

ЛЕЧЕНИЕ ФОКАЛЬНЫХ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ЭПИЛЕПСИЙ

ЗУЕВА Г.А.

2014

Принципы лечения РЭ

- Стартовая терапия – препарат 1 выбора:
- вальпроатами- хроно (депакин, конвулекс).
Доза 15-30 мг\кг\с за 2 приема.
- Осполот (СультIAM) 5-10 мг\кг\с

- При непереносимости вальпроатов:
- Топамакс в виде монотерапии 50-150 мг\с (3-5 мг\кг\с)
- Политерапия недопустима!
- Полная ремиссия наблюдается у 97% больных.

Топамакс

Дети с 2 лет монотерапия:

- 1 неделя 1 мг/кг/с за 2 приема
- 2 неделя 2 мг/кг/с
- Увеличение дозы каждые 7 дней на 1 мг/кг/с
- Ср. терапевтическая доза 3-5 мг/кг/с за 2 приема

Взрослые монотерапия:

- 1 неделя 25 мг/с за 2 приема
- 2 неделя 50 мг/с
- Увеличение дозы на 25 мг каждые 7 дней
- Ср. терапевтическая доза 100-300 мг/с за 2 приема

Схема снижения дозы предшествующего препарата при переходе на Топамакс

Предшествующий препарат:

- Вальпроат : снижение дозы на 25% в неделю
- Карбомазепин : 20-25% в 2 недели
- Фенитоин : 20-25% в неделю
- Фенобарбитал : 20-25% в месяц
- Бензодиазепин : 20-25% в месяц

этапы

- 1 этап: стартовая доза 25 мг/с + предшествующий АЭП
- 2 этап: увеличение дозы топамакса на 25 мг с шагом в неделю до достижения минимально эффективной дозы (100 мг/с)
- 3 этап: постепенное снижение предшествующего АЭП

Топирамат

- Побочные действия: атаксия, снижение внимания, головокружение, утомляемость, парастезии, редко-диплопия, депрессия, тошнота, нарушение речи, извращения вкуса, снижение веса, нарушение зрения, нефролитиаз.

ОСПОЛОТ (сультиам)

- (производное сульфонамидов) принадлежит ко второму поколению антиконвульсантов. Механизм действия - ингибирование карбоангидразы (изоэнзим II)
- Клинически эффективная доза составляет 5 мг/кг. Поддерживающая доза может составлять 5-10 мг/кг. Суточная доза: взрослые 400-2000мг; дети: 5-10 мг/кг. Суточная доза препарата вследствие короткого периода полураспада должна быть разделена на несколько приемов.

ОСПОЛОТ (сультиам)

- **Показания**
- Сультиам (опсолот) более эффективен при парциальных, чем при генерализованных эпилепсиях.
- В ряде исследований установлено его позитивное влияние при сложных парциальных (височных) пароксизмах.
- В исследованиях последних лет подтверждены данные результаты и показана эффективность сультиама при доброкачественных парциальных эпилепсиях.
- В настоящее время сультиам применяется, главным образом, при лечении доброкачественной парциальной эпилепсии с центрo-темпоральными спайками (роландической эпилепсии), при синдроме Ландау-Клеффнера, ESES (электрический эпилептический статус в фазу медленного сна), псевдосиндроме Леннокса-Гасто.
- Сультиам показан также при симптоматических парциальных эпилепсиях.

Побочные действия

- Сультиам (опсолот) относительно безопасный препарат.
- Типичными побочными реакциями являются гипервентиляция, парестезии и желудочно-кишечные симптомы.
- Данные признаки наблюдаются при применении высоких доз препарата и легко обратимы при ее уменьшении на 50%.
- Кроме того, может быть пониженный аппетит, потеря веса, усталость, головные боли, головокружение, двоение в глазах.
- У отдельных больных отмечены нарушения поведения.

