

Современные принципы лечения эпилепсии

Доцент кафедры неврологии и
нейрохирургии СамГМУ, к.м.н.
Якунина А.В.

- Пациентка 14 лет обратилась по поводу ГСП, развившегося утром вскоре после пробуждения. Перед приступом в течение минуты возникали симметричные «вздрагивания» в руках
- Подобные «вздрагивания» отмечала в течение последнего года после ранних пробуждений
- МРТ гол мозга – норма
- ЭЭГ: «пик-волна» при фотостимуляции
- Диагноз?
- Лечение?

- Рекомендации международной противоэпилептической лиги (ILAE)
- Рекомендации экспертов-эпилептологов (зарубежных и российских)
- Стандарт специализированной медицинской помощи при эпилепсии (приказ №1541 от 24.12.2012, зарегистрирован в Минюсте России 5.03.2013)
- Опыт работы Самарского областного противоэпилептического центра

Когда начинать лечение?

- После постановки диагноза эпилепсии (или специфического эпилептического синдрома, например **когнитивная эпилептическая дезинтеграция**), то есть после подтверждения текущего эпилептического процесса
- Профилактическое назначение АЭП неэффективно!

С чего начинать лечение?

- Назначение антиэпилептических препаратов!
- Выбор АЭП проводится с учетом формы эпилепсии и вида приступов
(генерализованные или парциальные)

Группы АЭП

- **Вальпроевая кислота** (депакин, конвулекс, вальпарин, энкорат)
- **Карбамазепин** (тегретол, финлепсин, карбамазепин, карбалепсин)
- **Оскарбазепин** (трилептал)
- **Ламотриджин** (ламиктал, ламолеп, конвульсан, сейзар, ламитор, ламотриджин)
- **Топирамат** (топамакс, топсавер, топалепсин, топирамат)
- **Этосуксимид** (суксилеп)

Группы АЭП

- **Леветирацетам** (кеппра, эпитерра, леветинол, леветирацетам)
- **Прегабалин** (лирика, альгерика)
- **Лакосамид** (вимпат)

- **Фенобарбитал, бензонал**
- **Бензодиазепины** (дiazepam, клоназепам)

Группы АЭП

- Перампанел (файкомпа)
- Зонисомид (зонегран)
- Эсликарбазепина ацетат (эксалиеф)

Какие АЭП входят в «Стандарт..»?

- Все перечисленные АЭП кроме перампанела

Средние суточные дозы АЭП

(Стандарт оказания специализированной помощи при эпилепсии)

- Вальпроевая кислота – 1500-2000 мг
- Карбамазепин – 800-900 мг
- Окскарбазепин – 1200-1800 мг
- Топирамат – 300-400мг
- Ламотриджин – 100 мг
- Леветирацетам – 1500-2000 мг
- Прегабалин – 600 мг
- Лакосамид – 400 мг

Универсальные АЭП

- Вальпроевая кислота
- Ламотриджин
- Топирамат
- Леветирацетам
- Барбитураты
- бензодиазепины

АЭП «узкого» спектра действия

- Карбамазепин
- Окскарбазепин
- Прегабалин
- Лакосамид
- Зонисамид
- Эсликарбазепина ацетат
- Перампанел

(парциальная эпилепсия)

- Этосуксимид (абсансы)

Лечение парциальной эпилепсии

- Препараты первого выбора – карбамазепин (А), зонисамид (А), вальпроевая кислота (В), Окскарбазепин (С) – взрослые
окскарбазепин (А), карбамазепин (С), вальпроевая кислота (С) – дети
- Препараты второго выбора – топирамат (С), ламотриджин (С/Д)
леветирацетам, прегабалин, лакосамид, зонисамид, эсликарбазепин

Лечение генерализованной эпилепсии

- Препараты первого выбора –
Вальпроевая кислота
- Препараты второго выбора – ламотриджин,
топирамат, леветирацетам

Этосуксимид (абсансы)

