


# Современные аспекты лечения эпилепсии



Г.С. Пилина, невролог, к.м.н.

кафедра неврологии, нейрохирургии и мед. генетики ИГМА

# Распространенность эпилепсии в РФ

- Максимальная заболеваемость в возрасте от 30 до 60 лет
- 3,5 человек на 100 000 населения
- Мужчины болеют чаще женщин
- Смертность больных эпилепсией в РФ превышает популяционную в 2-3 раза
- **Процент ремиссии припадков в РФ составляет 20%, что в 3 раза меньше, чем в ЕС при проведении адекватной АЭП**
- **Более 1/3 пациентов имеет более 12 приступов в год**

**В Российской Федерации доля пациентов без приступов в течение года составляет ~ 10%<sup>1</sup>**



**Современные исследования показывают, что добиться надежного контроля приступов удастся в 60–75 % случаев<sup>2</sup>**

1. Заключение Совета Экспертов по эпилептологии «Псевдофармакорезистентность эпилепсии – современное состояние проблемы и пути решения». Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2015; Том 7: №1 С.69

2. Brodie MJ, Mohanray R. Response to treatment in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44(9):14.

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 50: 1069– 1077 .

## Впервые диагностированная эпилепсия

### Отсутствие приступов (N =525)

Монотерапия первым препаратом	47%
Монотерапия вторым препаратом	13%
Монотерапия третьим препаратом	1%
Терапия двумя препаратами	3%
<b>Всего припадки отсутствуют</b>	<b>64%</b>

# Причина не лечить

## Побочные эффекты лекарственных средств

1. От 40 до 60% пациентов испытывают, появляющиеся во время лечения нежелательные явления от приема АЭП
2. Популяции особого риска
  - А. Женщины, способные к деторождению
  - В. Дети и проблемы обучения
  - С. Люди с множественными медицинскими проблемами
3. Серьезные идиосинкратические реакции

## Стоимость препаратов





**Преимущества**

**Риск**

**Качество  
жизни**

**Лучше долгосрочный исход**

**Ремиссия раньше**

**Сниженный риск рецидива**

**Побочные эффекты**





# DOCTOR





Format: Abstract [Send to](#) [Lancet](#). 2005 Jun 11-17;365(9476):2007-13.

## Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial.

Marson A<sup>1</sup>, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D; Medical Research Council MESS Study Group.

### [+ Author information](#)

#### Abstract

**BACKGROUND:** The relative risks and benefits of starting or withholding antiepileptic drug treatment in patients with few or infrequent seizures are unclear. We sought to compare policies of immediate versus deferred treatment in such patients and to assess the effects of these policies on short-term recurrence and long-term outcomes.

**METHODS:** We undertook an unmasked, multicentre, randomised study of immediate and deferred antiepileptic drug treatment in 1847 patients with single seizures and early epilepsy. Outcomes comprised time to first, second, and fifth seizures; time to 2-year remission; no seizures between years 1 and 3 and between years 3 and 5 after randomisation; and quality of life. Analysis was by intention to treat.

**FINDINGS:** 404 patients invited to join the trial did not consent to randomisation; 722 were subsequently assigned immediate treatment with antiepileptic drugs and 721 were assigned deferred treatment. Immediate treatment increased time to first seizure (hazard ratio 1.4 [95% CI 1.2 to 1.7]), second seizure (1.3 [1.1 to 1.6]), and first tonic-clonic seizure (1.5 [1.2 to 1.8]). It also reduced the time to achieve 2-year remission of seizures ( $p=0.023$ ). At 5-years follow-up, 76% of patients in the immediate treatment group and 77% of those in the deferred treatment group were seizure free between 3 and 5 years after randomisation (difference -0.2% [95% CI -5.8% to 5.5%]). The two policies did not differ with respect to quality of life outcomes or serious complications.

**INTERPRETATION:** Immediate antiepileptic drug treatment reduces the occurrence of seizures in the next 1-2 years, but does not affect long-term remission in individuals with single or infrequent seizures.

