



Индивидуализация

Непрерывность

Длительность

**Эпилепсия: основные направления терапии**

Гришина Анна 1509

Раннее начало лечения противозепилептическим препаратом (ПЭП);

Назначение ПЭП в дозах, обеспечивающих терапевтический эффект, вплоть до максимально переносимых;

Предпочтительность монотерапии;

Учет фармакокинетических и фармакодинамических особенностей назначаемого ПЭП;

Выбор ПЭП в соответствии с типом эпилептических припадков у данного больного;

Контроль уровня ПЭП в крови;

Использование рациональных сочетаний в случаях, когда контроль над припадками не достигается одним препаратом;

Недопустимость одномоментной отмены или замены ПЭП (кроме случаев индивидуальной непереносимости препарата);

## Основные положения фармакотерапии

## Монотерапия

Меньшее количество побочных эффектов  
Менее выражено хроническое токсическое действие препаратов  
Меньше возможностей для фармакокинетического и фармакодинамических взаимодействий  
Более высокая степень комплаэнтности  
Меньшая стоимость  
Низкий риск тератогенности  
Высокая эффективность данной тактики

## Комбинированная терапия

Формы эпилепсии, характеризующиеся сочетанием нескольких типов припадков при неэффективности монотерапии;

Эпилепсия с одним типом припадков, который не удастся контролировать ни одним из ПЭП.

Потенциальный синергизм механизмов действия

---

## Обоснование выбранной тактики

Достижение ремиссии эпилепсии ●

Удержание ремиссии ●

Разрешение ремиссии ●

Назначение максимально хорошо  
переносимой терапии ●

**Три свободных от судорог межприступных интервалов свидетельствует о положительном ответе на ПЭП**

**Только полное отсутствие приступов не менее 12 месяцев может свидетельствовать о достижении ремиссии**

**Фармакологический подход: основные цели**

| Название ремиссии                 | Вид ремиссии               | Клиническая форма ремиссии                                                                          | Связь ремиссии с фармакотерапией                                                            |
|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ремиссия эпилептических припадков | Нестойкая (до одного года) | Ремиссия генерализованных припадков                                                                 | Возникает на фоне адекватной медикаментозной противоэпилептической терапии                  |
|                                   | Стойкая(более одного года) | Ремиссия парциальных припадков                                                                      |                                                                                             |
| Ремиссия эпилепсии                | Неполная                   | Купирование всех видов припадков, сохранение пароксизмальной активности на ЭЭГ и изменений личности | Возникает на фоне обычного лечения или сокращения дозы противоэпилептических средств на 1/3 |
|                                   | Полная                     | Стойкая ремиссия всех видов припадков                                                               | Постепенная отмена противоэпилептических средств                                            |
|                                   |                            | Отсутствие эпилептической активности на ЭЭГ Отсутствие изменений личности                           | Без лечения (не менее одного года)                                                          |
| Практическое выздоровление        |                            |                                                                                                     | Без лечения                                                                                 |

## Ремиссия

Некорректно установленный диагноз



Нерациональная комбинация ПЭП

Ошибочно диагностирован тип  
припадков



Нарушение регулярности лечения и  
его прекращение

Неверный подбор ПЭП



Абсолютная  
фармакорезистентность\*

Неправильная доза ПЭП



## Неэффективность лечения

\* Невозможность достижения стойкой ремиссии на фоне 2-х адекватных попыток лечения с хорошей переносимостью, в правильных дозах и режимах приема ПЭП





**Антиконвульсаны**

## **I. Генерализованные формы эпилепсии**

- Большие судорожные припадки (grand mal; тонико-клонические судороги):

Натрия вальпроат, Ламотриджин, Дифенин, Топирамат, Карбамазепин, Фенобарбитал, Гексамидин.

- **Эпилептический статус:**

Диазепам, Клоназепам, Дифенин-натрий, Лоразепам, Фенобарбитал-натрий, Средства для наркоза.

- **Малые приступы эпилепсии** (petit mal; absense epilepsy):

Этосуксимид, Клоназепам, Триметин, Натрия вальпроат, Ламотриджин.

- **Миоклонус-эпилепсия:**

Клоназепам, Натрия вальпроат, Ламотриджин.

## **II. Фокальные (парциальные) формы эпилепсии**

Карбамазепин, Ламотриджин, Клоназепам, Тиагабин,

Натрия вальпроат, Фенобарбитал, Топирамат, Вигабатрин, Дифенин, Гексамидин, Габапентин.