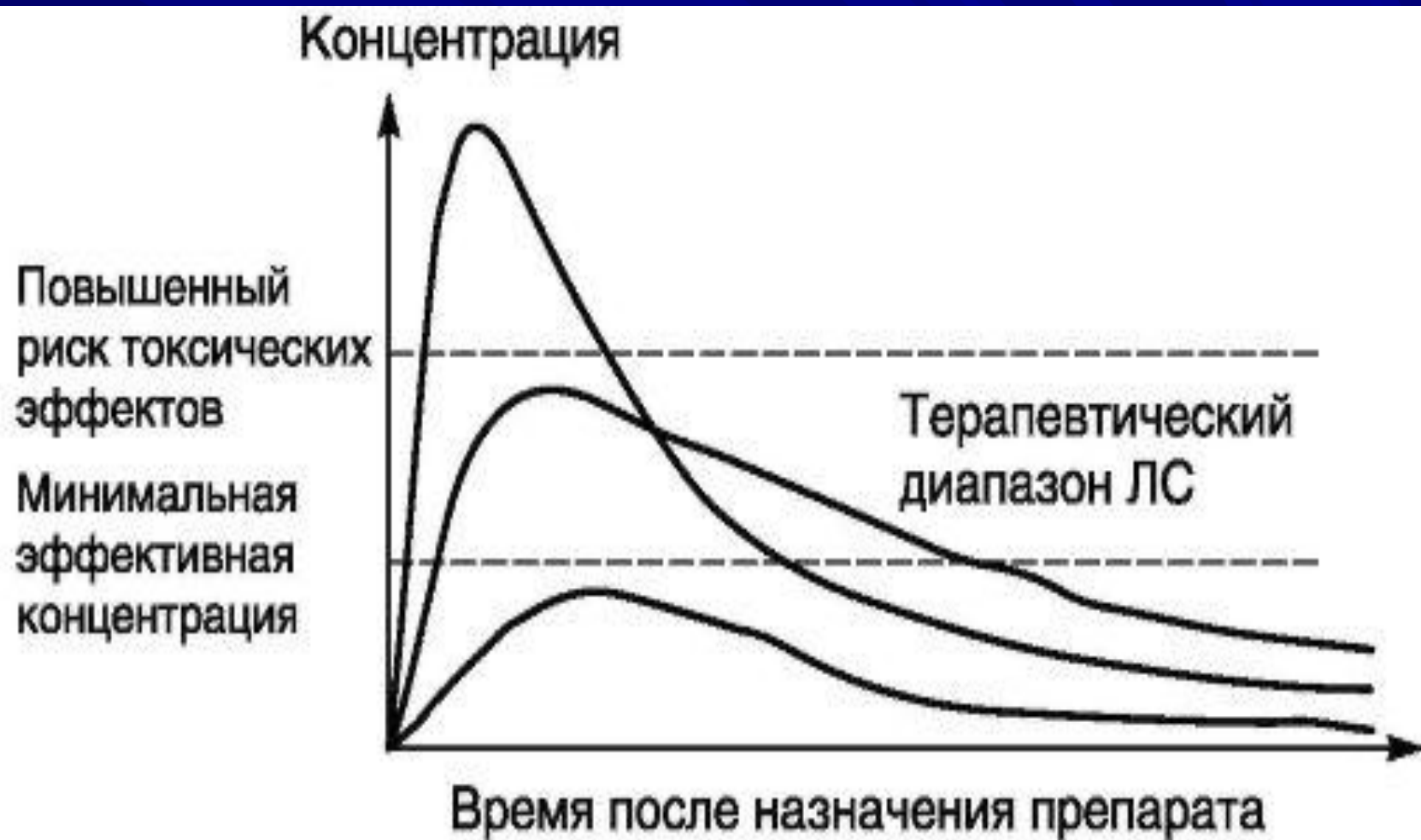
Карбамазепин, окскарбазепин (первично-
генерализованные тонико-клонические
приступы)

Лечение недифференцированной эпилепсии/приступов

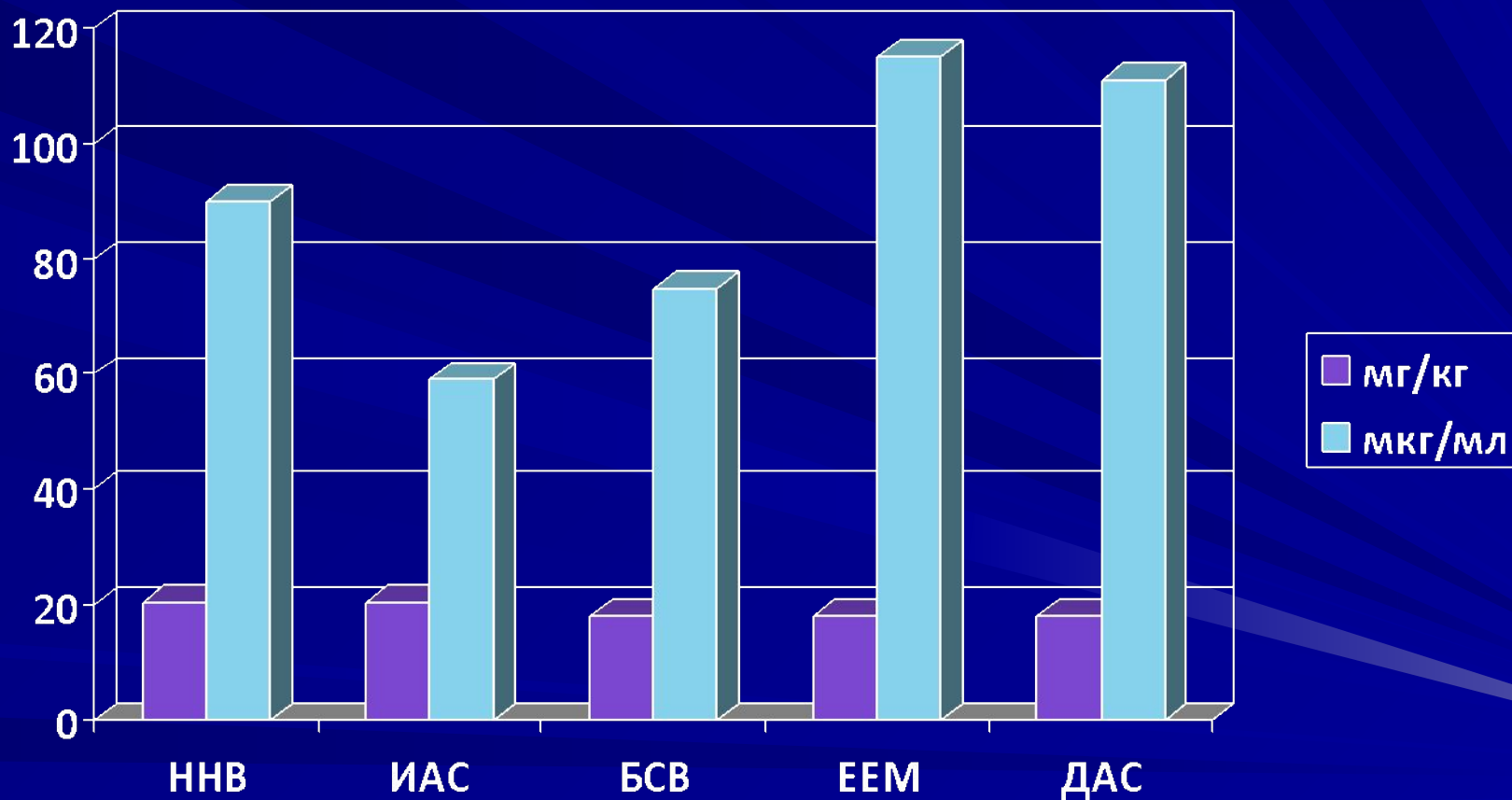
- Препараты выбора –
«универсальные» АЭП
Вальпроевая кислота
Ламотриджин
Топирамат
Леветирацетам