Препарат второго выбора:

- Карбамазепин (финлепсин-ретард).
Средняя дозировка составляет 10 - 20 мг/кг в сутки в 2- 3 приема.
- Ламиктал 50-200 мг\с
- Клобазам (фризиум) 10-20 мг\с
(0,5 мг\кг\с)

Терапия АЭП при симптоматических фокальных формах эпилепсии

- Стартовая терапия при отсутствии феномена вторичной билатеральной синхронизации – КАЗЗ (Финлепсин-ретард, Тегретол) 15-35 мг\кг\с за 2 приема
- Стартовая терапия при феномене ВБС, миоклонических, малых моторных приступах VAN (Депакин-ретард, Конвулекс сироп, капли, пролангированный от 30 до 70 мг\кг\с за 2-3 приема)

Терапия АЭП при симптоматических фокальных формах эпилепсии

- Топирамат (Топамакс) – дети 5-10 мг\кг\с за 2 приема. Начальная доза 12,5-25 мг\с с постепенным увеличением дозы 1 раз в неделю; взрослые 200 -500 мг/с
- Окскарбазепин (Трилептал) 20-40 мг\кг\с за 2-3 приема. Побочное действие: утомляемость, головокружение, тошнота, рвота, атаксия, тремор, диплопия, гиперкинезы
- При резистентных формах: Клобазам (Фризиум) 0,3-1,0 мг\кг\с за 1-2 приема. Побочное действие: сонливость, дискоординация, мышечная гипотония, слюнная и бронхиальная гиперсоливатация

Трилептал (Окскарбазепин)

- **Показания к применению:**
- Простые и сложные фокальные эпилептические приступы с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей в возрасте от 1 месяца и старше.
- Генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы у взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше. Окскарбазепин является препаратом первой линии для проведения монотерапии или в составе комбинированной терапии.
- Суспензия для приема внутрь: 1 мл суспензии содержит окскарбазепин 60 мг
- таблетки, покрытые оболочкой, содержат окскарбазепин 150 мг, 300 мг или 600 мг – 50 штук в упаковке

Трилептал (Окскарбазепин)

- **Способ применения и дозы:**
- Взрослым назначают в дозе 600-2400 мг в сутки.
- Детям в возрасте 1 месяц и старше назначают в дозе 8-60 мг/кг массы тела в сутки.
- Кратность приема – 2 раза в сутки.
- Пациентам с нарушениями функции почек требуется коррекция режима дозирования.
- Начальная доза детям 8-10 мг/кг/с за 2 приема
- Каждую неделю увеличивать на 5-10 мг/кг/с
- Диапазон эффективных терапевтических доз 30-60 мг/кг/с
- У детей до 4 лет доза не более 600 мг/с!!!

Трилептал (Окскарбазепин)

- Схема переключения Карбамазепина на Трилептал:
- каждый 3-ий день доза Карбамазепина уменьшается на 200 мг/с,
- Доза Трилептала 300 мг/с добавляется
- Пересчет доз:
- $CBZ \times 1,5 = OXE$
- Или $200 \text{ мг/с } CBZ = 300 \text{ мг/с } OXE$

Клобазам (фризиум)

- Таблетки 0.005, 0.01 и 0.02 г по 50 шт. в упаковке.
- **Фармакологическое действие.** Транквилизатор из группы производных бензодиазепина. Вызывает уменьшение напряженности, раздражения, возбуждения, агрессивности, способствует нормализации сна.
- **Показания к применению фризиума:**
 - Неврозы, психопатии, сопровождающиеся тревогой, возбуждением, напряженностью, повышенной раздражительностью, бессонницей', органические неврозы,
 - мигрень,
 - климактерические расстройства,
 - эпилепсия (как дополнительное средство в комбинации с противосудорожными препаратами) .

Клобазам (фризиум)

- **Режим дозирования.** Начальная суточная доза составляет 20 мг. При хорошей переносимости дозу препарата увеличивают до 30 мг/сут.
- В условиях стационара возможно дальнейшее увеличение дозы до 100 мг/сут.
- Дозу до 30 мг можно применять однократно вечером.
- Дозу более 30 мг следует разделить на несколько приемов, причем большую часть дозы нужно принимать вечером. Оптимальный эффект достигается через 2-4 нед. курсовой терапии. Длительных периодов непрерывного лечения (более 4 нед.) следует избегать.
- Детям до 3 лет назначают половину суточной дозы, рекомендованной для взрослых.
- Пожилым больным рекомендуются начальные дозы 10-15 мг.
- Для лечения эпилепсии применяют в начальной дозе 5-15 мг/сут, затем постепенно увеличивают дозу до 80 мг/сут, после чего переходят на поддерживающую дозу 20 мг/сут, которую применяют курсами.

Клобазам (фризиум)

- **Побочное действие.**
- Чувство усталости, нарушение концентрации внимания, замедление психических и двигательных реакций, сонливость. Возможны развитие привыкания и лекарственной зависимости, сухость во рту, запор, анорексия, тошнота, легкий тремор, атаксия, спутанность сознания, головокружение, головная боль, бронхоспазм, нарушение функции дыхания у больных с поражением центральной нервной системы, аллергические реакции.
- При применении высоких доз возможны нарушения артикуляции речи, диплопия, нистагм, увеличение массы тела, снижение либидо, нарушения менструального цикла.
- При лечении эпилепсии - беспокойство, мышечная слабость.