## **Классификация по “применению”**



### **I — Антikonвульсанты 1-го поколения**

Фенобарбитал, Фенитоин, Карбамазепин,  
Вальпроевая кислота, Этосуксимид.

### **II — Антikonвульсанты 2-го поколения**

Фелбамат, Габапентин, Ламотриджин, Топирамат, Тиагабин,  
Окскарбазепин, Леветирацетам, Зонизамид, Клобазам,  
Вигабатрин.

### **III — Антikonвульсанты 3-го поколения** (новейшие, многие в стадии клинического исследования)

Бриварацетам, Валпроцемид, Ганаксолон, Караберсат, Карисбамат, Лакосамид, Лозигамон,  
Прегабалин, Ремацемид, Ретигабин, Руфинамид, Сафинамид, Селетрацетам, Соретолид,  
Стирипентол, Талампанел, Флуорофелбамат, Фосфенитоин, Эсликарбазепин, DP- вальпроевая  
кислота

---

## **Классификация по поколениям**

### Блокаторы Na<sup>+</sup> каналов

Карbamазепин  
Эликарбазепина ацетат  
Фелбамат  
Лакосамид  
Ламотриджин  
Оксакарбазепин  
Фенитоин  
Руфинамид  
Топирамат  
Зонисамид

### Блокаторы Ca<sup>2+</sup> каналов

Этосуксимид  
Ламотриджин  
Зонисамид

Протеин 2а-зависимая  
модуляция  
высвобождения  
нейромедиатора  
Леветирacetам

