

Л. Б. Мар'єнко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
(м. Львів)

**ЗАСТОСУВАННЯ ВАЛЬПРОКОМУ
В ЛІКУВАННІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ І ВОГНИЩЕВИХ ЕПІЛЕПСІЙ**

Після встановлення у хворого діагнозу епілепсії найбільш важливим кроком для кожного лікаря є вибір протиепілептичного препарату (ПЕП), який би був найбільш ефективним для конкретного пацієнта при найменшій вираженості побічних дій [1]. Метою лікування хворого на епілепсію є цілковите звільнення його від нападів, оскільки тільки їх повна відсутність гарантує збереження життя хворого і попереджає раптову неочікувану смерть при епілепсії (SUDEP — sudden unexpected death in epilepsy). Відсутність нападів також знижує вірогідність виникнення коморбідних захворювань і покращує якість життя хворих на епілепсію [2].

Для досягнення цієї мети необхідним є визначення типу нападів і епілептичного синдрому відповідно

до Міжнародної класифікації епілептичних нападів (1981) [3] і Міжнародної класифікації епілепсій і епілептичних синдромів (1989) [4]. Призначення ліків, невідповідних до типу нападів та етіології захворювання, може привести до погіршення стану хворого, оскільки деякі ПЕП мають проконвульсивну дію під час лікування генералізованих нападів [5]. Розмежування фокальних і вторинно генералізованих нападів, з одного боку, та первинно генералізованих нападів, з іншого, є дуже важливим для терапевтичного вибору. Вогнищеві (фокальні, парціальні) напади в переважній більшості мають симптоматичну етіологію, а первинно генералізовані частіше виникають у рамках ідіопатичних епілепсій (табл. 1).

Таблиця 1

Диференційно-діагностичні ознаки вогнищевих і генералізованих епілепсій

Ознаки	Вогнищева епілепсія	Генералізована епілепсія
Вік початку захворювання	Будь-який	В дитинстві, рідко у віці понад 30 років
Структурна патологія головного мозку	Як правило, присутня (пухлини, ЧМТ, інфекції тощо)	Відсутня
Етіологія	Частіше симптоматична або криптогенна (ймовірно симптоматична)	Частіше ідіопатична
Приклади типових нападів	Прості або складні фокальні напади, вторинно генералізовані з фокальним початком	Абсанси Міоклонічні Первинно генералізовані судомні

Зрозуміло, що всі ці ознаки не є абсолютними, оскільки відомі фокальні форми епілепсії ідіопатичної етіології (наприклад, дитяча доброякісна роландична епілепсія, синдром Панайотуполоса).

Визначення епілептичного синдрому впливає не тільки на вибір ПЕП, але й дозволяє припустити ефективність призначеного лікування, яка є вищою при ідіопатичних формах епілепсії. Так, монотерапія препаратами першої черги вибору може повністю контролювати напади приблизно у 60 % хворих з фокальними і вторинно генералізованими нападами, і у 75—95 % хворих з генералізованими формами епілепсії [6]. Поява за останні роки декількох нових ПЕП не змінила базових принципів лікування епілепсії, а скоріше дала можливість маневру у виборі терапії, в тому числі комбінованої.

З впровадженням на український фармацевтичний ринок препарату вальпроєвої кислоти — вальпрокому (компанія «Фармастарт») виникла можливість застосувати його як первинну монотерапію у хворих з вперше встановленим діагнозом епілепсії, а також як додатковий засіб в дуо-, а часом і в політерапії у хворих з тривалим перебігом хвороби.

Метою нашого дослідження була оцінка ефективності вальпрокому у лікуванні парціальних і генералізованих епілепсій у хворих, які приймали цей препарат як препарат першої черги вибору при вперше діагностованій епілепсії та як додатковий засіб у лікуванні погано контрольованих іншими ПЕП нападів. У дослідження було включено 46 хворих. 28 осіб (15 жінок та

13 чоловіків) віком 17—38 років приймали препарат як монотерапію (ініціальної (12 пацієнтів) або вторинної епілепсії — після переведення з іншого неефективного в терапевтичних дозах ПЕП). У 18 хворих (7 жінок і 11 чоловіків) віком від 24 до 54 років застосовували вальпроком як ад'ювантний засіб під час лікування частих нападів, які погано контролювались іншими антиконвульсантами. Одним з чинників, які впливали на вибір вальпрокому, була соціальна програма, яку запровадила компанія «Фармастарт», — продаж додаткових таблеток препарату за символічну ціну. Вальпроком, як препарат з пролонгованою дією, випускається в двох дозуваннях (300 і 500 мг), що дозволяє підібрати адекватну дозу препарату для кожного пацієнта.