#### Comment in

An immediate antiepileptic drug regimen reduced short-term (2-y) recurrence of seizures more than a deferred regimen. [ACP J Club. 2005]  
Treatment of new-onset epilepsy: seizures beget discussion. [Lancet. 2005]

- Мультицентровое исследование ранней эпилепсии и единичных припадков
- Рандомизированное контролируемое испытание сравнивающее следующие тактики
  - Немедленного назначения АЭП
  - Отсроченного назначения АЭП
- За 5 лет было набрано 1847 пациентов в ситуации, когда ни врач ни пациент не были уверены в необходимости назначения АЭП
  - 56% с одним припадком
  - 44% с двумя или более припадками
- Немедленное лечение: 45% карбамазепин, 45% вальпроат, 10% другие АЭП
- Немедленном лечение уменьшало количество приступов в следующие 1-2 года, но не влияло на долгосрочные прогнозы

# Прогнозирование риска рецидива для отдельного пациента

		Прогностический индекс
<b>Исходное значение</b>		
Один припадок		0
2 или 3 припадков		1
4 или более припадков		2
<b>Прибавить, если имеются</b>		
Неврологическое дефицитарное расстройство		1
Отклонения по ЭЭГ		1
<b>Классификация групп риска</b>		<b>Итоговый показатель</b>
Низкий риск		0
Средний риск		1
Высокий риск		2-4

# Когда следует начинать терапию АЭП?

Если у пациента 2 и более приступа, при этом приступы:

- Проявляются тяжелой симптоматикой
- Произошли в течении менее 1 года

После единственного приступа если:

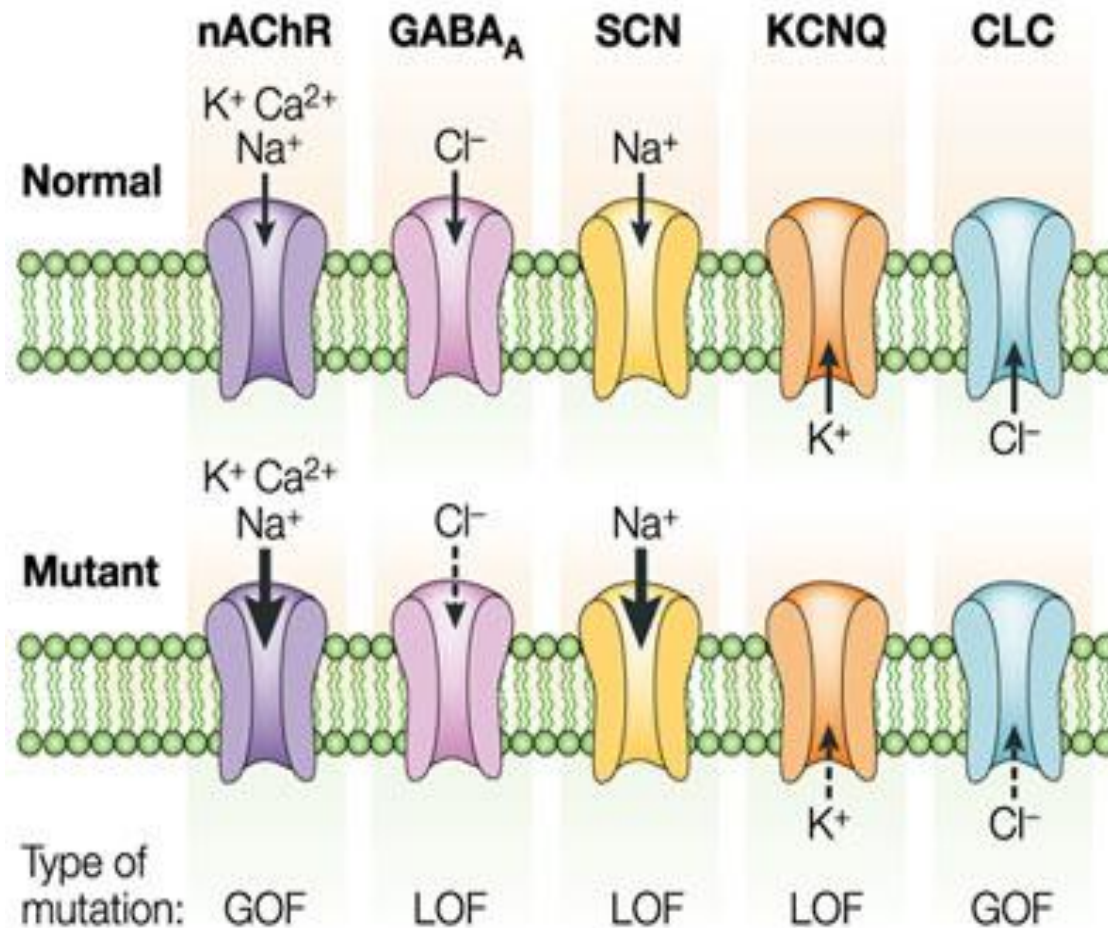
- Пациент в группе среднего или высокого риска
- Пациент настаивает на лечении