Потенциалзависимые  
Na<sup>+</sup> каналы

Потенциалзависимые K<sup>+</sup>  
каналы

### Активация K<sup>+</sup> каналов

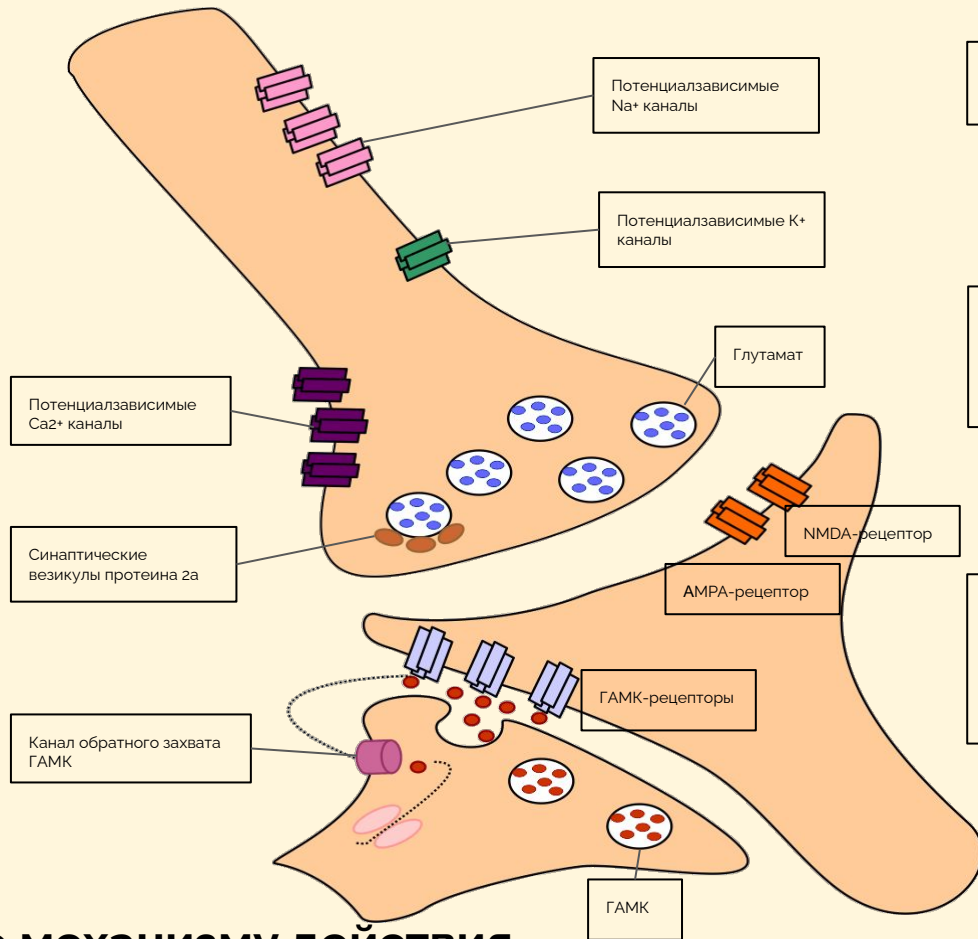
Ретигабин

### Антагонисты Глутамата

Фелбамат  
Ламотриджин  
Перампанел  
Топирамат

### Потенциация активности ГАМК

Вальпроат  
Вигабатрин  
Топирамат  
Тиагабин  
Барбитураты



## Классификация по механизму действия

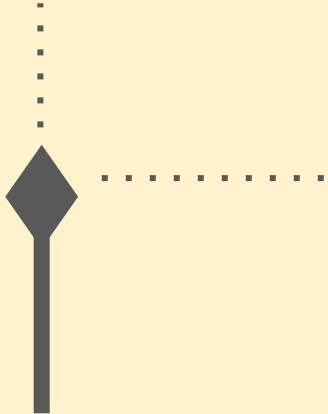
Быстрое всасывание  
Пик концентрации через 2-4ч  
Период полувыведения 8-12ч  
Кратность приема 1-3 р/д  
Стабильная концентрация в крови устанавливается за 3-4 дня

Терапевтическая концентрация от 50-100 мкг/мл  
Суточная дозировка производится из расчета 20-30 мг/кг

При концентрации препарата в крови более 100 мг/кг определяются следующие проявления: диспепсия, сонливость, нистагм, атаксия, тремор, галлюцинации

Ежемесячный контроль печеночных ферментов, билирубина, оценка свертывающей системы крови, общеклинических анализов с подсчетом тромбоцитов

Побочные эффекты: набор веса, нарушение овуляторного цикла, временное облысение, тератогенность  
Индивидуальная непереносимость: кожная сыпь, аменорея, стоматит, тромбоцитопения, лейкопения



# Вальпроат натрия

Медленное всасывание  
Пик концентрации через 4-8ч  
Период полувыведения 25-64ч  
Кратность приема 1-3 р/д  
Стабильная концентрация в крови  
устанавливается за 7-8 дня

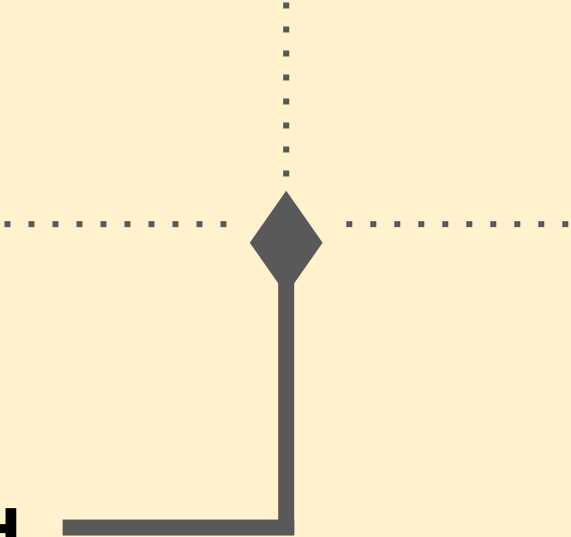
Терапевтическая концентрация от  
6-12 мкг/мл  
Суточная дозировка производится из  
расчета 7-17 мг/кг  
У взрослых применяется 600-1200 мг

При концентрации препарата в  
крови более 12 мкг/мл  
определяются следующие  
проявления: тошнота, рвота,  
анорексия, нистагм, атаксия, мидриаз,  
фотофобия.

Характеризуется  
противосудорожным,  
тимолептическим эффектами,  
улучшением настроения, регрессом  
субдепрессивных и депрессивных  
расстройств

Ежемесячный контроль печеночных  
ферментов, билирубина, оценка  
свертывающей системы крови,  
общеклинических анализов с  
подсчетом тромбоцитов

# Карбамазепин



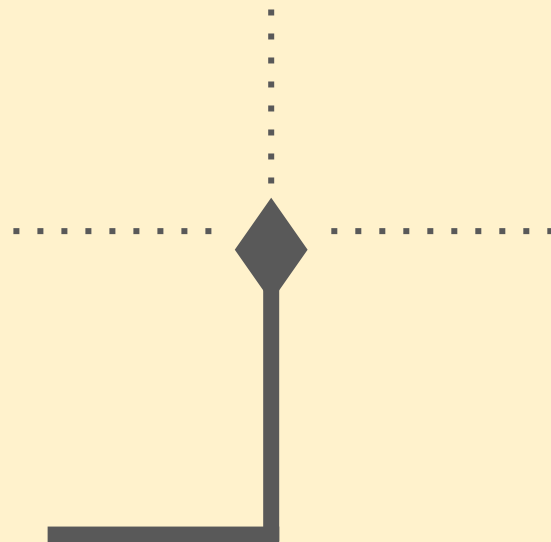
Терапия предусматривает медленное наращивание суточной дозы.

