



УДК 616.853;615.213;615.015;616-085

В. Й. Мамчур, В. І. Опришко, О. О. Нефьодов

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ФАРМАКОЛОГІЮ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ

Дніпропетровська державна медична академія

Протиепілептичні засоби — це лікарські препарати різноманітного походження, які використовують для запобігання судомам, зменшення їх (за інтенсивністю і частотою), а також відповідних їм еквівалентів (втрата або порушення свідомості, поведінкові та вегетативні порушення та ін.), що спостерігаються при нападах різних форм епілепсії, які періодично виникають.

Історія відкриття протиепілептичних засобів

Сучасний арсенал лікарських засобів досить великий, але недостатній для лікування всіх форм епілепсії. Броміди (калій бромід) були першими протисудомними препаратами, введеними в фармакотерапію епілепсії ще Чарльзом Лококом (1857). У 1912 р. був застосований фенобарбітал, а в 1938 р. — структурно близький до барбітуратів фенітоїн (дифенін), похідний гідантоїну. Згодом були отримані чисельні протиепілептичні засоби, але фенітоїн залишається засобом вибору при епілепсії з великими судомними нападами. Історія виникнення вальпроатів як антиконвульсантів бере свій початок у 1962 р., коли у цих сполук Р. Еумард випадково виявив протису-

домні властивості. Разом із тим як хімічна сполука вальпроєва кислота була синтезована на 80 років раніше (Vignon, 1882). Цю сполуку протягом багатьох років використовували в лабораторній біохімічній та фармакологічній дослідницькій роботі як ліпофільний агент для розчинення водонерозчинних сполук. На подив дослідників протисудомні властивості мала і сама вальпроєва кислота (W. Goshier, 1999). Сьогодні вальпроати залишаються однією з груп протисудомних засобів, які користуються значним попитом (мішенню для вальпроатів є первинно-генералізовані напади — судомні абсанси й ідіопатична форма епілепсії) і використовуються як базові препарати для монотерапії у хворих на епілепсію. В останні роки отримані й знайшли своє застосування нові, достатньо безпечні препарати, такі як ламотриджин, топірамат, фелбамат, які використовуються поряд із препаратами, синтезованими раніше, дуже часто — як засоби комбінованої терапії [1].

Класифікація протиепілептичних засобів

За хімічною структурою:
I. Барбітурати та їх похідні:

— фенобарбітал (люмінал, фенобарбітон);
— примідон (гексамідин);
— бензобарбітал (бензонал).

II. Похідні гідантоїну:

— фенітоїн (дифенін).

III. Похідні карбоксаміду:

— карбамазепін (тегретол, фінлепсин, тимоніл, стазепін, зептол, карбапін, фінлепсол).

IV. Похідні бензодіазепіну:

— феназепам;
— клоназепам (антелепсин);
— діазепам (седуксен, сибазон, реланіум, валіум);
— клобазам (фрїзіум);
— нітразепам (еуноктин);
— мідазолам (дормікум).

V. Похідні жирних кислот:

а) кислоти вальпроєвої (конвульсовін, евериден, енкорат, енкорат-хроно, конвулекс);

б) натрію вальпроату (депакін, депакін-ентерик, орфірил);

в) комбіновані (кислоти вальпроєвої та натрію вальпроат): депакін-хроно.

VI. Похідні сукцинімідів:

— етосуксимід (суксилеп).

VII. Різні протисудомні й антиспастичні препарати:

— фелбамат (талокса);
— ламотриджин (ламіктал);
— топірамат (топамакс);
— габапептин (нейралгін);
— вігабатрин (сабрал).



За видом судом при епілепсії:

1. Засоби, що використовують під час парціальних судом (психомоторні напади):

- карбамазепін;
- натрію вальпроат;
- ламотриджин;
- вігабатрин;
- габапентин;
- фенобарбітал;
- клоназепам;
- хлоракон;
- гексамідин;
- дифенін.

2. Засоби, що використовуються під час генералізованих судом:

а) великі судомні напади (grand mal):

- натрію вальпроат;
- карбамазепін;
- фенобарбітал;
- дифенін;
- ламотриджин;
- гексамін;

б) малі напади епілепсії — абсанс (petit mal):

- етосуксимід;
- натрію вальпроат;
- ламотриджин;
- клоназепам;
- клобазам.

3. Засоби, що використовуються під час епілептичного статусу:

- діазепам;
- лоразепам;
- клоназепам;
- фенобарбітал-натрій;
- дифенін-натрій;
- засоби для наркозу (оксидутират натрію, тіопентал натрію).

За механізмом дії:

1. Засоби, що пригнічують натрієві канали:

- фенітоїн;
- карбамазепін;
- кислота вальпроєва;
- натрію вальпроат;
- топірамат;
- ламотриджин.

2. Засоби, що пригнічують кальцієві канали (T- і L типу):

- етосуксимід;
- триметин;
- натрію вальпроат;
- габапентин.

3. Засоби, що активують ГАМКергічну систему:

а) постсинаптичної дії:

- бензодіазепіни;
- барбітурати;
- габапентин;

б) пресинаптичної дії:

- вальпроат;
- вігабатрин;
- тіагабін;

в) що мають у структурі ГАМК:

- прогабід.

4. Засоби, що пригнічують глутаматергічну систему:

а) постсинаптичної дії:

- барбітурати;
- топірамат;

б) пресинаптичної дії:

- ламотриджин;
- фелбамат.

Види дії протиепілептичних засобів на організм (фармакологічні ефекти):

— протисудомний;

— седативний (фенобарбітал, клобазам, магнію сульфат);

— снодійний (фенобарбітал, бензобарбітал, примідон, діазепам);

— транквілізуючий (похідні вальпроєвої кислоти, діазепам, клобазам);

— міорелаксуючий (фенітоїн, клоназепам, діазепам).

Механізм дії протиепілептичних препаратів

Алгоритм механізму дії протиепілептичних засобів може бути зведений до двох основних моментів:

1. Пригнічення патологічної гіперактивності нервових клітин в епілептогенному осередку.

2. Сповільнення розповсюдження гіперактивності з епілептогенного осередку на інші нейрони, що запобігає генералізації збудження та виникненню нападів.