При приступах с легкой симптоматикой или при длительном перерыве между приступами если:

- Пациент в группе среднего или высокого риска
- Пациент настаивает на лечении



# Этиология идиопатических эпилепсий



Steinlein O.K., 2004

# История фармакотерапии эпилепсии





**КОГДА ПЫТАЕШЬСЯ ПРИНЯТЬ  
ПРАВИЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ**



# Механизм АЭП

Основной механизм АЭП — уменьшение возбудимости нейронов путем блокировки Na и Ca каналов и/или антагонизма глутаматным рецепторам и повышение ГАМК





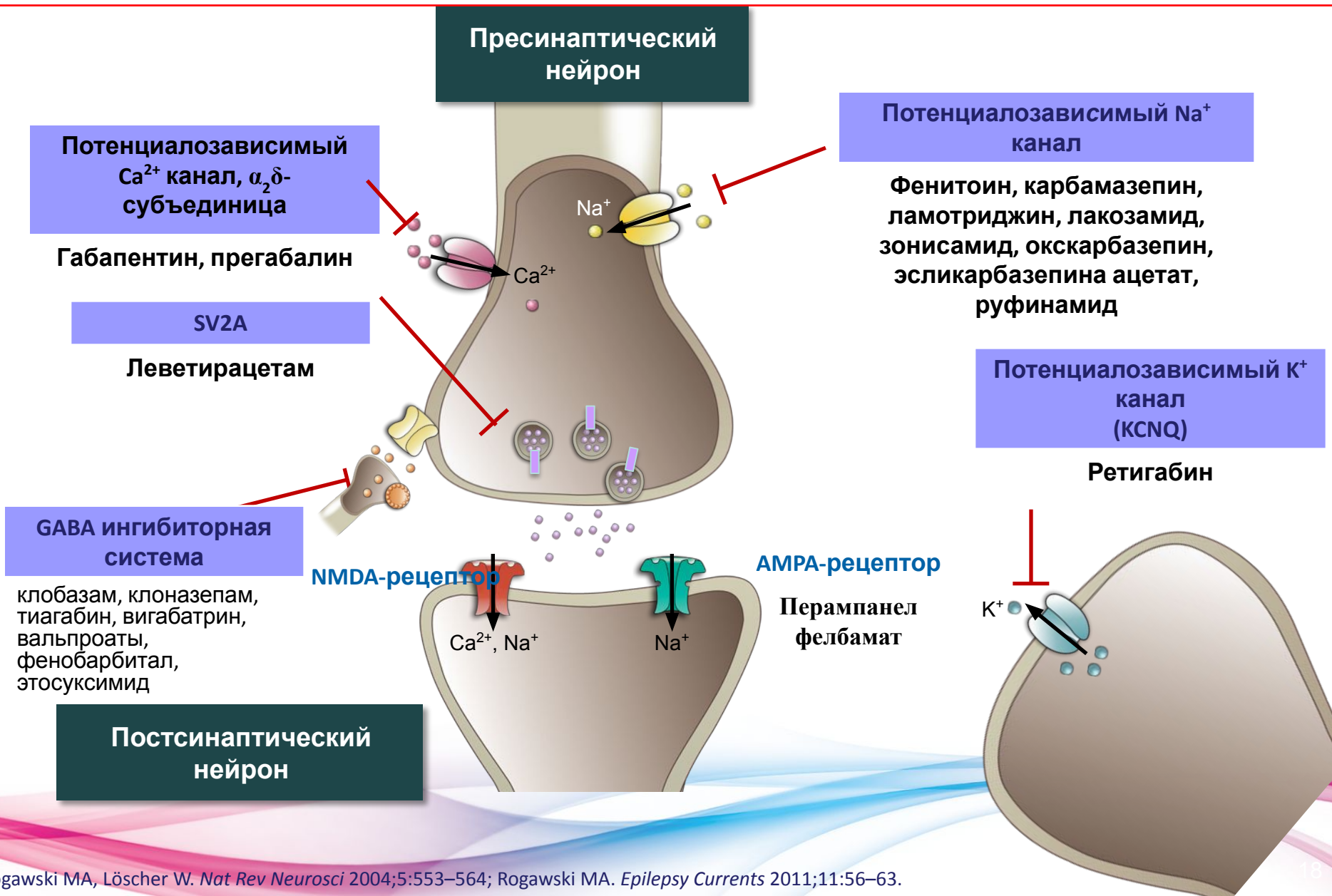
**Table 1. Mechanisms of Antiepileptic Drugs**