Спостереження за хворими проводились від півроку до 16 місяців, в середньому 12,5 місяців. Усі хворі вели щоденники нападів для оцінки ефективності препарату в процесі лікування.

Симптоматичні форми епілепсії були діагностовані у 24 осіб (52,2 %), криптогенні — у 20 (43,5 %) та ідіопатичні — у 2 пацієнтів (4,3 %). Вогнищеві напади (прості і/або складні) з вторинною генералізацією або без неї спостерігались у більшості хворих — 38 (82,6 %). 8 пацієнтів страждали тільки від генералізованих нападів, при яких фокального початку вони не відмічали (у деяких хворих напади виникали уві сні). Двоє хворих з ідіопатичними формами епілепсії в дитинстві лікувались з приводу абсансної дитячої епілепсії, а у віці 18 і 20 років у них виникли генералізовані тоніко-клонічні напади. Частота нападів була різною: від 6—8 на рік до 5—16 на місяць.

Серед хворих із симптоматичними формами епілепсії було діагностовано наслідки черепно-мозкових травм (6 осіб), перинатальної патології (9 хворих), менингіту або менингоенцефаліту (4), кисти лобної і скроневої частки (2). Одна хвора мала напади в структурі хвороби Стердж-Вебера, інший пацієнт — при хворобі Фара. Особливу увагу привернула до себе пацієнтка з тривалим (більше 20 років) безуспішним лікуванням генералізованих нападів та важких міоклоній, в тому числі акційних, карбамазепіном (КБЗ), що привело її до важкої інвалідизації з неможливістю самостійно рухатись. В результаті додаткового обстеження діагноз екстрапірамідного захворювання був змінений на хворобу Унферріхта-Лундборга (прогресуюча спадкова міоклонус-епілепсія), а після призначення вальпрокому настав так званий «драматичний ефект» лікування, коли хвора покинула клініку без сторонньої допомоги.

Розподіл хворих за етіологією епілепсії та типами нападів подано в табл. 2.

Таблиця 2

Етіологія та типи нападів у хворих, яким був призначений вальпроком

Етіологія епілепсії Види нападів	Симптоматична		Криптогенна		Ідіопатична	
	Абс. к.	%	Абс. к.	%	Абс. к.	%
Прості і/або складні вогнищеві	4	8,7	3	6,5	—	—
Вогнищеві вторинно генералізовані	16	34,8	15	32,6	—	—
Генералізовані судомні	4	8,7	2	4,3	2	4,3
Усього	24	52,2	20	43,4	2	4,3

Перед призначенням вальпрокому були проаналізовані причини попередньої безуспішної терапії (відповідність препарату типам нападів, дози, взаємодія препаратів, супутня патологія, побічні ефекти). Дози вальпрокому при ініціальній монотерапії протягом двох тижнів досягали середньо терапевтичних. При вторинній монотерапії спочатку поступово нарощували дозу вальпрокому з наступною відміною першого ПЕП (це частіше стосувалось хворих з генералізованими нападами, які лікувались КБЗ, фенітоїном (ФТ) або їх комбінацією). При політерапії дози ПЕП корегувались відповідно до можливої лікарської взаємодії, оскільки подальше нарощування дози першого препарату приводило до його непереносимості. В більшості випадків вальпроком додавався до попередньої базової терапії КБЗ, рідше — ФТ або бензоналом (Б). Якщо хворий приймав препарати-індуктори печінкових ферментів одночасно (КБЗ з Б або з ФТ), після призначення вальпрокому один з двох препаратів намагались поступово відмінити. Дані про результати лікування наведені в таблиці 3.

Як бачимо, в цілому покращання (значне, помірне або незначне) відмічено у 41 хворого (89,1 %), що можна вважати добрим результатом. Найкраще відгукнулись на призначення вальпрокому як ініціальної монотерапії молоді особи з вперше діагностованою епілепсією, яка проявлялась вогнищевими вторинно генералізованими нападами та генералізованими нападами уві сні, а також при появі генералізованих судомних нападів у 2 осіб, що мали в дитинстві абсанси. У майже половини хворих, які перебували на монотерапії (46,4 %), при-

ступі припинилась, або їх частота зменшилась на 75 %. У разі комбінації вальпрокому з КБЗ зменшення частоти нападів на 50 % відмічено у 8 хворих з 11. Не дуже вдалою була комбінація вальпрокому з ФТ та Б (відомо, що ФТ і Б знижують концентрацію вальпроєвої кислоти) [7]. На жаль, не вдавалось відмінити прийом Б у 2 хворих з післятравматичною епілепсією, оскільки напади відновлювались, що вимагало повторного призначення Б в мінімальній дозі. З переведенням на вальпроком з інших ПЕП (вторинна монотерапія) результати були кращими, ніж під час застосування цього препарату в менших дозах, але в дуотерапії.