Виникнення епілептичної системи забезпечується в основному завдяки зміні топології міжнейронних зв'язків різноманітних ділянок головного

мозку, особливо гіпокампа, при появі фокуса чи осередку епілептично активних нейронів. Епілептичний нейрон характеризується нестабільністю мембрани та вираженою тенденцією до її деполяризації. Найбільш вірогідно, що первинні реакції, які лежать в основі протисудомної дії речовин, виникають на рівні нейрональних мембран [2]. Це виражається в їх здатності знижувати збудливість нервових клітин епілептичного осередку через блокаду вольтаж-залежних Na^+ і Ca^{2+} каналів, що приводить до стабілізації клітинної мембрани, підвищення потенціалу гальмування клітини, а насамперед, до обмеження розповсюдження розрядів післядії. Експериментально доведено, що при епілепсії відмічається відносно збільшення кількості неактивних Na^+ каналів. Так, вважається, що дифенін зв'язується з неактивними (закритими) Na^+ каналами, які він стабілізує в неактивному стані та не дозволяє їм вийти зі стану спокою, щоб вони мали змогу знову відкритися. Повторна високочастотна деполяризація мембран збільшує пропорцію неактивних Na^+ каналів. Цей підтип Na^+ каналів блокується дифеніном, і тому потік Na^+ прогресивно зменшується, доки стане недостатнім, щоб викликати потенціал дії. Дифенін не впливає на нейрональну передачу нормальної частоти, тому що в нормі пропорція неактивних Na^+ каналів значно менша, ніж при епілепсії. Карбамазепін, ламотриджин і вальпроати впливають на Na^+ канали нейронів подібно дифеніну.

Напади абсанс-епілепсії супроводжуються осциляторною нейрональною активністю між таламусом та корою головного мозку. Ці осциляції пов'язані зі збільшенням проникності Ca^{2+} каналів T-типу в нейронах таламуса, що приводить до зниження порога потенціалу дії та сприяє збуджен-



ню нервових клітин. Етосуксимід зменшує потік Ca^{2+} і ліквідує таламо-кортикальні осциляції, які є критичними і викликають напади епілепсії. Можливо, аналогічну дію мають вальпроати і триметин.

Проте будь-яке збудження чи гальмування нейрона в нормі виникає внаслідок впливу на нього інших нейронів через синапси — місце контакту за допомогою медіаторів (нейротрансмітерів). Сьогодні ключовим моментом в епілепсії прийнято вважати порушення взаємоврівноважуючих впливів між збуджуючими та гальмівними системами головного мозку. Ушкодження астроглії при епілепсії призводить до активації глутаматергічних нейронів, розвитку токсичної дії глутамату як збуджуючого нейромедіатора, зниження синтезу ГАМК і гіпофункції ГАМКергічних нейронів. У результаті розвивається дефіцит гліального контролю над позаклітинним калієм, активуються натрієві та кальцієві канали, вивільнюється Ca^{2+} з внутрішньоклітинного депо. Істотно посилюється активність деяких ферментів: фосфоліпази, ксантиноксидази, протеїнази, астрогліальної карбоангідрази. Тому для багатьох протиепілептичних препаратів саме вплив на різні фази нейромедіації є ключовим механізмом їх дії. Як правило, протиепілептичні препарати впливають на різноманітні нейромедіаторні системи — немає вузьконаправлених препаратів. Проте, незважаючи на це, ми можемо говорити про переважний або головний механізм їх дії [3].

Агоністи ГАМК широко застосовуються при лікуванні епілепсії. Першими препаратами в цьому ряду були похідні барбітуратів. Фенобарбітал, який використовується в складі сумішей Серейського, Воробйова, Громова, Рачкова, збільшує рівень гальмівного медіатора ГАМК. Цей медіа-

тор посилює ГАМКергічну передачу в ЦНС [4].

Сьогодні неабиякий інтерес становлять бензодіазепінові похідні. Первинний фармакологічний ефект бензодіазепінів розвивається на синаптичній мембрані нейронів, а вірніше — на вбудованому в неї ГАМК-бензодіазепін-хлор-іоноформному комплексі (ГАМК-БД-Cl-комплекс). Бензодіазепіни взаємодіють із ділянкою вибіркового зв'язування БД. З одного боку — це сенсibiliзація рецепторів ГАМК до ендогенного ГАМК-медіатора гальмівної системи мозку, а з другого — збільшення «часу життя» відкритого каналу для іонів хлору. Останній, приносячи всередину клітини негативний заряд, ще більше поляризує мембрану. Гіперполяризація мембран — це підвищення порога деполяризації, а зниження збудливості — це гальмування клітини.

Починаючи з 1970-х років при лікуванні епілепсії широко використовується інший тип агоністів ГАМК — солі вальпроєвої кислоти. Основний механізм дії вальпроатів — це інгібування сукцинатсеміальдегіддегідрогенази і ГАМК-трансамінази (ферменту, що руйнує ГАМК) й активація глутаматдекарбоксилази (ферменту, що перетворює глутамінову кислоту в ГАМК) [5]. Дані ферменти каталізують процес метаболізму ГАМК, тому активація ГАМКергічної нейромедіації досягається внаслідок збільшення вільної кількості ГАМК і його більш повільного видалення з синаптичної щілини [6]. Останнім часом серед препаратів, дія яких пов'язана з ГАМКергічною системою, широко застосовуються вігабатрин (інгібітор ГАМК-трансамінази), топірамат (підвищує чутливість ГАМК-А рецепторів до ГАМК) [7], тіагабін (інгібітор зворотного захоплення ГАМК), прогабід (сполука, що міститься у структурі ГАМК і здатна проникати через гема-

тоенцефалічний бар'єр) [8]. Ці препарати мають значний протисудомний вплив і з успіхом застосовуються для лікування різних форм епілепсії, у такому разі резистентної до базисних протиепілептичних препаратів [9; 10].

Роль порушень глутаматергічної медіації в патогенезі епілепсії визначається, передусім, тим, що глутамат є найбільш поширеним і значущим нейромедіатором збуджуючої дії в головному мозку людини [11; 12]. Тіла глутаматергічних нейронів у великій кількості виявлені в корі великих півкуль, гіпокампі, чорній субстанції, нюховій цибуліні, мозочку [13; 14]. Ефекти глутамату реалізуються в ЦНС через глутаматні рецептори (ГР) [12; 15]; ГР поділяються на два основних типи: N-метил-D-аспартату (NMDA-) і неNMDA-рецептори [16; 17].

Сучасні дослідження наочно демонструють залучення неNMDA або каїнат-квіскалатних рецепторів у процеси підвищення нейронної збудливості аж до генералізованої епілептичної активності [10; 18].

Численні дослідження останнього десятиріччя присвячені пошуку препаратів, які здійснюють свою антиепілептичну дію шляхом пригнічення глутаматергічної нейромедіації [19]. Синтезовано ряд сполук (2-аміно-7-фосфоногептанова кислота, МК-801), які в експерименті припиняють судому або запобігають їм у тварин завдяки блокаді ГР. Встановлено, що антагоністами глутамату є барбітурати. Вони сповільнюють дію глутамату за рахунок їх зв'язування з певними ділянками глутаматергічних рецепторів. Подібну дію мають препарати нового покоління — фелбамат і, меншою мірою, топірамат [20]. Крім того, топірамат блокує карбоангідразу нейронів і знижує вміст у них натрію та води [21].