Клобазам (фризиум)

- **Побочное действие.**
- Чувство усталости, нарушение концентрации внимания, замедление психических и двигательных реакций, сонливость. Возможны развитие привыкания и лекарственной зависимости, сухость во рту, запор, анорексия, тошнота, легкий тремор, атаксия, спутанность сознания, головокружение, головная боль, бронхоспазм, нарушение функции дыхания у больных с поражением центральной нервной системы, аллергические реакции.
- При применении высоких доз возможны нарушения артикуляции речи, диплопия, нистагм, увеличение массы тела, снижение либидо, нарушения менструального цикла.
- При лечении эпилепсии - беспокойство, мышечная слабость.

Терапия АЭП при симптоматических фокальных формах эпилепсии

- Комбинированная АЭТ:
- VAN + LAM (100-200 мг\с + 3-7 мг\кг\с)
- KAMZ+LAM (100-400 мг\с+ 3-7 мг\кг\с)
- TOP+VAN (100-400 мг\с+ 3-7 мг\кг\с)
- Кеппра+VAN (10-40 мг\кг\с + 100-200 мг\с)

Вимпат (Лакосамид)

Показания:

- В составе комплексной терапии фокальных судорожных припадков, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией,
- у пациентов с эпилепсией в возрасте от 16 лет и старше.

Фармакодинамика:

- Лакосамид селективно усиливает медленную инактивацию вольтаж-зависимых натриевых каналов, что приводит к стабилизации гипервозбудимых оболочек нейронов.
- Кроме того, лакосамид связывается с фосфопротеином CRMP-2, который экспрессируется преимущественно в нервной системе и участвует в регуляции дифференцировки нейронов и роста аксонов.
- Показано, что лакосамид задерживает развитие повышенной судорожной готовности.

Вимпат (лакосамид)

- Табл. 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200мг
- Раствор для в\в введения 1 мл/10 мг, флакон 20 мл
- Рекомендуемая стартовая доза составляет 50 мг 2 раза в день.
- Через 1 нед увеличивают до 100 мг 2 раза в день.
- С учетом эффективности и переносимости поддерживающую дозу можно увеличивать каждую неделю на 50 мг 2 раза в день до максимальной суточной дозы — 400 мг (200 мг 2 раза в день).
- Отменять Вимпат рекомендуется постепенно (снижая дозу на 200 мг в неделю).

Вимпат, побочные действия

- Применение лакосамида сопровождается дозозависимым удлинением интервала PR, вследствие чего возможно развитие таких клинических состояний, как AV блокада, обмороки и брадикардия.
- Со стороны ЦНС и психики: очень часто — головокружение, головная боль; часто — депрессия, раздражительность, нарушение равновесия, нарушение координации движений, нарушение памяти, нарушение внимания, когнитивные нарушения, гипестезия, сонливость, спутанность сознания, тремор, нистагм, дизартрия.
- Со стороны органов зрения: очень часто — диплопия; часто — нечеткость зрения.
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: часто — вертиго, шум в ушах.
Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота; часто — рвота, запор, метеоризм, диспепсия, сухость во рту.
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто — зуд.
Со стороны костно-мышечной системы: часто — мышечные спазмы.

Хирургическое лечение

- Резистентные формы фокальных эпилепсий (височно-долевые, лобно-долевые), срок- не более 2 лет безуспешной АЭТ

Лечение идеопатических генерализованных эпилепсий

- Абсансная эпилепсия

1 ВИЗИТ – VAN (депакин, конвулекс) хроно

15 мг\кг\с

2 ВИЗИТ - 20-30 мг\кг\с

3 ВИЗИТ – 40 мг\кг\с

(15% резистентные к АЭТ)

Побочные эффекты вальпроатов

(проф. Власов П.Н., 2007г.)