Таблиця 3

Ефективність лікування вальпрокомом в моно- або в політерапії

Ефективність застосування вальпрокому	Значне покращання (відсутність нападів або зменшення на 75 %)	Покращання (зменшення нападів на 50 %)	Незначне покращання (зменшення нападів на 25 %)	Без змін або погіршення
Ініціальна монотерапія (12 осіб)	7	3	2	—
Вторинна монотерапія (16 осіб)	6	7	2	1
Дуотерапія з КБЗ (11 осіб)	5	3	1	2
Дуотерапія з ФТ (5 осіб)	—	1	2	2
Політерапія з КБЗ і Б (2 особи)	—	—	2	—
Усього	18	14	9	5

Слід зауважити, що у 4 хворих з призначенням вальпрокому відмічались побічні дії (легкий тремор, випадіння волосся, збільшення маси тіла), які вимагали зменшення дози препарату, в одному випадку — його відміни.

У підсумку можна відзначити позитивний терапевтичний патоморфоз як генералізованих, так і вогнищевих форм епілепсії під час застосування вальпрокому особливо як ініціальної або вторинної монотерапії (яка є визнаною альтернативою прийому декількох препаратів [8]). Хороший ефект досягнуто при дуотерапії з КБЗ у хворих з вогнищевими симптоматичними і криптогенними формами епілепсії. Комбінація вальпрокому з ФТ і Б була менш ефективною.

Список літератури

- Sander J. W. Ultimate success in epilepsy — the patient's perspective // European Journal of Neurology. — 2005. — V. 12. — Suppl. 4. — P. 3—11.
- Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic- a one year follow up study/Betts T., Yarrow H., Greenhill L., Barret M. // Seizure. — 2003. — V. 12. — P. 136—140.
- Commission on classification and terminology of the ILAE. Proposal for revised and electroencephalographic classification of epileptic seizures // Epilepsia. — 1981. — V. 22. — P. 489—501.
- Commission on classification and terminology of the ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes // Ibid. — 1989. — V. 30. — P. 389—399.
- Bauer J. Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review // Acta Neurol Scand. — 1996. — V. 94. — P. 367—377.
- Bauer J. Antiepileptische Kombinationstherapie. Rationale Konzepte versus reelle Effektivität // Fortschr Neurol Psychiatr. — 1998. — V. 66. — P. 414—426.
- Дзяк Л. А., Зенков Л. Р., Кириченко А. Г. Эпилепсия (руководство для врачей). — К.: Книга-плюс, 2001. — 168 с.
- Kwan P., Brodie M. J. Effectiveness of first antiepileptic drug // Epilepsia. — 2001. — V. 42 (10). — P. 1255—1260.

Надійшла до редакції 27.03.2007 р.

Л. Б. Марьенко

Применение вальпрокома в лечении генерализованных и очаговых эпилепсий

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого (г. Львов)

Была изучена эффективность препарата вальпроком украинской фирмы «Фармастарт» при лечении генерализованных и очаговых форм эпилепсии в качестве моно- и политерапии. Общий положительный эффект составил 89,1%. Прекращение или уменьшение припадков более чем на 75% при монотерапии вальпрокомом отмечено у молодых больных с впервые диагностированной эпилепсией, которая проявлялась генерализованными или очаговыми припадками с вторичной генерализацией. При комбинации вальпрокома с карбамазепином уменьшение частоты припадков на 50% отмечено у 8 больных из 11. Не очень удачной была комбинация вальпрокома с фенитоином и бензоналом.

L. B. Maryenko

Treatment of partial and generalized epilepsies with Valprocom

L'viv National Medical University named after Danylo Halytsky (L'viv)

The efficacy of valprocom, the product of Ukrainian pharmaceutical company "Pharmastart", in mono- or polytherapy treatment of partial and generalized forms of epilepsy was studied. The overall positive effect was obtained in 89,1% of patients. Valprocom monotherapy was followed by complete absence or 75% decrease of seizure frequency in young patients with newly diagnosed epilepsy, who have developed generalized or partial secondary generalized seizures. 50% reduction in seizure frequency was observed in valprocom add-on treatment with carbamazepine in 8 of 11 patients. Valprocom in combination with phenytoin or benzonol was less effective.