В останні роки для лікування епілепсії широко застосо-



ується новий протиепілептичний препарат ламотриджин (ламіктал) — один із найбільш сильних і специфічних антагоністів глутамату [22]. Антиепілептичний ефект ламотриджину зумовлений його здатністю перешкоджати надмірному вивільненню глутамату. На нормальний рівень глутамату, що вивільнюється, ламотриджин практично не впливає, тому застосування даного препарату при лікуванні епілепсії, як правило, не супроводжується депримуючим впливом на ЦНС (сонливість, депресія та ін.). Отже, за своїм механізмом дії ламотриджин принципово відрізняється від більшості традиційних препаратів, які реалізують свою протиепілептичну дію переважно через активацію ГАМКергічної системи і часто викликають побічні гальмівні ефекти [22]. Вважається, що препарати з переважним впливом на ГАМКергічні системи (барбітурати, бензодіазепіни, вальпроати, габапентин, тіагабін, вігабатрин) мають виражений седативний ефект. З другого боку, антиконвульсанти, механізм дії яких зводиться до блокади глутаматергічних рецепторів (фельбамат, ламотриджин), у більшій мірі характеризуються активуючою дією [21].

В узагальненій формі прийнято виділяти 3 основні механізми **протиепілептичної дії** препаратів, зокрема:

- 1) полегшення ГАМК-залежної (інгібуючої) передачі;
- 2) пригнічення збуджуючої (звичайно глутаматергічної) передачі;
- 3) модифікація іонних струмів [23].

Механізм **снодійної дії** барбітуратів зумовлений їх первинно активним гальмуванням активуючої системи сітчастої формації стовбура мозку. Внаслідок цього послаблюється аферентна неспецифічна стимуляція неокортексу, що супроводжується пасивним гальмуванням кори, зниженням або

повним зникненням її віддзеркалюючої функції, втратою свідомості (усвідомлення реальності дійсності) та, за відсутності сильних зовнішніх подразників, настанням сну. Нейрохімічною основою депримуєючої нейротропної дії барбітуратів є їх здатність збільшувати рівень гальмівного медіатора ГАМК, посилювати ГАМК-і, меншою мірою, бензодіазепін-і серотонінергічну передачу нервових імпульсів, а також послаблювати адренергічну та дофамінергічну передачу в синапсах.

Бензодіазепіни зменшують функціональну активність гіпокампа та неокортекса, мигдалика й гіпоталамуса, стріатума та сітчастої формації, послаблюючи стан внутрішнього психоемоційного напруження, занепокоєння і страху — **транквілізуючий ефект**.

Введення похідних бензодіазепіну також супроводжується пригніченням полегшуючої сітчасто-спінальної системи, сповільненням спинномозкових рефлексів і розслабленням пошматованих м'язів — центральна **міорелаксуюча дія**.

Незважаючи на різноманітну хімічну структуру і механізм дії, всі протиепілептичні засоби певним чином впливають на дисбаланс нейротрансмітерів, який розвивається при різних патологічних процесах, у тому числі при формуванні хронічного болю. Модуляція глутаматергічної та/або ГАМКергічної систем, стабілізація іонних каналів мембран для Na^+ та Ca^{2+} призводить до зменшення збудливості, зниження їх реактивності, порушення передавання ноцицептивного сигналу, пригнічення застійних осередків збудження в мозку. Це лежить в основі **знеболюючої дії** протиепілептичних препаратів.

Розглянемо нейромедіаторні профілі дії деяких протисудомних та протиепілептичних засобів [34] (рисунки). Па-

раметри фармакокінетики найбільш поширених протисудомних препаратів [24] подано в таблиці.

Показання: епілепсія (великі, фокальні, змішані, що включають великі та фокальні, епілептичні напади). Крім того, больовий синдром переважно нейрогенного генезу, в т. ч. есенціальна невралгія трійчастого нерва, невралгія трійчастого нерва при розсіяному склерозі, есенціальна глософарингеальна невралгія. Діабетична невропатія з больовим синдромом. Профілактика нападів при синдромі алкогольної абстиненції. Афективні та шизоафективні психози (як засіб профілактики). Нецукровий діабет центрального генезу, поліурія та полідипсія нейрогормональної природи.

Епілептичний статус, сомнамбулізм, різноманітні форми м'язового гіпертонусу, порушення сну, психомоторне збудження. Судомний синдром при правці, еклампсії, отруєнні.

Для невідкладної терапії гострих нападів судом; при правці. Як седативний засіб для зменшення хвилювання, напруження, страху. Гіпербілірубінемія. Розлади поведінки, пов'язані з епілепсією. Фебрильні судоми у дітей, дитячий тик. Синдром Веста.

Показання до призначення протиепілептичних препаратів

Основним показанням до призначення протиепілептичних препаратів є лікування **епілепсії**.

Мета лікування — повне звільнення від нападів за відсутності побічних ефектів [25]. При виборі препарату враховують тип нападів, можливість виникнення побічних ефектів у пацієнта, зокрема особливості супровідних захворювань [26]. Загальноновизнаною тактикою лікування епілептичних нападів є монотерапія,