Терапевтическая концентрация от 1-3 мг/л  
Суточная дозировка производится из расчета 1-15 мг/кг

Монотерапия-с 25 мг в сутки, через 2 недели от начала приема суточная доза повышается до 50 мг.  
Поддерживающая доза, разделенная в 2 приема, должна составлять 100–200 мг/сутки.

При сочетании ламотриджина с вальпроатами лечение начинается с 12,5 мг в день, на 3–4 неделе доза увеличивается до 25 мг в день; поддерживающая доза — 100–200 мг в день в 1–2 приема

При назначении с индукторами печеночных ферментов начальная доза ламотриджина в течение 2 недель составляет 50 мг/день, последующие 2 недели — 100 мг в день, поддерживающая доза — 300–500 мг в день на 2 приема.



# Ламотриджин

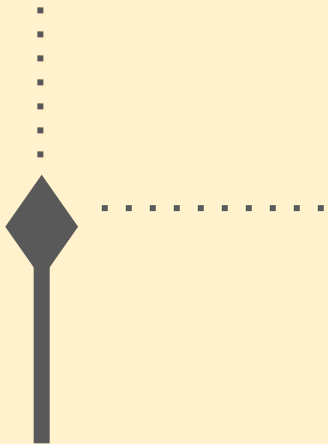


Характерен комплексный механизм действия  
Фармакокинетические особенности не требуют постоянного контроля концентрации в крови .

Терапевтическая концентрация от 2-12 мкг/мл  
Суточная дозировка производится из расчета 5-9 мг/кг

Терапию взрослых начинают с 25 мг в сутки, добавляя каждую неделю по 25 мг.  
Кратность приема составляет не менее 2 раз в сутки..

Побочные эффекты топирамата заключаются в возникновении когнитивных нарушений, тремора, атаксии, головной боли. Эти нежелательные свойства отмечаются при быстром титровании дозы топирамата и легко устраняются при ее коррекции



# Топирамат

| Тип приступа           | Препарат первой линии                                                     | Препарат второй линии                                                                            | Дополнительный препарат                                                                                      |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ГТК                    | Вальпроат<br>Карбамазепин<br>Ламотриджин                                  | Вальпроат<br>Клобазам<br>Леветирацем<br>Ламотриджин                                              |                                                                                                              |
| Тонический/атонический | Вальпроат                                                                 | Ламотриджин                                                                                      | Топирамит<br>Руфинамид                                                                                       |
| Абсансный              | Вальпроат<br>Этосуксимид<br>Ламотриджин                                   | Этосуксимид<br>Ламотриджин                                                                       |                                                                                                              |
| Миоклонический         | Вальпроат<br>Леветирацем<br>Топирамат                                     | Вальпроат<br>Леветирацем<br>Топирамат                                                            | Клобазам<br>Клоназепам<br>Пирацетам<br>Зонисамид                                                             |
| Фокальный              | Вальпроат<br>Карбамазепин<br>Ламотриджин<br>Леветирацем<br>Оксакарбазепин | Вальпроат<br>Габапентин<br>Топирамат<br>Ламотриджин<br>Леветирацем<br>Оксакарбазепин<br>Клобазам | Эсликарбазепина<br>ацетат<br>Лакосамид<br>Фенобарбиталл<br>Фенитоин<br>Прегабалин<br>Вигабатрин<br>Зонисамид |

**Выбор препарата в соответствии с типом приступа (NICE)**

**Психотропный эффект**

**Противоэпилептические средства**

**Антидепрессивный**

Бензобарбитал, карбамазепин,  
окскарбазепин, эсикарбазепина ацетат,  
ламотриджин