- Желудочно-кишечные проявления (частота 15,7%)
 - тошнота, рвота (обычно проходящие на этапе назначения лечения);
 - диспептические расстройства, диарея (не требуют отмены препарата);
 - боли в животе, запоры (м.б. минимизированы кишечнорастворимыми таблетками, или приемом АЭП во время еды)

- Выпадение волос в 6% (вальпроаты не отменялись);
- Повышение массы тела через 6 и более месяцев в 17,2% (в 1,5% замена на др. АЭП) (причина – повышенный аппетит, гиперинсулинизм);
- Легкая тромбоцитопения в 3,1% при комбинированной терапии АЭП (VAN+KAMZ)
- Мальформации (порок сердца) – дискутабельно
- Поликистоз яичников – причины гинекологические, эндокринологические, метаболические, патология ЦНС (гипоталамо-гипофизарная)
- при дозе 30 мг\кг\с м.появиться тремор
- Панкреотит (0,7%) - при митохондриальной патологии

Комбинация VAN+LAM

- Препарат второго выбора – LAM (ламитридин; ламиктал; ламитор)
- Дети до 12 лет: первые 2 недели - 0,2 мг\кг\с (в один прием)

Вторые 2 недели - 0,5 мг\кг\с (в один прием)

Поддерживающая – 1-5 мг\кг\с (в 1-2 приема)

- Дети старше 12 лет и взрослые:
- Первые 2 недели – 0,125-0,25 мг\кг\с (в один прием)
- Вторые две недели – 0,25-05 мг\кг\с (в один прием)
- Поддерживающая: 1-4 мг\кг\с (в два приема)

Побочное действие

ламотриджина (к.м.н. Ермаков А.Ю. 2007)

- **аллергическая реакция в виде кожной сыпи (5,7%), чаще при наличии сыпи на др. АЭП в анамнезе, возраст младше 13 лет, совместное применение с вальпроатами, чаще появляется через 2 недели после начала лечения, необходимо медленное титрование дозы;**
- **со стороны ЦНС: головная боль, раздражительность, сонливость, бессонница, головокружение, тремор, иногда – атаксия;**
- **Со стороны органов чувств: диплопия, смазанность зрения;**
- **!!! Идиосинкразия (м. начаться с охриплости голоса, першения и боли в горле, кашель, насморк, слезотечение, затем «слазит» кожа – синдром Стивена-Джонса) – необходима кортикотропная терапия, плазмоферез, дезинтоксикационная терапия**
- **Синдром гиперчувствительности к АЭП – чаще к ароматическим АЭП, частота 1:3000 человек, дебют на 2-8 недели после начала терапии, осн. симптомы: кожная сыпь, лихорадка, лимфоаденопатия, агранулоцитоз; поражение др. органов: гепатит, нефрит, миозит.**

Лечение ЮМЭ ?

- Надо лечить если:
- Наличие припадков семейная отягощенность тип. паттерн на ЭЭГ
- Если ГТКП (хотя бы 1) + ЭЭГ
- Если 2 ГКТП + нормальная ЭЭГ, надо провести ЭЭГ сна с депривацией

Базовый препарат – VAN (20-40 мг\кг\с)

- **Препарат второго выбора:**
- **Клонозепам** (0,15 мг\кг\с за 1-2 приема) –хорошо сначала, но через 2-3 мес. эффект уменьшается в 2 раза, возобновление припадков, синдром отмены
- **Кеппра** при наличии миоклонии+ГКТП, абсансы хуже (доза 20-60 мг\кг\с за 2 приема, титровать 20 мг\кг\с с увеличением через 14 дней или стартовая доза 100 мг\с с увеличением на10 мг\кг\с каждые 7 дней, обычно достаточно 2000 мг\с)
- Побочное действие; диссомния, гиперактивность, головная боль, сонливость, острый психоз. Обычно хорошо переносится, хорошо сочетается с ВА и ТАП

Действующее вещество:

Леветирацетам*

(Levetiracetam*)

- Таблетки 250 мг, 500мг, 100мг (с 4 лет)
- Р-р для приема внутрь в 1 мл /100мг (с 1 мес)
- Переход от перорального к внутривенному применению и обратно может быть осуществлен с сохранением дозы и кратности введения.
- Один флакон концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 500 мг леветирацетама (100 мг/мл).
В/в капельно, в виде инфузии, в течение 15 мин.
- Суточную дозу делят на два введения в одинаковой дозе.
- Перед применением концентрат необходимо разбавить растворителем объемом не менее 100 мл.

Левитирацетам

- Монотерапия
- Взрослым и подросткам старше 16 лет лечение следует начинать с суточной дозы 500 мг, разделенной на 2 введения (по 250 мг 2 раза в сутки). Через 2 нед доза может быть увеличена до начальной терапевтической — 1000 мг (по 500 мг 2 раза в сутки). Максимальная суточная доза составляет 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки).