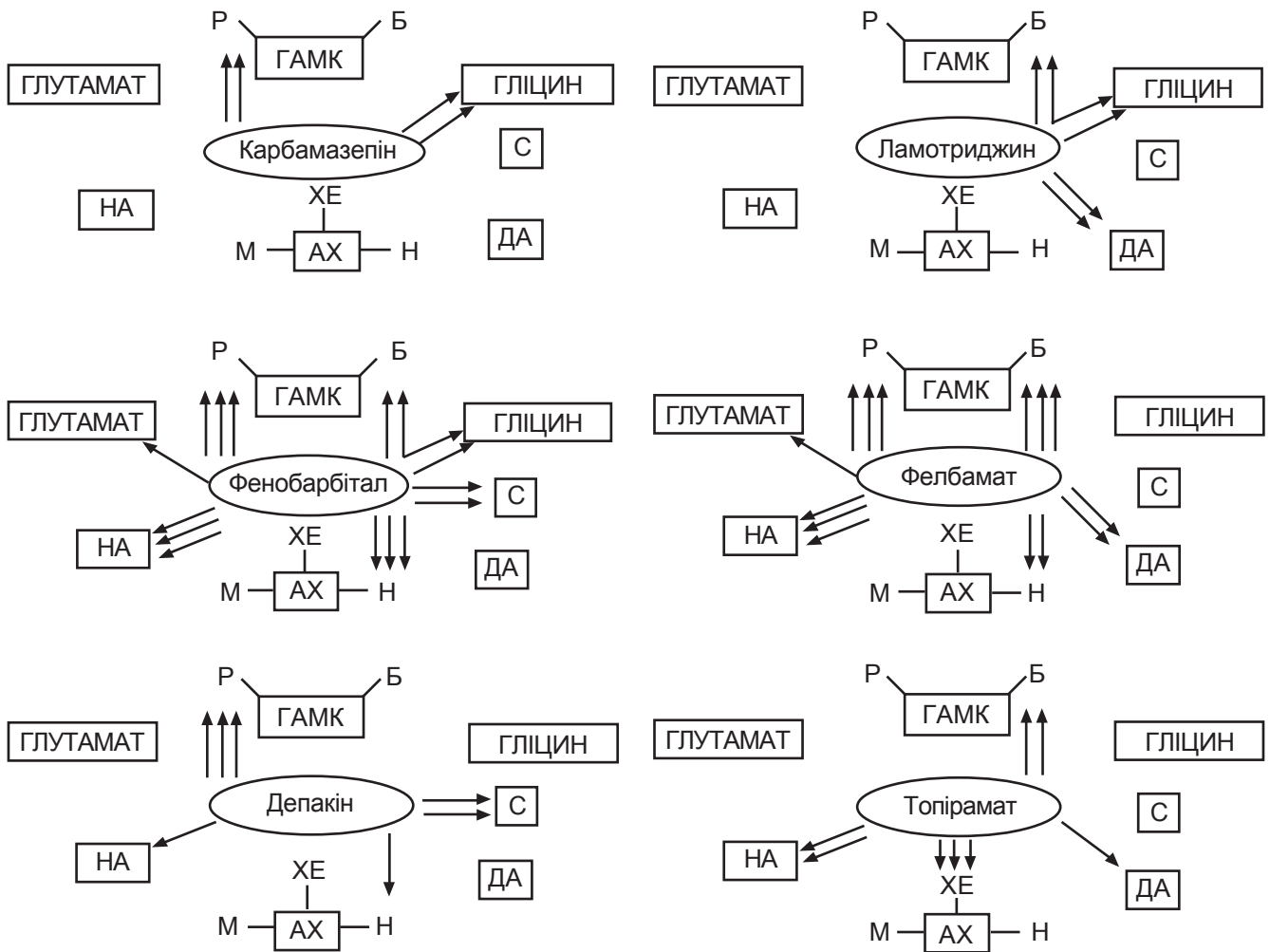


Рисунок. Нейромедіаторні профілі дії деяких протисудомних та протиепілептичних засобів [42]

Примітка. ○ — нейромедіаторна система; ГАМК — ГАМКергічна; ГЛУТАМАТ — глутаматергічна; ГЛІЦИН — гліцинергічна; НА — адренергічна; ДА — дофамінергічна; С — серотонінергічна; АХ — холінергічна; Н — вплив на Н-рецептори; М — вплив на М-рецептори; ХЕ — потенціювання антихолінергічної дії; Р — рецепторна дія; Б — вплив на біосинтез ГАМК; ↑↑↑ — сильна дія (повне запобігання симптомам, викликаним певним аналізатором); ↑↑ — дія середньої сили (вірогідне зменшення усіх симптомів, викликаних певним аналізатором); ↑ — помірною дією (вірогідне зменшення окремих симптомів, викликаних певним аналізатором); — відсутність стрілки — не діє.

тобто лікування одним препаратом. За відсутності належного ефекту від препарату першої черги вибору переходять до препарату наступної черги і лише при безуспішності цих спроб призначають комбінацію з двох, а іноді з трьох протиепілептичних засобів [27]. Політерапія збільшує ризик розвитку побічних ефектів і взаємодії препаратів. Одночасне використання більше трьох антиконвульсантів у лікуванні епілепсії неприпустиме. Якщо вдалося визначити тип нападу й форму епілепсії, вибирають адекватний протиепілептичний препарат [28].

Первинно-генералізовані напади (епілепсії)

При епілепсії з абсансами препаратами першого вибору є сукциніміди (етосуксимід) [29]. Якщо лікування сукцинімідами незадовільне, слід додати вальпроат і, у разі успіху, продовжити лікування вальпроатами. При атипичних абсансах, якщо немає даних про парціальний характер нападів, як і при простих абсансах, слід починати з етосуксиміду [30]. У разі неуспішності лікування до сукциніміду додають бензодіазепін (клоназепам чи клобазам) [31].

При **тоніко-клонічних та міоклонічних нападах** традиційно призначають вальпроат [26; 32], а при неуспішному лікуванні вальпроатом препаратом другого вибору є карбамазепін, який слід використовувати як монотерапію. Якщо карбамазепін виявляється не ефективним, пробують фенітоїн, препарати барбітурового ряду (фенобарбітал, примідон, бензонал) або інші комбінації [29].

Нові дослідження свідчать про ефективність при цих формах ламотриджину і топірамаму. Ламотриджин можна успішно використовувати при аб-



Параметри фармакокінетики найбільш поширених протисудомних препаратів [30]

Препарат та його метаболіти	Кислотність (рН)	pKa	Абсорбція T _{1/2} , год	Біодоступність, %	T _{макс} , год	V _d , л/кг	Зв'язування з білками	T _{1/2} , год	Кліренс, л/(год·кг)	Виділення у незміненому стані, %
Фенітоїн	Кисла	8,3–8,6	1,6	95	4–12	0,5–0,7	90–93	15–20 ¹⁾	0,02	5
Карбамазепін	Нейтральна	–	2–7	60–85	6–30	0,8	72–76	50–25 ²⁾	0,01–0,022	2
Клоназепам	Основна	1,5; 10,5	–	100	1–2	~2	47; 80	24–40	0,09	1
Етосуксимід	Кисла	9,3	–	–	1–3	0,7	0	30–70	0,01–0,015	17–38
Вальпроат	«	4,95	0,4	68–100	1–4	0,15	85–95	8–10	0,01–0,015	3–7
Фенобарбітал	«	7,2	1,4	–	6–12	0,5–1,0	60	70–100	0,006	25

Примітка. ¹⁾ — підпорядковується правилам кінетики Міхаеліса — Ментена; ²⁾ — під час тривалого вживання T_{1/2} скорочується. Наведені дані приблизні, ґрунтуються на найбільш вірогідних показниках, отриманих у дорослих.

сансах [33], топірамат — при ювенільній міоклонічній епілепсії. Однак необхідні подальші дослідження ефективності цих препаратів і порівняння їх ефективності з вальпроатами [34]. Новітні антиконвульсанти можуть бути привабливими при використанні у молодих пацієнтів, особливо в жінок, де небажані побічні ефекти у вигляді збільшення маси тіла чи випадіння волосся; а в деяких спостереженнях підкреслюється можливий зв'язок вальпроатів із виникненням синдрому полікістозних яєчників. Призначати ламотриджин і топірамат необхідно з обережністю. Дозу ламотриджину слід підвищувати повільно, протягом 6–8 тиж, для того щоб запобігти виникненню висипів на шкірі та тяжких токсичних реакцій. Топірамат також необхідно призначати, починаючи з малих доз, із поступовим підвищенням протягом 6–8 тиж для виключення порушень інтелектуальних функцій [26; 35].