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

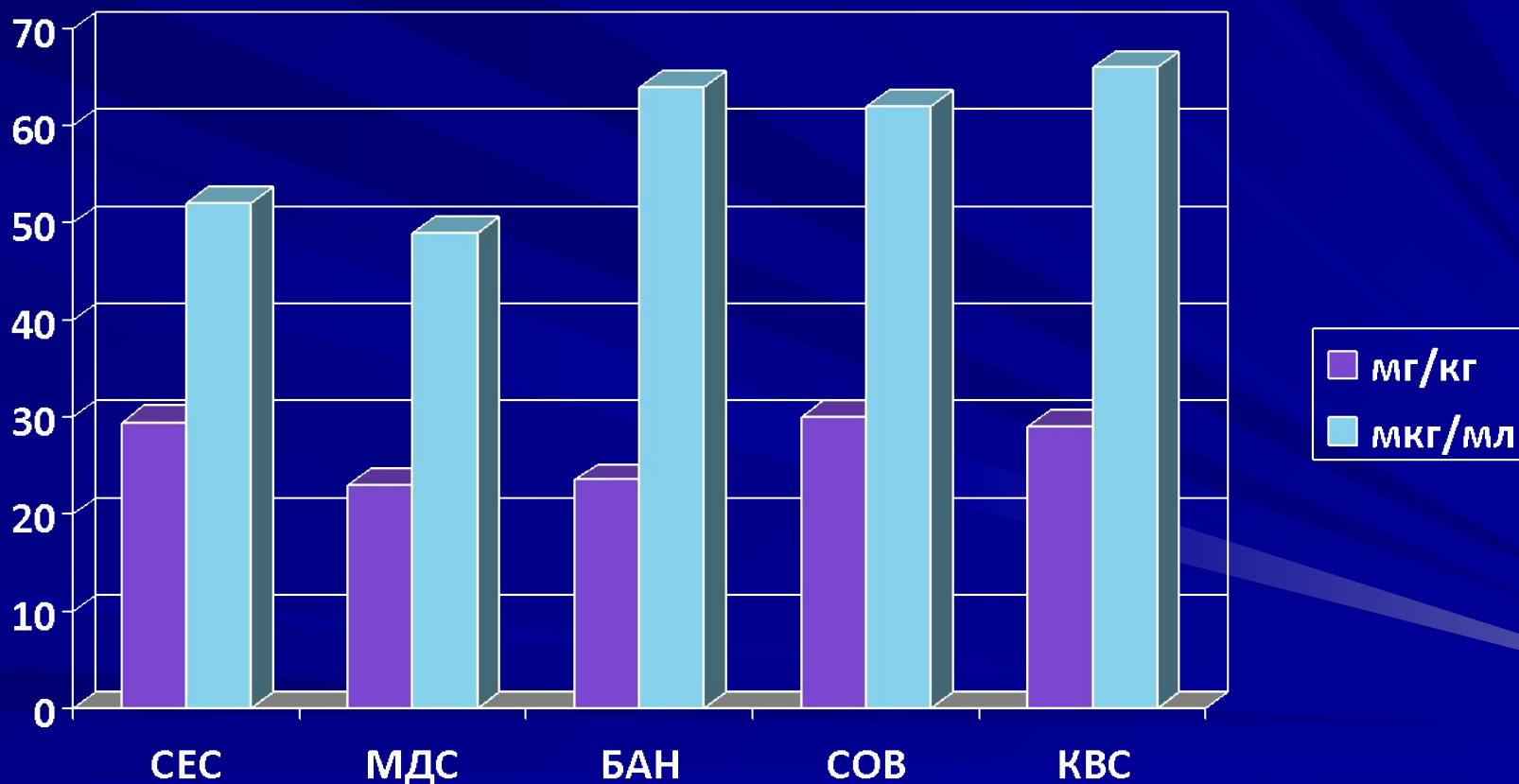
- Монотерапия препаратом первой очереди выбора
- Начало лечения с малой дозы ($1/8$ – $1/4$ от предполагаемой суточной)
- Постепенное наращивание дозы до прекращения приступов или появления признаков передозировки
- Определение концентрации АЭП для оптимизации лечения



