності спайк-хвильової активності. Крім того, відмічається зникнення поведінкових судомних проявів та інших поведінкових проявів захворювання. Даний ефект розробленого способу лікування оцінений нами як «відмінний».

Приклад №2. Хворий Д., 18 років, страждає на генералізовану клоніко-тонічну епілепсію протягом 8 років. Протягом останніх 3 років відмічає участішання судомних приступів, які в останні пів роки виникають до 3-4 разів на добу. Використання основних груп антиепілептичних препаратів виявилось неефективним.

Внаслідок неефективності терапії йому було призначено внутрішньовенне застосування ПТФ (Трентал, "Хегст") дозою 0.1 г, який розчинений у 250 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, разом із пероральним прийомом «Депакіну» («Санофі», вальпроат натрію) дозою спочатку 600 мг на добу. На третю добу дозу «Депакіну» підвищили до 1000 мг. Зазначений лікувальний курс, який складався із внутрішньовенного застосування ТПФ разом із «Депакіном» (вальпроатом натрію), призначали протягом 5 діб.

Після першого курсу прийому даних препаратів у хворого А. істотно змінилися ЕЕГ-прояви генералізованої клоніко-тонічної епілепсії у бок практично повної відсутності спайк-хвильової активності та заміни її на повільнохвильову активність. *Але* поведінкові прояви, а саме судоми продовжувалися, хоча суттєво зменшилася частота їх виникнення. Протягом першого курсу лікування реєструвалися 4 генералізованих судомних приступи. Тому йому за 10-добовий інтервал призначили другий курс зазначених препаратів, причому доза «Депакіну» складала 1000 мг на добу. П'ятидобове вживання ПТФ разом із «Депакіном» сприяло практично повній

нормалізації ЕЕГ-активності та зникненню поведінкових судомних проявів та інших поведінкових проявів захворювання. Даний ефект розробленого способу лікування оцінений нами як «добрий».

Приклад №3. Хвора Н., 12 років, страждає на комплексну парціальну епілепсію протягом 9 років. Спочатку прояви виникали з частотою близько 2-3 разів на місяць, протягом останніх 3 років спостерігається погіршення перебігу захворювання через значне почастищення судомних проявів - судомні приступи виникають до 4 разів на добу. Тривале використання основних груп антиепілептичних препаратів виявилось неефективним.

Виходячи із цього, дівчині було призначено внутрішньовенне застосування ПТФ (Трентал, "Хегст") дозою 0.2 г, який розчинений у 250 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, разом із пероральним прийомом Фінлепсину-ретард («АСТА Медика», Німеччина, карбамазепін) дозою 400 мг на добу. На третю добу дозу Фінлепсину-ретард підвищили до 600 мг на добу. Зазначений лікувальний курс, який складався із внутрішньовенного застосування ПТФ разом із фінлепсіном, призначали протягом 6 діб.

Після першого курсу реєструвалися ледве помітні зміни ЕЕГ-активності. Через це дівчині був призначений другий курс антиепілептичної терапії зазначеними препаратами, причому доза Фінлепсину-ретарду складала 600 мг на добу. Після другого курсу прийому даних препаратів у хворої Н. істотно змінилися ЕЕГ-прояви генералізованої клоніко-тонічної епілепсії у бок практично повної відсутності спайк-хвильової активності та заміни її на повільнохвильову активність. Але поведінкові прояви, а саме судоми продовжувалися, хоча суттєво зменшилася частота їх виникнення. Протягом другого курсу реєструвалися 5 генералізованих судомних приступи (по 1 на добу).

Третій курс ПТФ разом із Фінлепсіном-ретардом сприяв практично повній нормалізації ЕЕГ-активності та зникненню поведінкових судомних проявів та інших поведінкових проявів захворювання. Даний ефект

розробленого способу лікування оцінений нами як «задовільний».

Розроблений спосіб був використаний при лікуванні 33 хворих на резистивну форму епілепсії. Повне припинення судом спостерігалось у 49% хворих, ще у 27% результат був оцінений як добрий та задовільний, а у решти хворих (24%) не вдалося досягти терапевтичного ефекту.

Отже, отримані результати свідчать про високу ефективність розробленого способу лікування та його простоту.

---

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Applegate CD., Samoriski G.M., Ozduman K. Effects of valproate, phenytoin and MK-801 in a novel model of epileptogenesis // *Epilepsia*. -1997. -Vol.38, N6. -P.631-636.
2. Bartoli A., Gatti G., Gipolla G. et al. A double-blind, placebo-controlled study on the effect of vigabatrin on in vivo parameters of hepatic microsomal enzyme induction and on the kinetics of steroid oral contraceptives in healthy female volunteers // *Epilepsia*. -1997. -Vol.38, N6. -P.702-707.
3. Dam M. Drug therapy for different types of seizures // *Paediatric Epilepsy* /Ed. By Sillanpaa M, Johannessen S.I., Blennow G., Dam M7 -Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1990. -P.269-278.
4. Duncan J.S. Strategies of antiepileptic Drug Treatment in Patients with Chronic epilepsy // *Chronic Epilepsy, Its Prognosis and Management* /Ed. By Trimble M.A7. -London: John Wiley and sons Ltd, 1989. -P.143-149.
5. Eadie M.J., Tyrer J.H. *Epilepsy treatment*. -N.Y.: Raven Press, 1980. -417 p.

Res. -1993. -Vol.28, N1. -P.89-106. 6.Schade U.F. Pentoxifylline increases survival in murine endotoxin shock and

decreases formation of tumor necrosis factor // Circ. Shock.- 1990.- Vol.31, N1. -

P.171-181. T.Weber M. Monotherapie ou polytherapie chez la femme en age de procreer //

Epilepsies. -1992. -Vol.4, N2. -P. 119-124. #.Woodburry D.M Convulsant Drugs: Mechanisms of Action // Antiepileptic Drugs:

Mechanisms of Action /Ed. By Glaser G.H., Penry J.K., Woodburry D.M./. N.Y.:

Raven Press, 1980. -P.249-303. 9.Wyllie E., Wyllie R. Routine laboratory monitoring for serious adverse effects of

antiepileptic medications - the controversy // Epilepsia. -1991. -Vol.32, N5. -P.74-79.

y# Johannessen S.I., Loyning Y., Mun-Kaas A.W. Rationale for antiepileptic drug therapy: Clinical and pharmacocinetic aspects // Paediatric Epilepsy /Ed. By Sillanpaa M., Johannessen S.I., Blennow G., Dam M./ -Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1990. -P.243-268. H. Karp B., Yang J. et al. Multiple cerebral lesions complicating therapy with

interleukin-2 // Neurology. -1996. -Vol.47, N2. -P.417-424. 12. Nishikawa K.,

Reddigari S.R., Siverberg M. et al. Effects of calcium blockers

combination with potent antiepileptics // Biochem. Pharmacol. -1992. -Vol.43,

N6.-P.1361-1371. /3- Noel P., Nelson S., Bokulic R. et al. Pentoxifyllin inhibits lipopolysaccharide-

induced serum tumor necrosis factor and mortality // Life Sci. -1990. -Vol.47. -

P.1023-1029. ■/^Pacifici R., Paris L. Cytokine production in blood mononuclear cells from

epileptic patients // Epilepsia. -1995. -Vol. 36, N4. -P.384-387. 15.Perucca E. The clinical pharmacology of new antiepileptic drugs // Pharmacol.