Парціальні напади

Вибір препаратів для лікування парціальних форм епілепсії ширший, ніж для генералізованих. При цьому необхідно враховувати неможливість точно передбачити ефект конкретного препарату у пацієнта. Традиційно засобом вибору при парціальних нападах вважається карбамазепін, хоча в європейських країнах широко використовується вальпроат, а в США — фенітоїн [26; 30]. На жаль, парціальні симптоматичні форми епілепсії найчастіше бувають резистентними до терапії. Тому якщо вальпроат і карбамазепін в монотерапії виявилися неуспішними, це, як правило, свідчить про значні терапевтичні проблеми та ризик резистентності [36; 37]. У цьому разі найбільша надія покладається на препарати новітнього покоління — ламотриджин, вігабатрин, габапентин. Через високу

вартість вони використовуються майже завжди як другий препарат у комбінованому лікуванні. В таких випадках звичайно залишають комбінацію карбамазепіну чи вальпроату із будь-яким препаратом третього покоління і, у разі успіху, продовжують лікування цією комбінацією [38; 39]. У Німеччині та Великобританії найбільш ефективним другим препаратом вважається габапентин [40]. Якщо і ці препарати недостатньо ефективні, випробовують дифенін, примідон, фенобарбітал, аж до бромідів. Іноді успішним виявляється використання клобазаму (чи клоназепаму). Проте, слід пам'ятати, що до них дуже швидко розвивається толерантність, тобто вони втрачають ефективність [41; 42].

Взаємодія протиепілептичних препаратів

«Золотим правилом» лікування епілепсії є монотерапія, яка, однак, у 15–40 % випадків недостатньо ефективна. Сучасна політерапія потребує точного врахування взаємодії протиепілептичних препаратів між собою, а також із лікарськими засобами, які призначаються з іншою метою. У протилежному разі замість очікуваного підвищення терапевтичної ефективності, крім зростаючої вірогідності та виявлення побічних ефектів, може знизитися ефективність лікування.

Найбільш вивченим і клінічно важливим є взаємодія на фармакокінетичному рівні. Потрапляючи до кровоносного русла, протиепілептичний препарат частково зв'язується з білками крові, а вільна фракція, проходячи через гематоенцефалічний бар'єр, потрапляє до специфічних місць рецепторів препарату, і тим самим виявляє лікувальну дію. Пов'язана з білками сироватки частина або вивільнюється, або піддається подальшо-



му метаболізму. Вивільнення може відбуватися під впливом витиснення препарату якимось іншим хімічним з'єднанням із місць зв'язування, що впливає на концентрацію вільної активної фракції у сироватці. Крім того, кількість препарату та його активних метаболітів залежить від екскреції нирками, реабсорбції у шлунково-кишковому тракті та від його руйнування ензимами печінки. Основні ефекти взаємодії препаратів визначаються останнім фактором. Протисудомні препарати розкладаються головним чином ензимами-монооксигеназами групи цитохрому Р-450. За типом впливу на ензими печінки препарати діють більшою або меншою мірою як індуктори (підвищують рівень продукції ензимів) або інгібітори (знижують рівень ензимів).

Індуктори ензимів печінки приводять до зниження фармакологічно активної концентрації протисудомного препарату, складової частини політерапії, інгібітори — до підвищення. У деяких випадках роль індукторів або інгібіторів ензимів виконують фармакологічно активні метаболіти ліків, такі як карбамазепін-10, 11-епоксид. Приєднання іншого препарату може змінювати концентрації препарату, що вживається, у 1,5–5 разів із відповідними клінічними ефектами. Якщо препарат, який приєднують, завдяки ензимній індукції різко знижує концентрацію застосовуваного препарату, виникає парадоксальне загострення захворювання. Такі ефекти можуть спостерігатися, наприклад, при комбінуванні фенобарбіталу з примідоном, які розпадаються на 2 активні метаболіти: фенобарбітал і фенілметилмалонамід.

Застосування препарату, який викликає інгібіцію ензимів, при близьких до межових концентрацій базового препарату може спричинити

перевищення терапевтичного рівня і відповідно токсичні ефекти. Найбільш типовим проявом цього є розвиток тяжкого седативного ефекту під час приєднання до фенобарбіталу вальпроату. Вальпроєва кислота, яка блокує ензими печінки, що метаболізують фенобарбітал, підвищує його концентрацію і призводить до сонливості та загальмованості, іноді — до коматозного стану. Особливо небезпечно різке підвищення рівня ламотриджину під впливом вальпроатів, що призводить без відповідної корекції до тяжких токсичних порушень за типом десквамаційного дерматиту із залученням слизових оболонок і внутрішніх органів.

Ефекти інгібіції та індукції можуть відзначитися щодо самого препарату, що їх викликає. У таких випадках при індукції це призводить до стабілізації концентрації препарату за рахунок метаболізування його надлишку у сироватці, що спостерігається, наприклад, у відношенні карбамазепіну та його активного метаболіту. Інгібітори ензимів печінки, такі як вальпроати, за рахунок самогальмування власного метаболізму можуть давати непередбачені та неочікувані піки концентрації, які спричинюють токсичний вплив [43].

Спробуємо більш узагальнено оцінити характер взаємодії основних протиепілептичних і розповсюджених не протиепілептичних груп препаратів. Для більш точної оцінки враховуватимемо зміну концентрацій взаємодіючих препаратів у плазмі крові:

1. Фенобарбітал, фенітоїн, етосуксимід знижують рівень стероїдів, більшості антибіотиків і антимікотиків у плазмі крові, але при цьому вміст протиепілептичних засобів збільшується стероїдами, антибіотиками й антимікотиками. Стосовно впливу антибіотиків слід відзначити, що прийом еритроміцину може призвести

більш ніж до трикратного збільшення концентрації карбамазепіну та появи токсичних порушень у вигляді сомналенції, атаксії, диспептичних явищ.

2. Необхідно звернути увагу на той факт, що більшість протиепілептичних препаратів призводять до значного зниження ефективності оральних контрацептивів, що має велике клінічне значення, враховуючи серйозність питань планування родини у жінок з епілепсією.

3. При вивченні взаємодії з групою НПЗЗ слід відзначити, що прийом фенобарбіталу одночасно з парацетамолом призводить до утворення високотоксичного гепатотропного метаболіту, продукція якого різко підвищується, що може спричинити некроз гепатоцитів. Ацетилсаліцилова кислота сприяє збільшенню концентрації вальпроатів та їх геморагічного потенціалу.

4. Усі препарати, які з тих чи інших причин знижують концентрацію протиепілептичних засобів (наприклад, активоване вугілля, хлорид амонію знижують концентрацію фенобарбіталу) можуть бути використані у разі передозування протиепілептичних препаратів.

5. Еуфілін, трентал, крім фармакокінетичного зниження рівня протисудомних препаратів, мають фармакодинамічний ефект зниження порога судомної готовності, у зв'язку з чим протипоказано їх використання при епілептичному статусі та гострих порушеннях мозкового кровообігу.

За існуючими даними, новітні протиепілептичні препарати: вігабатрин, тіагабін, топірамаат і габапентин не взаємодіють або мінімально взаємодіють з іншими ліками [44].

Фармакодинамічні ефекти взаємодії протиепілептичних препаратів досліджені недостатньо. Успішну фармакодинамічну взаємодію виявлено в основному емпіричним методом. Дуотерапія виявляється



ефективною у 10–15 % хворих, в яких неефективна монотерапія. Труднощі при використанні фармакодинамічних взаємодій препаратів частково зумовлені їх фармакокінетичними ефектами. Препарати новітнього покоління, які дають менше ефектів фармакокінетичної взаємодії, можуть бути використані з більшою теоретичною обґрунтованістю.