Medication	Ion Channel	Excitatory Mechanism	Inhibitory Mechanism	Other
<b>First generation</b>				
Benzodiazepines			Enhances GABA	
Carbamazepine	Na, Ca (L-type) blockade			
Ethosuximide	Ca (T-type) blockade			
Phenobarbital	Increases chloride ion influx		Enhances and increases GABA	
Phenytoin	Na blockade			
Valproic acid	Na <sup>+</sup> /Ca (L-type) blockade			
<b>Second generation</b>				
Felbamate	Na/Ca blockade	Antagonizes NMDA receptors		
Gabapentin	Ca (N-, P/Q-type)			
Lamotrigine	Na/Ca (N-, P/Q-, R-, T-type) blockade		Increases GABA	
Levetiracetam	K <sup>+</sup> /Ca (N-type) blockade		Increases GABA	Binds to SV2A protein
Oxcarbazepine	Na/Ca (N- and P-type) blockade			
Pregabalin	Ca (N-, P/Q-type) blockade			
Rufinamide	Na prolonged inactivation			
Tiagabine			Increases GABA	
Topiramate	Na blockade	Antagonizes AMPA/kainate glutamate receptor	Enhances GABA	Inhibits carbonic anhydrase enzyme
Vigabatrin			Increases GABA	
Zonisamide	Na/Ca (N-, P-, T-type) blockade			Inhibits carbonic anhydrase enzyme
<b>Third generation</b>				
Ezogabine	K (enhances M-type current)			
Lacosamide	Increases slow inactivation of Na channels			Binds to collapsin response mediator protein-2
Perampanel		Antagonizes AMPA glutamate receptor		

Adapted with permission from Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 4:31-7.

Ca = calcium; GABA =  $\gamma$ -aminobutyric acid; K = potassium; Na = sodium.

# Механизмы действия ПЭП



## Механизм действия

## АЭП

**Блокада вольтаж-зависимых  $Na^+$ каналов ( $\downarrow Na^+$ )**

*карбамазепин,  
окскарбазепин, фенитоин,  
ламотриджин, Лакосамид*

**Повышение ГАМК ( $\uparrow$  ГАМК)**

*клобазам, клоназепам,  
тиагабин, вигабатрин,  
вальпроаты,  
фенобарбитал,  
этосуксимид*

**Антагонисты глутаматных рецепторов**

*Фелбамат, перампанел*

**Множественный (в основном, блокада вольтаж-зависимых  $Na^+$ -каналов) ( $\downarrow Na^+$ ,  $\downarrow Ca^+$ ,  $\uparrow$  ГАМК,  $\downarrow$  глутамата)**