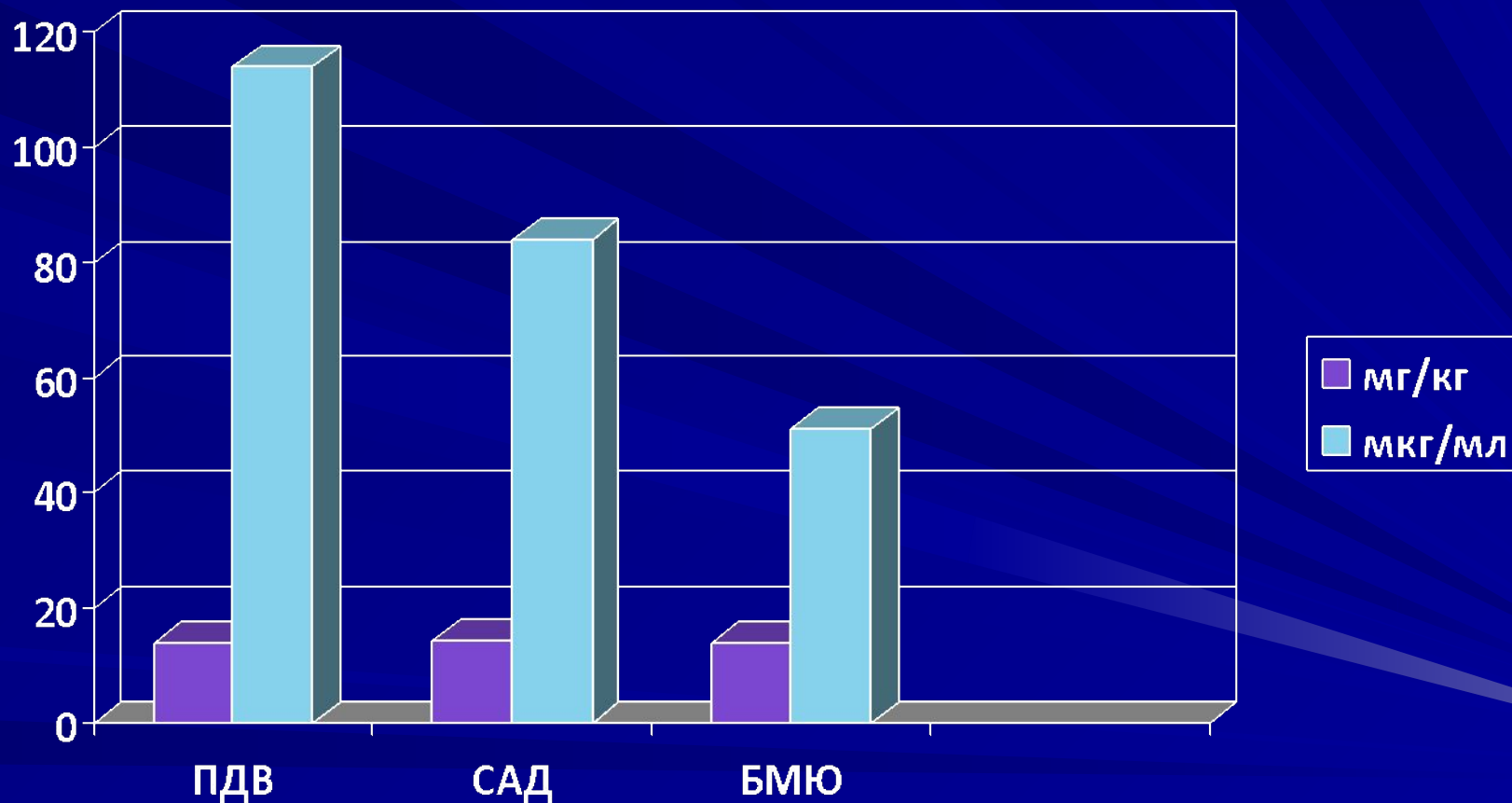
Группа 1 (принимавшие среднетерапевтические дозировки – 5 человек)



Группа 2 (принимавшие дозировки ВК, превышающие средние— 5 человек)



Группа 3 (принимавшие дозировки ВК, ниже средних— 19 человек)



Кеппра (леветирацетам)

Дети от 4 лет и подростки до 16 лет

- Лечение следует начинать с суточной дозы **20 мг/кг**, разделенной на 2 введения (по 10 мг/кг 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.