Якщо корисна фармакодинамічна взаємодія є очікуваною, то слід мати на увазі можливість небажаних взаємодій у вигляді потенціювання побічних ефектів (особливо седативних) [45].

Лікарська взаємодія

Протиепілептичні препарати несумісні з такими лікарськими засобами:

- інгібіторами холінестерази;
- β-адреноблокаторами;
- антидепресантами;
- холіноміметиками;
- ізоніазидом та його похідними;
- кумаринами;
- ацетилсаліциловою кислотою;
- тетурамом.

Побічні ефекти протиепілептичних засобів

Немає абсолютно безпечних препаратів. Будь-який лікарський препарат може справляти небажаний вплив на організм, особливо препарати психотропного ряду, якими є протисудомні засоби. Хворі на епілепсію вимушені приймати антиконвульсанти тривалий час, частіше роками. Тому вірогідність виникнення побічних ефектів від лікарських препаратів у них досить висока.

Деякою мірою побічні ефекти антиконвульсантів визначаються їх груповою належністю за механізмом дії. Так, препарати, які збільшують ГАМКергічне гальмування частіше, ніж інші, викликають у хворих порушення поведінкових реакцій. Шкірні реакції у

вигляді висипу характерні, здебільшого для препаратів, що впливають на натрієві канали мембран клітин [46].

Крім того, побічні реакції можуть визначатися фармакологічною мінливістю організму — ідіосинкразією. До ідіосинкратичних побічних ефектів зараховують печінкову недостатність, яка може розвинути під час використання фенітоїну, карбамазепіну, солей вальпроєвої кислоти; панкреатит може виникнути при прийомі вальпроату; агранулоцитоз у результаті лікування фенітоїном, фенобарбіталом, карбамазепіном, вальпроатом; апластична анемія іноді ускладнює лікування фенітоїном, фенобарбіталом, карбамазепіном, етосуксимідом; синдром Стівенса — Джонсона, що може виникнути при лікуванні фенітоїном, фенобарбіталом, карбамазепіном, етосуксимідом, ламотриджинном; алергічний дерматит і сироваткова хвороба трапляються при використанні будь-якого з протиепілептичних препаратів; вовчаковоподібний синдром найчастіше виявляється при використанні фенітоїну, карбамазепіну, етосуксиміду [47; 48]. Ці реакції не залежать від дози і можуть виникати на будь-якому етапі терапії.

Дозозалежні побічні ефекти антиконвульсантів можна поділити на 3 великі групи:

1. З боку центральної нервової системи (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, бензодіазепіни, топірамат).

2. Гематологічні (вальпроати, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, примідон).

3. Які призводять до порушення репродуктивного здоров'я (вальпроати) [49–51].

Дозозалежні побічні ефекти з боку центральної нервової системи мають найбільш важливе клінічне значення [33; 52]. Фенітоїн і карбамазепін можуть викликати порушення функції стовбура та мозочка з

атаксією, дизартрією, ністагмом, іноді диплопією. Тремор може бути дозозалежним стигматизуючим наслідком використання вальпроатів [53]. Парадоксальне психомоторне збудження можливе у дітей, які приймають бензодіазепіни і барбітурати. Концентрація бензодіазепіну в сироватці крові понад 20 мкг/мл може призвести до вираженої дисфункції стовбура мозку і ступору [54]. Вже після початку виходу хворого зі ступору можлива друга хвиля цього ускладнення, зумовлена утворенням великої кількості токсичних 10-11-епоксидних метаболітів [47; 48]. Когнітивні побічні ефекти можуть спостерігатися при терапії топірамамом, в основному, в періоді титрування, при швидкому підвищенні дози препарату [49].

Ускладнення з боку органів кровотворення при використанні протисудомних засобів клінічно можуть проявлятися лейкопенією, нейтропенією, тромбоцитопенією, а також більш складними порушеннями — апластичною анемією, агранулоцитозами та мегалобластичною анемією [46]. Більше всього публікацій про гематологічні побічні реакції стосується протисудомних засобів старого покоління. Можуть спостерігатися панцитопенії при лікуванні фелбамамом; мегалобластична анемія при тривалому використанні фенітоїну. Лікування фенітоїном, карбамазепіном і етосуксимідом може ускладнюватися агранулоцитозом [50]. Тромбоцитопенія характерна для фенітоїну, карбамазепіну, і особливо вальпроєвої кислоти, яка пригнічує агрегацію тромбоцитів і виснажує запаси фібриногену, що може призводити до підвищення кровоточивості. Вальпроати викликають гіперандрогенізм у дівчат, що небезпечно під час статевого дозрівання [51].

Деякі побічні реакції на протисудомні засоби пов'язані з їх



індукуючим впливом на ферменти печінки. Цей ефект найбільш виражений у фенобарбіталу, примідону, карбамазепіну та фенітоїну. Індуктори ферментів можуть посилювати виведення препаратів, які призначають одночасно з ними, особливо протисудомних засобів (таких як ламотриджин), кортикостероїдів, антикоагулянтів і деяких антибіотиків. Серйозні проблеми можуть виникнути у разі посилення метаболізму ендогенних речовин, наприклад, холекальциферолу (вітамін D3), що призводить до розвитку рахіту в дітей; порушення метаболізму стероїдних і тиреоїдних гормонів; підвищення рівня α_1 -кислотного глікопротеїну, глобуліну, який зв'язує статеві гормони, γ -глутамілтрансферази та лужної фосфатази, здатності викликати загострення порфірії [55].

Пригнічення ферментних систем також може сприяти порушенню метаболізму інших препаратів. Основним інгібітором ферментів серед протисудомних засобів є вальпроєва кислота [46; 56].

Протипоказання до призначення протиепілептичних засобів

До протипоказань належать: порушення функції печінки та підшлункової залози, геморагічний діатез, гострий та хронічний гепатит.

AV блокада, мієлодепресія, переміжна порфірія в анамнезі, одночасний прийом інгібіторів MAO та препаратів літію.

Міастенія: гострі отруєння препаратами, які справляють пригнічувальний вплив на ЦНС, та алкоголем; лікарська залежність, наркотична залежність. Хронічний алкоголізм; гостра легенева недостатність, пригнічення дихання. Синдром Адамса — Стокса, серцева недостатність, кахексія.

Захворювання системи кровотворення; вагітність, лактація.

Протипоказання до приймання найбільш розповсюджених препаратів такі:

— бензодіазепіни: кутова глаукома, міастенія, гепатична порфірія;

— карбамазепін: атріовентрикулярний блок, підвищена чутливість до трициклічних антидепресантів;

— фенітоїн: атріовентрикулярний та синоатріальний блок, гепатична порфірія;

— вальпроат:

1) у родинному анамнезі — випадки смерті дітей з незрозумілих причин, родинні гепатопатії, порушення обміну, згортальності крові;

2) в анамнезі пацієнта — захворювання печінки та підшлункової залози, обмінні порушення, порушення згортальності крові;

3) під час лікування епілепсії — вік до 2 років, багаторазові порушення загального стану незрозумілого походження;

4) політерапія.