*зонисамид, топирамат,  
вальпроевая кислота*

**Модификация кальциевых каналов и облегчение нейротрансмиттерной передачи**

*габапентин, прегабалин*

**Связывание в синаптических везикулах протеина SV2A**

*Левитирацетам*

## Основные механизмы АЭП и спектр эффективности

АЭП	Основные механизмы действия
Карбамазепин	Блок потенциалзависимых $\text{Na}^+$ - каналов (уменьшение $\text{Na}^+$ )
Клобазам	Увеличивает ингибирование с помощью ГАМК (увеличение ГАМК)
Клоназепам	Увеличивает ингибирование с помощью ГАМК (увеличение ГАМК)
Этосуксимид	Блокирует $\text{Ca}^{2+}$ каналы Т-типа
Габапентин	Множественный (модифицирует $\text{Ca}^{2+}$ каналы и высвобождает нейротрансмиттеры)
Ламотриджин	Блокирует потенциалзависимые $\text{Na}^+$ - каналы (уменьшение $\text{Na}^+$ )
Леветирацетам	Связывается с синаптическим протеином SV2A



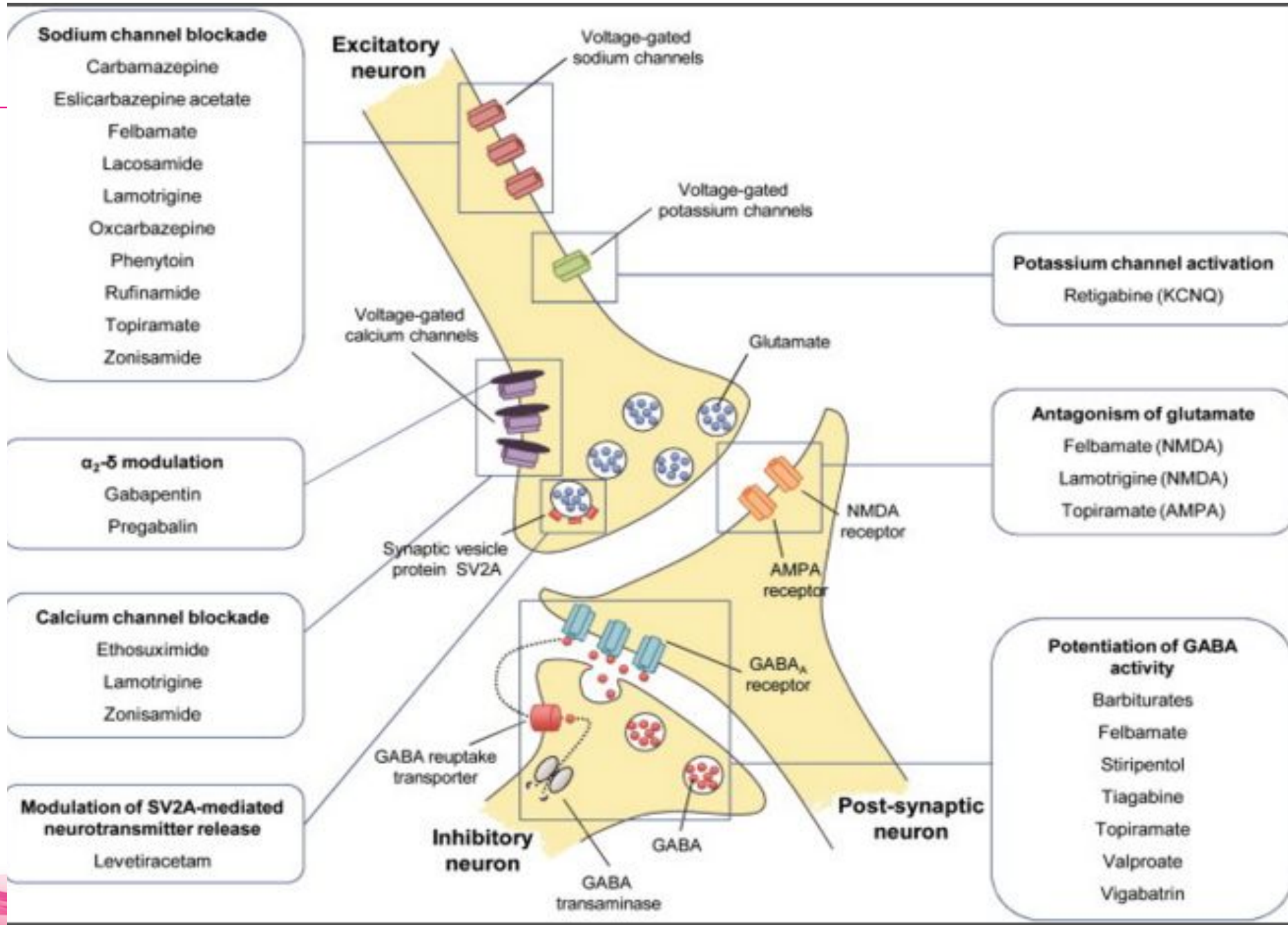
## Основные механизмы АЭП и спектр эффективности (продолжение)