Референсный коридор концентрации леветирацетама в плазме **10-37 мкг/мл**

- Пациентка Г., 28 лет, вес 51 кг,
кепра 500 мгХ 2 раза в день
C_{min} – 6 мкг/мл
19.6 мг/кг
- Пациентка Д., 18 лет, вес 38 кг,
кепра 250мг утром и 500 мг вечером
C_{min} – 3 мкг/мл
19.7 мг/кг
- Пациент И., 34 года, вес 84 кг,
кепра 1000 мгХ 2 раза в день
C_{min} – 6 мкг/мл
23.8 мг/кг

Референсный коридор концентрации леветирацетама в плазме **10-37 мкг/мл**

Пациентка Б., 27 лет, вес 65 кг

- Кеппра 1000 мг/сут (**15.3 мг/кг**)

C_{min} – 5 мкг/мл

- Кеппра 1500 мг/сут (**23 мг/кг**)

C_{min} – 11 мкг/мл

- Кеппра 2000 мг/сут (**30.7 мг/кг**)

C_{min} – 21 мкг/мл

Референсный коридор концентрации леветирацетама в плазме **10-37 мкг/мл**

- Пациент А., 28 лет, 80 кг
Кеппра 2750 мг/сут (**34.4 мг/кг**)
C_{min} – 21 мкг/мл
- Пациентка М., 17 лет, 72 кг
Кеппра 2500 мг/сут (**34.7 мг/кг**)
C_{max} – 59 мкг/мл

Фармакокинетика формы с немедленным высвобождением, трехкратный прием



Особенности назначения леветирацетама

- Терапевтические дозировки для взрослых – 1500-3000 мг/сутки (30-35 мг/кг/сутки)
- Оправдан 3-х кратный прием суточной дозы

Лаборатория «Инвитро»

- Вальпроевая кислота (830 руб)
- Карбамазепин (2300 руб)
- Леветирацетам (3100 руб)
- Ламотриджин (3100 руб)
- Фенобарбитал
- Фенитоин

Определение концентрации АЭП

- Вальпроевая кислота («Инвитро», «Ситилаб», поликлиника СОКБ им. М.И. Калинина)
- Карбамазепин («Инвитро», «Ситилаб»)
- Ламотриджин («Инвитро», «Ситилаб»)
- Леветирацетам («Инвитро»)

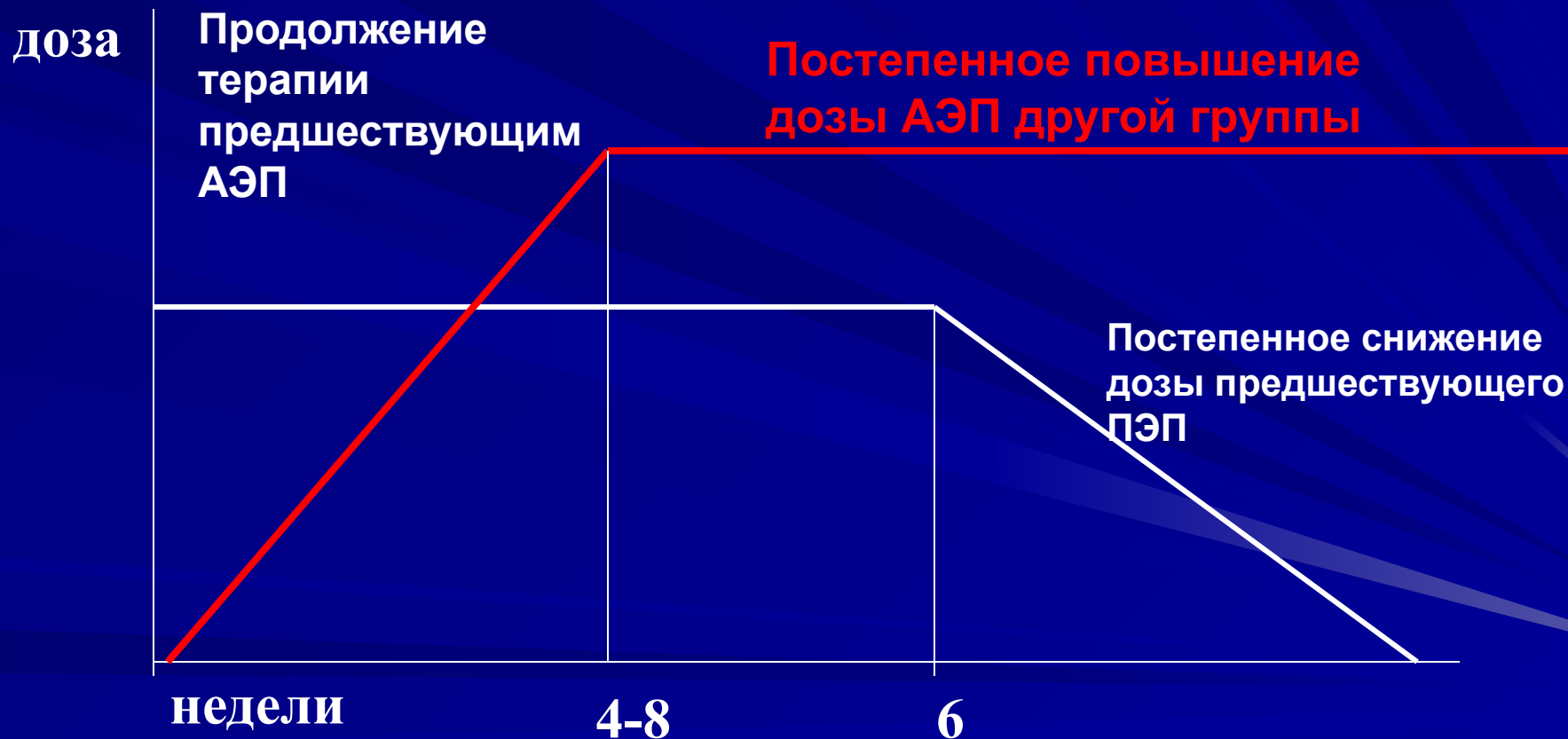
Усредненный показатель частоты предоставления – 1 («Стандарт...»)