**Стабилизация настроения**

Вальпроевая кислота

**Противотревожный**

Габапентин, прегабалин

**Риск развития депрессии и тревоги**

Фенитоин, барбитураты, леветирацетам

**Психотропное действие  
антиконвульсантов**



ПЭП могут вызывать учащение и утяжеление приступов, а также появление новых видов приступов. Это явление получило название аггравация

Основным механизмом аггравации является извращение фармакодинамического эффекта

Тенденция фармакодинамической аггравации особенно велика при идиопатической генерализованной эпилепсии, эпилепсии детского возраста и сочетанных формах припадков

# Аггравация приступов

| Тип припадка                                                    | Карбамазепин/<br>Оксакарбазепин | Фенитоин | Ламотриджин | Бензодиазепины | Леветирацем | Вальпроат |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------|-------------|----------------|-------------|-----------|
| Абсансы                                                         | +++                             | ++       | *           | *              | +           | *         |
| Миоклонус                                                       | +++                             | ++       | +++         | *              | *           | *         |
| Юношеская миоклонус-эпилепсия                                   | ++                              | +        | ++          | *              | *           | *         |
| Синдром Леннокса-Гасто                                          | ++                              | +        | +           | ++             | *           | *         |
| Электрический<br>эпилептический статус в<br>фазе медленного сна | +++                             | +        | *           | *              | +           | *         |

# Риск аггравации



Одно из психических расстройств ухудшающих качество жизни пациентов с эпилепсией- депрессия

Попытки суицида в группе больных эпилепсией и депрессией происходят в 4-5 раз чаще, чем в популяции в целом

Влияние антидепрессантов на вероятность судорог зависит от дозы. Антikonвульсивный эффект наблюдается при низких дозах, при повышении дозы эффект обратный

# Антидепрессанты при эпилепсии

Нейробиологические факторы

Депресогенность некоторых антиконвульсантов, таких как тиагабин, топирамат, вигабатрин, фенobarбитал

Неадаптивные стратегии, которые использует больной эпилепсией:  
Стигматизация, дискриминация

**Причины депрессии**



| Название препарата | Доза(мг)             | Взаимодействие с противосудорожными препаратами                                  | Риск судорог        |
|--------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| СИОЗС              | Терапевтическая доза | Снижают уровень некоторых СИОЗС: карбамазепин, фенитоин                          | Низкий/нет влияния  |
| СИОЗСиН            | Терапевтическая доза | Снижает уровень дулоксетина: карбамазепин                                        | Низкий/нет влияния  |
| Миртазапин         | 15-45                | Усиливает седацию: топирамат<br>Ускоряют метаболизм: карбамазепин, фенитоин      | Низкий/нет влияния  |
| Ребоксетин         | 4-12                 | Снижают уровень: карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал                            | Низкий/нет влияния  |
| Имипрамин          | 30-300               | Снижают уровень: карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, топирамат                 | Средний (0,1-0,9 %) |
| Бупропион          | 150-300              | Ускоряет метаболизм: карбамазепин.<br>Замедляет метаболизм: вальпроевая кислота. | Средний/высокий     |
| Амоксапин          | 200-600              | Ускоряет метаболизм: карбамазепин.<br>Усиливает седацию: топирамат.              | Высокий             |
| Кломипрамин        | 10-225               | Снижают уровень: карбамазепин, фенитоин, топирамат.                              | Высокий             |

## Антидепрессанты при эпилепсии

**У комбинации антиэпилептических препаратов и антидепрессантов два наиболее важных побочных эффекта: набор веса и сексуальная дисфункция.**

При выборе антидепрессанта следует учитывать:

- характеристики депрессивного эпизода
- терапевтический профиль препарата при лечении депрессивных и тревожных расстройств
- возможные фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия с противоэпилептическими препаратами
- возможные побочные эффекты СИОЗС, которые могут ухудшить состояние больного эпилепсией

Препараты выбора при лечении депрессии у пациентов с эпилепсией: СИОЗС и СИОЗСиН. В терапевтической дозе все антидепрессанты безопасны при эпилепсии, за исключением четырех препаратов:

**Амоксапин**

**Бупропион**

**Кломипрамин**

**Мапротилин**

Судороги при приеме антидепрессантов, скорее всего, вызваны очень высокой дозой или замедленным метаболизмом, повышающим уровень вещества в крови.