УДК 616.895.8-008.444.9-08

О. Плевачук, Н. Долішня

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів)

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ МІКРОСЕРЕДОВИЩА ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ З БЕЗПЕРЕРВНИМ ПЕРЕБІГОМ, НА ПРОЯВИ АГРЕСИВНОЇ ПОВЕДІНКИ. ЛІКУВАННЯ СОЛІАНОМ

Актуальність дослідження агресивності психотичних пацієнтів та рівня агресії в їхньому мікросередовищі пояснюється декількома важливими причинами, а саме: прояви агресивної поведінки в осіб, хворих на шизофренію, спостерігаються у декілька разів частіше, ніж у загальній популяції (Wessely, 1997); спалахи агресії часто стають єдиною причиною госпіталізації хворого у психіатричний стаціонар і трактуються лікарями як загострення хвороби; механізми виникнення агресії у психотичних пацієнтів є неоднозначними, що пояснюється розбіжностями у різних теоріях людської агресивності.

Агресивна поведінка хворих на шизофренію осіб вважається явищем закономірним і не завжди лікар намагається розпізнати та зрозуміти мотиви такої поведінки. Особливо це стосується пацієнтів із безперервним перебігом захворювання, коли продуктивна психотична симптоматика є менш яскравою, натомість, когнітивна та негативна дефіцитарна симптоматика викликають менше клінічного інтересу. Найчастіше до клінічних характеристик емоційного стану такого хворого відносять не лише «емоційну сплосченість, холодність, байдужість», але й «злість, ненависть, агресивність». Психодинамічно агресія психотичного пацієнта породжена насамперед страхом екзистенціального характеру, але деякі дослідження переконливо доводять, що мікросередовище пацієнта, стосунки з людьми, які перебувають поряд, можуть суттєво знизити відчуття тривоги або ж, навпаки, посилювати його. Це спонукає вкотре замислитись над феноменом людської агресивності та її корінням.

Внаслідок численних досліджень причин виникнення агресії постало декілька теорій, які умовно можна поділити на біологічні, соціальні та психологічні. Як і у біопсихосоціальної моделі виникнення шизофренії Кендела, дуалістичне положення біологічного та психосоціального змінюється уявленням про взаємодію цих факторів.

Найпершими біологічними моделями агресії є морфологічні (Kluver, 1934), які пов'язують прояви агресивності з наявністю органічних змін у певних структурах мозку. Серед біологічних теорій, починаючи з 60-х

років ХХ століття найбільш переконливими та розповсюдженими є ті, які пов'язують виникнення агресії з порушенням нейромедіаторної регуляції, зокрема, кортизолу та серотоніну. Вважається, що до зниження серотонінергічної активності в головному мозку приводить зниження рівня холестерину в крові, що в свою чергу може сприяти зростанню агресивності [1—3]. В залежності від різних нейрональних механізмів формування агресія поділяється також на *захисну*, яка обумовлена страхом, та *атакуючу*, пов'язану з імпульсивністю (Kalin, 1999), однак, незалежно від виду, агресивність модулюється факторами зовнішнього середовища. Починаючи з 90-х років до біохімічних та морфологічних приєднуються імунологічні та генетичні гіпотези, останнім часом активно досліджується взаємозв'язок між низькою активністю алелі гену катехол-О-метилтрансферази та агресивною поведінкою хворих на шизофренію [4]. З поміж інших досліджень біологічного напрямку — залежність агресивних проявів від біологічних ритмів.

Роль афектів у психоаналітичній теорії, а зокрема, феномен людської агресивності довго залишалися поза увагою психоаналітиків. Ще у 1910-му році Фройд вважав афекти майже повним еквівалентом потягів і лише згодом — процесами розрядки потягів, які можуть досягати свідомості, але не можуть витіснитися, тобто, бути динамічно несвідомими. Однак, через десять років Фройд змінив свої погляди, і у його наступних роботах поряд з Еросом з'являється Танатос, а поряд із сексуальністю — агресивність. Але, навіть у цій дуалістичній теорії для агресії не знаходиться специфічних та конкретних джерел, у той час, як лібідо є біологічно зв'язаним із збудливістю ерогенних зон. І тільки у 1926-му році афекти постають вродженими передумовами розвитку Его [5]. Саме з цього моменту науковий інтерес до афективності, в тому числі до людської агресивності, зростає. Надзвичайної популярності набуває теорія виникнення агресії Конрада Лоренца, у якій вчений намагається пояснити людську агресивність за аналогією із проявами агресії у тварин, заперечуючи гіпотезу Фрейда про інстинкт руйнування та розглядаючи агресивну поведінку