Необходимо проводить в случае клинической и/или ЭЭГ неэффективности лечения!

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

- Избегать частой смены препаратов
- При неудаче в двух попытках монотерапии – возможна политерапия

Перевод с предшествующей терапии на препарат другой группы



Принципы фармакотерапии

- Соблюдать сроки по длительности лечения в соответствии с формой эпилепсии (не менее 3-х лет ремиссии)
- Учитывать социальные факторы и сопутствующую патологию

Побочные действия АЭП

- Реакции гиперчувствительности (агранулоцитоз, с-м Стивена-Джонсона, апластическая анемия, токсический гепатит и панкреатит, сывороточная болезнь, аллергическая сыпь)
- Дозозависимые побочные эффекты
- Хронические побочные эффекты

Пути преодоления дозозависимых побочных эффектов

- Начало приема АЭП с минимальных доз
- Медленное наращивание целевой дозировки
- Прием пролонгированных форм АЭП
- Дробный прием АЭП в течение суток, прием большей дозы перед сном

Международное непатентованное название



ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ДЖЕНЕРИКАМ В ЕВРОПЕ И США

- **Фармацевтическая эквивалентность**
Лекарственные препараты содержат одни и те же активные субстанции в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме, отвечают требованиям одних и тех же или сходных стандартов
- **Фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность)**
Лекарственные препараты фармацевтически эквивалентны и их биодоступность (скорость и степень всасывания) после введения в одинаковой молярной дозе сходна в такой степени, что их эффективность и безопасность в основном одинаковы
- **Терапевтическая эквивалентность**
Лекарственные препараты содержат ту же активную субстанцию или лекарственное вещество и, по результатам клинических исследований, обладают такой же эффективностью и безопасностью

(EMA, The rules governing medicinal products in the European Union Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, v. 3C, 1998, pp. 231-244).

КАК ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ

- проводится на небольших гомогенных группах здоровых некурящих испытуемых, мужского пола в возрасте 18 - 55 лет, не получающих каких-либо медикаментозных средств, обладающих нормальным ростом и весом, придерживающихся стабильной диеты
- дженерик и оригинальный препарат назначается в течение одного дня в одной и той же суточной дозе
- если концентрация дженерика укладывается в пределы от -20%, до +25% брендового препарата, то считается, что биоэквивалентность подтверждена

Диапазон биоэквивалентности



Приемлемый диапазон биоэквивалентности

Недопустима замена АЭП на синонимический:

- В случае достижения адекватного контроля эпилептических приступов на конкретном АЭП
- В случае плохой переносимости других АЭП из этой фармакологической группы

Группы АЭП

- Вальпроевая кислота (депакин, конвулекс, вальпарин, энкорат)
- Карбамазепин (тегретол, финлепсин, карбамазепин, карбалепсин)
- Окскарбазепин (трилептал)
- Ламотриджин (ламиктал, ламолеп, конвульсан, сейзар, ламитор, ламотриджин)
- Топирамат (топамакс, топсавер, топалепсин, топирамат)
- Этосуксимид (суксилеп)

Группы АЭП

- Леветирацетам (кепра, эпитерра, леветинол, леветирацетам)
- Прегабалин (лирика, альгерика)
- Лакосамид (вимпат)
- Перампанел (файкомпа)
- Зонисамид (зонегран)
- Эсликарбазепин (эксалиеф)

Фенобарбитал, бензонал

- Бензодиазепины (дiazepam, клоназепам)

Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства

Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства.