Особливі вказівки

З особливою обережністю та під суворим медичним контролем використовують у високих дозах та в складі комбінованої терапії з іншими психотропними засобами у пацієнтів з тяжкими органічними захворюваннями, а також в осіб похилого віку.

У разі необхідності приймання під час вагітності (особливо у I триместрі) та в період лактації слід ретельно зважити очікувану користь лікування для матері та ризик для плода або дитини.

Лікування слід проводити під контролем лікаря. При тривалій терапії необхідно контролювати картину крові, функціональний стан печінки та нирок, концентрацію електролітів у плазмі крові, проводити офтальмологічне обстеження.

Під час тривалого використання можливий розвиток лікарської залежності. Протягом лікування не можна вживати

алкоголь. Протягом терапії спостерігається сповільнення психомоторних реакцій, тому слід утриматися від занять потенційно небезпечними видами діяльності, які потребують підвищеної уваги, швидкості психомоторних реакцій.

Для протиепілептичних препаратів властивий синдром відміни.

ЛІТЕРАТУРА

1. Скакун М. П., Посохова К. А. Фармакологія. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. — С. 202-203.

2. Танасова І. М. Дослідження протисудомної активності і механізму дії похідних малеїніміду та уретану: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.05 / Ін-т фармакології та токсикології. — К., 2001. — С. 45-47.

3. Дзяк Л. А., Кириченко А. Г. Современные аспекты патогенеза эпилепсии: Метод. рекомендации. — Днепропетровск: Пороги, 2000. — С. 23-26.

4. Євтушенко О. О. Фармакологічний аналіз центральних нейромедіаторних механізмів дії протисудомних препаратів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.05 / Ін-т фармакології та токсикології. — К., 2005. — С. 6.

5. Гусел В. А. Клиническая фармакология противозепилептических средств // Фармакология и токсикология. — 1990. — Т. 53, № 5. — С. 81-85.

6. Ноздрачев А. Д., Пушкарев Ю. П. Характеристика медиаторных превращений. — Л.: Наука, 1980. — С. 230.

7. The novel anticonvulsant topiramate enhances GABA-mediated chloride flux / S. Brown, H. Woolf, E. Swinyard et al. // Epilepsia. — 1993. — Vol. 34 (Suppl. 2). — P. 122-123.

8. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов / Е. И. Гусев, Ю. Б. Белоусов, А. Б. Брехт и др. — СПб.: Речь, 2000. — С. 202.

9. Максимова А., Фрешер В. Психофармакология эпилепсии. — Вена: Блеквелл Виссеншафтс, 1998. — С. 171-186.

10. Коланиця М. В. Позасинаптические рецепторы нейротрансмитерів: поширення, механізми активації та фізіологічна роль // Нейрофізіологія (Neurophysiology). — 1997. — Т. 29, № 6. — С. 448-458.



11. Мелдрум Б. Нейромедиаторы и эпилепсия // Нейротрансмиттерные системы / Под ред. Н. Легга. — М.: Медицина, 1982. — С.164-180.
12. Danysz W., Parsons C. G. Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic application // *Pharmacol. Rew.* — 1998. — Vol. 50, N 4. — P. 597-664.
13. Каменская М. А. Синаптическая передача. Медиаторы // Нейрохимия. — М.: Изд-во Ин-та биомед. химии РАМН, 1996. — С. 207-245.
14. Торопов И. С. Клиническое значение накопления аутоантител к глутаматным рецепторам головного мозга при эпилепсии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.07.05 / С.-Петербург. мед. ун-т. — СПб., 1996. — С. 22.
15. Better B., Mulle C. Review: neurotransmitter receptor. II. AMPA and kainite receptors // *Neuropharmacology.* — 1995. — Vol. 34, N 1. — P. 123-139.
16. McBain C. J., Mayer M. L. N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function // *Physiol. Rev.* — 1994. — Vol. 74. — P. 723-759.
17. Pin J. P., Duvoisin R. The metabotropic glutamate receptors: structure and function // *Neuropharmacology.* — 1995. — Vol. 34. — P. 1-26.
18. Classification of compounds for prevention of NMDA-induced seizures mortality or maximal electroshock and pentylenetetrazol seizures in mice and antagonism of MK 801 binding in vitro / G. C. Palmer, E. W. Harris, R. Ray et al. // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* — 1992. — Vol. 317, N 1. — P. 16-34.
19. Anxiolytic effect of glycine antagonists microinjected into the dorsal periaqueductal grey / M. G. Mathews, R. L. Nogueira, A. P. Carobrez et al. // *Psychopharmacology.* — 1994. — Vol. 113. — P. 565-569.
20. Coulter D., Sombati S., DeLorenzo R. Selective effects of topiramate on sustained repetitive firing and spontaneous bursting in cultured hippocampal neurons // *Epilepsia.* — 1993. — Vol. 34 (Suppl. 20). — P. 123.
21. Topiramate selectively blocks kainite currents in cultured hippocampal neurons / L. Severt, D. Coulter, S. Sombati et al. // *Epilepsia.* — 1995. — Vol. 36 (Suppl. 4). — P. S38.
22. Гусев Е. И., Бурд Г. С. Эпилепсия: ламиктал в лечении больных эпилепсией. — М.: АО «Буклет», 1994. — С. 63.
23. Kettler T., Post R., Theodore W. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders // *Neurology.* — 1999. — Vol. 53 (Suppl. 2). — P. S53-S67.
24. Эди М. Ж., Тайлер Дж. Х. Противосудорожная терапия. — М.: Медицина, 1983. — С. 379.
25. *Journal of American Medical Association.* — 2004. — Vol. 291, N 5. — P. 654.
26. Perucca E. A. Pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug // *Pharmacol. Res.* — 1997. — Vol. 35. — P. 241-256.
27. Громов С. А., Смирнов Д. П., Хорошев С. К. Совершенствование фармакотерапии эпилепсии с различной степенью резистентности к лекарственному лечению // *Неврол. журнал.* — 1998. — Т. 3, № 2. — С. 26-28.
28. Карлов В. А. Основные принципы терапии эпилептических припадков // Там же. — 1997. — № 5. — С. 5-8.
29. Дзяк Л. А., Зенков Л. Р., Курченко А. Г. Эпилепсия. — К.: Книга плюс, 2001. — С. 112-113.
30. Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). — М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2002. — С. 229.
31. Громов Л. А., Евтушенко О. А., Куць В. С. Антиконвульсантная активность противосудорожных препаратов и квантово-химическое моделирование их взаимодействия с рецептором ГАМК_A // *Укр. біохім. журнал.* — 2004. — Т. 76, № 6. — С. 117-121.
32. Зенков Л. Р. Вальпроаты в современном лечении эпилепсии // *Рус. мед. журнал.* — 2000. — № 12.
33. Morgan F. Drug treatment of epilepsy // *Brit. Med. J.* — 1999. — Vol. 318. — P. 106-109.
34. Евтушенко О. О. Нейромодуляторный профиль дії протисудомних препаратів нового покоління Ламотриджину, Топірамату, Фелбамату // *Клін. фармація.* — 2004. — Т. 8, № 2. — С. 47-50.
35. Власов П. Н. Опыт клинического применения ламотриджина, топирамата и леветирацетама у взрослых за рубежом и в России // *Фарматека.* — 2004. — № 19-20. — С. 52-55.
36. Пароксизмальные состояния в неврологии и психиатрии // *Международ. неврол. журнал.* — 2005. — № 3. — С. 90-95.
37. Володин Н. Н., Медведев М. И. Принципы лечения судорожных и эпилептических приступов в раннем возрасте // *Фарматека.* — 2004. — № 6. — С. 93-99.
38. Бадалян Л. О., Медведев М. И. Неонатальные судороги // *Журнал невропатол. и психиатр.* — 1991. — Т. 10, № 1. — С. 30-34.
39. Бурд Г. С. Международная классификация эпилепсии и основные направления ее лечения // Там же. — 1995. — Т. 95, № 3. — С. 4-13.
40. Темин П. А., Никанорова М. Ю. Эпилепсии и судорожные симптомы у детей. — М., 1999. — С. 653.
41. Сучасні принципи медикamentозного лікування епілепсії / Г. Л. Марек, Л. Е. Музичук, В. В. Ратманська та ін. // *Укр. вісн. психоневрології.* — 1996. — Вип. 5, № 4. — С. 170-172.
42. Cross J. H. et. al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy in children with newly diagnosed epilepsy // *Epilepsia.* — 2001. — Vol. 42 (2). — P. 87.
43. Зенков Л. Р. Фармакологическое лечение эпилепсии // *Рус. мед. журнал.* — 2000. — № 10. — С. 411-417.
44. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова и др. — Х.: Мегаполис, 2002. — С. 138-149.
45. Зенков Л. Р. Лекарственное взаимодействие при лечении эпилепсии (лекция) // *Неврол. журнал.* — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 4-11.
46. Астахова А. В., Ушкалова Е. А. Побочные реакции, вызываемые противосудорожными средствами у детей // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* — 1999. — № 1. — С. 51-55.
47. Brodie M. J. Drug interactions in epilepsy // *Epilepsia.* — 1992. — Vol. 33 (Suppl. 1). — P. 13-22.
48. Dreifuss F. E. Toxic Effects of Drugs Used in ICU // *Critical Care Clinics.* — 1991. — Vol. 7 (Suppl. 3). — P. 521-532.
49. Feeley M. Drug treatment of epilepsy // *Brit. Med. J.* — 1999. — Vol. 318. — P. 106-109.
50. Herzog A. G., Sehachter S. C. Valproate and polycystic ovarian syndrome: Final thoughts // *Epilepsia.* — 2001. — Vol. 42 (Suppl. 4). — P. 311-315.