Кетогенная Диета

Активация блуждающего нерва

Хирургическое лечение

Нефармакологический подход





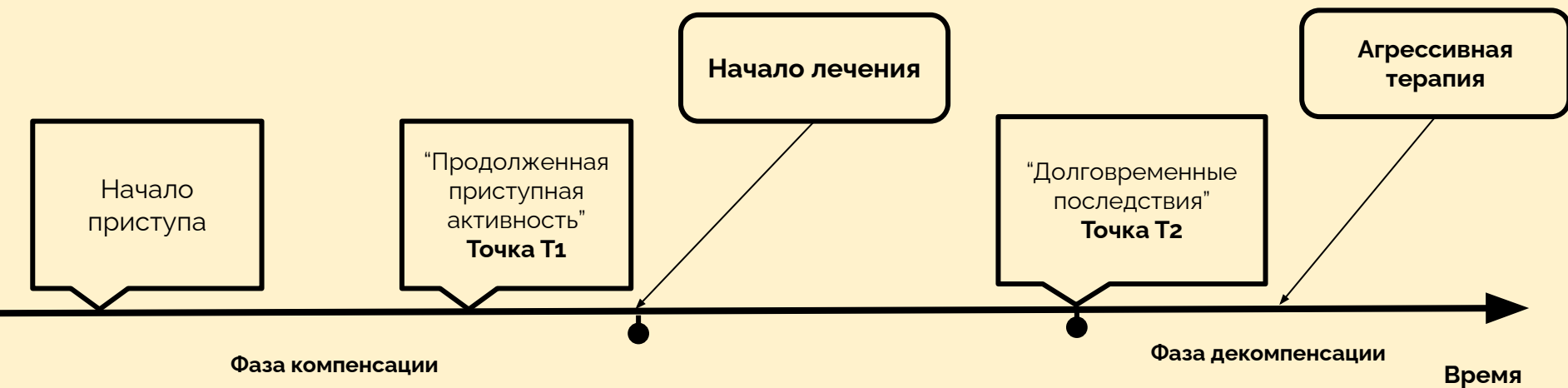


**Эпилептический статус**

**ЭС – ургентное состояние, требующее неотложных адекватных действий. Ведение больных с ЭС основано на следующих принципах:**

1. максимально раннее начало терапии (на месте, в машине скорой помощи);
2. профилактика и устранение расстройств систем жизнеобеспечения организма;
3. госпитализация в нейрореанимационные или общереанимационные отделения;
4. по возможности применение минимального числа (один – два) антиконвульсантов;
5. струйное внутривенное их введение (по крайней мере, на начальных этапах);
6. правильное дозирование (в мг/кг), мониторинг уровня АЭП в крови;
7. электроэнцефалографический контроль.

**Общие принципы ведения**



| Тип статуса                 | Т1        | Т2         |
|-----------------------------|-----------|------------|
| Генерализованный судорожный | 5 мин     | 30 мин     |
| Фокальный                   | 10 мин    | >60 мин    |
| Статус абсансов             | 10-15 мин | Неизвестно |



### **ABCD**

1. Освобождение дыхательных путей, ИВЛ/кислородная маска
2. Стартовая терапия статуса/вернуться к антиэпилептической терапии

1. Катетеризация двух крупных вен
2. Термометрия, пассивное охлаждение

Забор анализов крови (гемограмма, глюкоза, газы крови, рН, Na, K, Ca, Mg, функция печени и почек, коагулограмма, концентрация препаратов в плазме крови)

Подключение аппаратуры и мониторинг: АД, ЧСС, ЧДД, ЭЭГ, ВЧД

При криптогенном статусе-сохранить 20 мл сыворотки для дальнейшего анализа

## **Стандартные мероприятия**

## Неспецифическая

### Микроэлементы и субстанции:

Глюкоза

Тиамин

Пиридоксин

Сульфат Магния

### Лечение осложнений:

Ацидоз

Острая почечная недостаточность

Острая печеночная недостаточность

повышение ВЧД

Гипотония

Аритмия

## Специфическая

### Стартовая терапия

Неинвазивная терапия (отсутствует в РФ) суббукальный мидазолам, ректальный диазепам

Пероральная терапия (не при всех видах статуса): возврат к текущей терапии, бензодиазепины

Парентеральная терапия: диазепам(не при всех видах статуса), мидазолам

### Терапия второй линии:

Внутривенно: вальпроаты, леветирацетам, ламотриджин

Пероральные препараты через назогастральный зонд

### Терапия отчаяния:

Препараты для наркоза: тиопентал, пропофол

## Терапия