ВРАЧ или другое лицо, сообщающее о НР ФИО: _____ Должность и место работы: _____ Адрес учреждения: _____ Телефон: _____ Дата получения информации: _____		ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ Инициалы: _____ № амбулаторной карты или истории болезни: _____ Пол: ☐ М ☐ Ж Возраст: _____ Вес (кг): _____ Беременность ☐ Срок беременности _____ недель Нарушение функции печени ☐ да ☐ нет ☐ не известно Нарушение функции почек ☐ да ☐ нет ☐ не известно Аллергия (указать на что): _____	
Лечение: ☐ амбулаторное ☐ стационарное ☐ самопечение Сообщение: ☐ первичное ☐ повторное (дата первичного _____)			
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) №1, предположительно вызвавшее НР			
Международное непатентованное название (МНН)		Торговое название	
Производитель	Страна	Номер серии	
Показание к назначению	Путь введения	Разовая/Суточная доза	Дата начала терапии
			Дата окончания терапии
			Доза, вызвавшая НР
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) №2, предположительно вызвавшее НР			
Международное непатентованное название (МНН)		Торговое название	
Производитель	Страна	Номер серии	
Показание к назначению	Путь введения	Разовая/Суточная доза	Дата начала терапии
			Дата окончания терапии
			Доза, вызвавшая НР
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) №3, предположительно вызвавшее НР			
Международное непатентованное название (МНН)		Торговое название	
Производитель	Страна	Номер серии	
Показание к назначению	Путь введения	Разовая/Суточная доза	Дата начала терапии
			Дата окончания терапии
			Доза, вызвавшая НР
ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному решению) Укажите «НЕТ», если других лекарств пациент не принимал			
МНН	ТН	Путь введения	Дата начала терапии
			Дата окончания терапии
			Показание

Описание НР:	Дата начала НР: _____ Дата разрешения: _____
Сопровождалось ли отмена ЛС исчезновением НР? ☐ да ☐ нет ☐ ЛС не отменялось ☐ неприменимо	
Отмечено ли повторение НР после повторного назначения ЛС? ☐ да ☐ нет ☐ ЛС повторно не назначалось ☐ неприменимо	
Предпринятые меры: ☐ Без лечения ☐ Отмена сопутствующего лечения ☐ Отмена подозреваемого ЛС ☐ Лекарственная терапия ☐ Снижение дозы подозреваемого ЛС ☐ Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство) ☐ Другое, указать _____	
Лекарственная терапия НР (если понадобилась)	
Исход: ☐ выздоровление без последствий ☐ смерть ☐ улучшение состояния ☐ не известно ☐ состояние без изменений ☐ не применимо ☐ выздоровление с последствиями (указать) _____	
Критерий серьезности (отметьте, если это подходит): ☐ смерть ☐ врожденные аномалии ☐ угроза жизни ☐ инвалидность / нетрудоспособность ☐ госпитализация или ее продление ☐ не применимо	
Значимая дополнительная информация Данные клинических, лабораторных, рентгенологических исследований и аутопсии, включая определение концентрации ЛС в кроветворных, если таковые имеются и связаны с НР (пожалуйста, приведите даты). Сопутствующие заболевания. Анамнестические данные, подозреваемые лекарственные взаимодействия. Для врожденных аномалий указать все другие ЛС, принимаемые во время беременности, в также дату последней менструации. Пожалуйста, приложите дополнительные страницы, если это необходимо.	

Центр мониторинга неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств

Самара, ул. Партизанская, д.33
Сугробова Нина Сергеевна

sert@obr.ru

Переход с бренда на дженерик или наоборот

- Использование в эквивалентной дозировке, желательно в той же форме выпуска
- Возможен одномоментный переход
- В случае поэтапного перехода необходимо пациенту расписать схему приема препаратов

Как подобрать идеальную
антиэпилептическую
терапию?

Препараты вальпроевой кислоты

«+»

- Широкий спектр противосудорожной активности
- Эффективность контроля приступов в режиме монотерапии
- Рациональность и эффективность назначения в качестве базового препарата при политерапии
- Не вызывают феномена аггравации приступов
- Не вызывают индукции ферментов печени
- Приемлемая стоимость

«-»

- Побочные действия
 - увеличение веса
 - нарушение менструального цикла
 - гепатотоксичность

**Средние терапевтические
дозировки у взрослых
1000-1500 мг/сутки**

**Максимальная дозировка
3000 мг/сутки**

Препараты вальпроевой кислоты

Конвулекс (Ланнахер-Герот)

- кишечнорастворимые капсулы 150 мг, 300 мг, 500мг
- таблетки пролонгированного действия 300 мг и 500 мг
- сироп и капли для приема внутрь
- **Конвулекс для инъекций - готовый к применению раствор в ампуле 5 мл, содержащий 500 мг действующего вещества**