51. Vainionpaa L. K., Rattya R., Knip M. Valproate induced hyperandrogenism during pubertat maturation in girls with epilepsy // *Neurology*. — 1999. — Vol. 45 (Suppl. 4). — P. 444-450.

52. Perucca E. A. Anticonvulsant drugs // *Side effects of drug annual*. — Amsterdam, 1997. — P. 58-75.

53. Richard E. Drug treatment of pediatric epilepsy // *Lecture notes: International League Against Epilepsy*. — Oxford, 1995. — P. 134-142.

54. Воронина Т. А. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. — СПб.: Мединформагентство, 1994. — С. 3-30.

55. Perucca E. A. Pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug // *Pharmacol. Res.* — 1997. — Vol. 35. — P. 241-256.

56. Марценковский И. А., Бикшаева Я. Б. Терапевтические стратегии в эпилептологии: Метод. пособие. — К.: Четверта хвиля, 2005. — С. 24-26.

УДК 618.19-006-04-073

В. М. Соколов, Л. В. Аніщенко

РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ

(огляд літератури та власних досліджень)

Одеський державний медичний університет

У структурі онкологічної патології рак молочної залози (РМЗ) є одним із найбільш поширених захворювань серед жінок і має тенденцію до неухильного росту [1–4]. Щороку приріст захворюваності в економічно розвинених країнах становить близько 3 % [5]. Наприклад, в Іспанії він дорівнює 25,7 %, у Франції — 34,3 %, посідаючи перше рангове місце. В Японії РМЗ перебуває на третьому місці після раку шлунка й колоректального раку. Кожний рік у світі виявляється близько 1 млн нових випадків РМЗ, прогнозується збільшення кількості хворілих до 2010 р. до 1,45 млн. Протягом життя 1 з 8 жінок у США й 1 з 10 в Канаді страждає на цю недугу. За частотою онкологічної захворюваності й смертності серед жінок злоякісні пухлини молочної залози посідають перше місце. За рівнем смертності від РМЗ на перших трьох місцях Данія, Ірландія й Нідерланди [6]. За статистичними даними, імовірність занедужати на РМЗ

протягом майбутнього життя для жіночої популяції в цілому становить 3,1 % і найбільш висока у віці 40–65 років. Хвора жінка, що вмерла від РМЗ, не доживає 19,8 року [7]. Проблема онкологічної захворюваності, зокрема РМЗ, є актуальною не тільки в Україні, але й у цілому світі. Проведення численних семінарів і пресконференцій ставить за мету ознайомлення медичних працівників з останніми досягненнями онкології, новітніми технологіями, результатами досліджень ефективності нових протипухлинних засобів [8]. Проблема РМЗ, найпоширенішого онкологічного захворювання в жінок, є не тільки медичною, а переважно соціально-економічною, психологічною й етичною.

Однак, незважаючи на успіхи медицини, питання об'єктивного контролю за ефективністю лікування злоякісних новоутворень молочної залози залишаються у полі зору більшості дослідників [9]. Досить суперечливі думки про інфор-

мативність не тільки ранніх, але й інтратерапевтичних діагностичних методів даної патології підвищує інтерес до даної проблеми як онкологів, так і радіологів [10].

У зв'язку з появою нових технічних діагностичних засобів дослідники почали приділяти неабияку увагу оцінці інформативності кожного з діагностичних методів, вибору оптимального способу виявлення захворювання й визначення розповсюдженості пухлинного процесу [11].

Ультразвуковий метод дослідження молочних залоз, відкритий в 70-х роках минулого сторіччя, став справжнім союзником мамографії. Простота, нешкідливість, можливість багаторазового повторення дозволяють широко використовувати його в діагностиці новоутворень молочних залоз [12–15]. Сьогодні ультразвукове дослідження є обов'язковим методом діагностики раку молочної залози. Воно входить до схеми обстеження додатково до мамографії або як