В составе комплексной терапии

Детям от 4 до 11 лет и подросткам 12–17 лет с массой тела до 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 20 мг/кг, разделенной на 2 введения (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки).

Изменение дозы на 10 мг/кг может осуществляться каждые 2 нед до достижения рекомендуемой суточной дозы — 60 мг/кг (по 30 мг/кг 2 раза в сутки). При непереносимости рекомендуемой суточной дозы возможно ее снижение.

- Взрослым и подросткам с массой тела более 50 кг лечение следует начинать с суточной дозы 1000 мг, разделенной на 2 введения (по 500 мг 2 раза в сутки).
- В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена до максимальной — 3000 мг (по 1500 мг 2 раза в сутки).
- Изменение дозы на 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2–4 нед.

Рекомендуемые детям и подросткам дозы:

Масса тела, кг	Начальная доза — 10 мг/кг, 2 раза в день	Максимальная доза — 30 мг/кг, 2 раза в день
15	150 мг 2 раза в день	450 мг 2 раза в день
20	200 мг 2 раза в день	600 мг 2 раза в день
25	250 мг 2 раза в день	750 мг 2 раза в день
от 50	500 мг 2 раза в день	1500 мг 2 раза в день

- **ВАП+ЛАМ** – позволяет достичь ремиссии +15%, но нельзя девушкам, планирующим беременность, лучше монотерапия ЛАМ, ТОР.
- **ТОР (топамакс)**
- Детям старше 2 лет – 3-6 мг\кг\с
- детям старше 12 лет – 200-400 мг\с за 2 приема
- Побочные действия: атаксия, снижение внимания, головокружение, утомляемость, парастезии, редко-диплопия, депрессия, тошнота, нарушение речи, извращения вкуса, снижение веса, нарушение зрения, нефролитиаз.

Топирамат

- **Монотерапия. Дети.**
- Детям в возрасте старше 2 лет в первую неделю лечения: топирамат в дозе 0,5–1 мг/кг перед сном.
- Затем дозу повышают с интервалом в 1–2 нед на 0,5–1 мг/кг/сут (суточную дозу делят на 2 приема).
- Рекомендуемый диапазон доз составляет 100–400 мг/сут.
- Детям с недавно диагностированными парциальными припадками можно назначать до 500 мг/сут.

Топирамат

- **Комбинированная противосудорожная терапия у детей старше 2 лет.**
- Рекомендуемая суммарная суточная доза препарата Топамакс® в качестве средства дополнительной терапии составляет от 5 до 9 мг/кг и принимается в 2 приема.
- Подбор дозы необходимо начать с 25 мг (или менее, основываясь на начальной дозе от 1 до 3 мг/кг в день), назначая ее на ночь в течение 1 нед.
- В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 1–3 мг/кг и принимать ее в 2 приема.
- При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Подбор дозы начинают препаратом Топамакс® капсулы в дозировке 15 или 25 мг.
- Суточная доза до 30 мг/кг обычно хорошо переносится.

Топирамат

- **Монотерапия. Взрослые.**
- В начале лечения пациент должен принимать по 25 мг препарата Топамакс[®] перед сном в течение 1 нед.
- Затем дозу повышают с интервалом в 1–2 нед на 25 или 50 мг (суточную дозу делят на 2 приема).
- Если пациент не переносит такой режим повышения дозы, то можно увеличить интервалы между повышениями дозы либо повышать дозу более плавно. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом.
- Начальная доза при монотерапии топираматом у взрослых составляет 100 мг/сут, а максимальная суточная доза не должна превышать 500 мг.
- Некоторые пациенты с рефрактерными формами эпилепсии переносят монотерапию топираматом в дозах до 1000 мг/сут. Рекомендации по дозированию относятся ко всем взрослым, включая пожилых пациентов, не страдающих заболеванием почек.

Топирамат

- **Применение в комбинации с другими противосудорожными препаратами у взрослых пациентов.**
- Минимальная эффективная доза составляет 200 мг/сут.
- Обычно суммарная суточная доза составляет от 200 до 400 мг и принимается в 2 приема.
- Некоторым больным может понадобиться увеличение суточной дозы до максимальной — 1600 мг препарата Топамакс® в сутки. Рекомендуется начать лечение с низкой дозы с последующим постепенным подбором эффективной дозы.
- Подбор дозы начинают с препарата Топамакс® капсулы в дозировке 25–50 мг, назначая препарат на ночь в течение 1 нед. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 25–50 мг и принимать ее в 2 приема.
- При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. У некоторых больных эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз в сутки.