Депакин (Санофи-Авентис)

- кишечнорастворимые таблетки 300 энтерик
- таблетки пролонгированного действия хроно 300, 500 мг
- **Депакин хроносфера**
- **Депакин для инъекций (400 мг в ампуле)**

Препараты карбамазепина

«+»

- Показания к применению – парциальная эпилепсия (препарат первого выбора)
- Приемлемая стоимость

Средние терапевтические дозировки у взрослых

600-800 мг/сутки

Максимальная дозировка

1600-1800 мг/сутки

«-»

- Индукция ферментной системы печени
- Побочные действия
 - головокружение
 - сонливость

Препараты карбамазепина

- Тегретол 200 мг (Новартис)

Тегретол ЦР 200 мг и 400мг

- Финлепсин 200 мг (Тева)

Финлепсин – ретард 200 мг и 400 мг

Окскарбазепин (Новартис)

таблетки по 150, 300 и 600 мг № 50

суспензия 300 мг/5 мл (для приема внутрь).

Препараты ламотриджина

«+»

- Широкий спектр противосудорожной активности
- Эффективность контроля приступов в режиме монотерапии
- Рациональность и эффективность назначения в сочетании с вальпроатами
- Отсутствие влияния на гормональный фон у женщин
- Самая низкая вероятность тератогенного эффекта

«-»

- Необходимость медленного титрования
- Побочные действия
 - кожные проявления

**Средние
терапевтические
дозировки у взрослых
150-250 мг/сутки
Максимальная дозировка
500 мг**

Ламотриджин

- Ламиктал
- Ламолеп
- Конвульсан
- Ламитор
- Сейзар

Препараты топирамата

«+»

- Широкий спектр терапевтического действия
- Не связывается с белками крови и не взаимодействует с другими препаратами;
- Не влияет на метаболизм других лекарств;
- Не влияет на функцию печени, выводится в неизменном виде через почки;

«-»

- Побочные действия
 - парестезии в конечностях
 - снижение веса
 - Уролитиаз
- Высокая стоимость

**Средние
терапевтические
дозировки у взрослых
150-200 мг/сутки
Максимальная дозировка
600 мг**

Топирамат

- Топамакс
- Топсавер
- Макситопир
- Тореал
- Топалепсин
- Топирамат

Леветирацетам

- Кеппра
- Эпитерра (Тева)
- Леветинол (Герофарм)
- Леветирацетам

Леветирацетам

«+»

- Широкий терапевтический потенциал
- Хорошая переносимость
- Возможность быстрой титрации и достижение эффекта в первый день применения
- Не метаболизируется в печени , нет известных взаимодействий
- Позитивное изменение когнитивных функций

«-»

- Высокая стоимость
- Побочные действия
 - Нарушение сна
 - Раздражительность

**Средние
терапевтические
дозировки у взрослых
1000-2000 мг/сутки
Максимальная
дозировка
3000 мг/сутки**

Перспективные АЭП

- Перампанел
- Зонисамид
- Лакосамид (вимпат)

Выбор антиэпилептического препарата



Дополнительные ВОЗМОЖНОСТИ медикаментозной терапии эпилепсии

Препараты с противоэпилептическим действием

- Метаболические препараты (мексидол, кавинтон)
- Ноотропные препараты (пантогам-актив, фенотропил)
- Витамины группы В
- Препараты магния

Больная П., 20 лет

- Жалобы на приступы с потерей сознания, тонико-клоническими судорогами, постприступной спутанностью сознания
- Первый ночной ГСП возник в возрасте 18 лет, затем повторился через 6 месяцев, затем в течение 2 месяцев - 3 ГСП (перед одним из ГСП мама видела глотание, затем вздрагивание)

- Неврологический статус – без очаговой патологии
- На представленной ЭЭГ – очаг патологической активности в правой центрально-лобно-височной доле
- КТ гол мозга – Порэнцефалическая киста правой височно-теменной доли
- МРТ гол мозга – Единичные очаговые изменения вещества левой лобной доли (вероятно, узловая гетеротопия)
- Имеется коагулопатия
- Диагноз??
- Лечение??

Прием через 6 месяцев

- Эпилептологом назначен финлепсин 600 мг в сутки. На фоне лечения ГСП повторяются 1-2 раза в месяц. Перед потерей сознания отмечает появление массивных билатеральных вздрагиваний преимущественно в плечевом поясе.
- Тактика?

ВЭЭГ

- Генерализованная эпилептиформная активность пик- и полипик-медленная волна частотой 3-4 Гц амплитудой до 150 мкВ. Фотопароксизмальность в виде генерализованной активности, при ГВ – вспышки генерализованной активности с амплитудным преобладанием в лобно-центральных отведениях.

MPT 1,5 TL

- Картина резидуальной энцефалопатии.
Гетеротопии коры лобной доли слева

Тактика ведения

- Диагноз??
- Лечение??

Благодарю за внимание!