<b>АЭП</b>	<b>Основные механизмы действия</b>
<b>Окскарбазепин</b>	Блокирует потенциалзависимые Na <sup>+</sup> каналы (уменьшение Na <sup>+</sup> )
<b>Фенобарбитон</b>	Множественный (уменьшение Na <sup>+</sup> уменьшение Ca <sup>2+</sup> увеличение ГАМК, уменьшение глутамата)
<b>Фенитоин</b>	Блокирует потенциалзависимые Na <sup>+</sup> - каналы (уменьшение Na <sup>+</sup> )
<b>Тиагабин</b>	Увеличивает ингибирование с помощью ГАМК (увеличение ГАМК)
<b>Топирамат</b>	Множественный уменьшение Na <sup>+</sup> уменьшение Ca <sup>2+</sup> увеличение ГАМК, уменьшение глутамата

## Основные механизмы АЭП и спектр эффективности (продолжение)

АЭП	Основные механизмы действия
Вальпроат	Множественный (уменьшение $\text{Na}^+$ уменьшение $\text{Ca}^{2+}$ увеличение ГАМК, уменьшение глутамата)
Вигабатрин	Увеличивает ингибирование с помощью ГАМК (увеличение ГАМК). Избирательно увеличивает ингибиторы ГАМК-трансаминазы до уровня ГАМК в мозге
Зонисамид	Множественный (уменьшение $\text{Na}^+$ уменьшение $\text{Ca}^{2+}$ )

- Панайотопулос С.П. Рациональная политерапия фокальной эпилепсии /Rational polytherapy of focal epilepsies. Based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines/ Международный неврологический журнал 5(15) 2007



**Sodium channel blockade**

- Carbamazepine
- Eslicarbazepine acetate
- Felbamate
- Lacosamide
- Lamotrigine
- Oxcarbazepine
- Phenytoin
- Rufinamide
- Topiramate
- Zonisamide

**Excitatory neuron**

Voltage-gated sodium channels

Voltage-gated potassium channels

Voltage-gated calcium channels

Glutamate

**Potassium channel activation**

Retigabine (KCNQ)

**Antagonism of glutamate**

- Felbamate (NMDA)
- Lamotrigine (NMDA)
- Topiramate (AMPA)

**α<sub>2</sub>-5 modulation**

- Gabapentin
- Pregabalin

Synaptic vesicle protein SV2A

NMDA receptor

AMPA receptor

**Calcium channel blockade**

- Ethosuximide
- Lamotrigine
- Zonisamide

GABA<sub>A</sub> receptor

**Potentiation of GABA activity**

- Barbiturates
- Felbamate
- Stiripentol
- Tiagabine
- Topiramate
- Valproate
- Vigabatrin

**Modulation of SV2A-mediated neurotransmitter release**

- Levetiracetam

GABA reuptake transporter

**Post-synaptic neuron**

**Inhibitory neuron**

GABA

GABA transaminase

# Спектр активности АЭП

## Широкий спектр

- Вальпроаты (3м+)
- Бензодиазепины (0+)
- Фенобарбитал (0+)
- Левитирацетам (1м+)
- Топирамат (2+)
- Ламотриджин (2+)
- Зонисамид (6+)
- Перампанел (12+)
- Руфинамид (4+)
- Лакосамид (16+)
- *Фелбамат*

## Узкий спектр

- Фенитоин (?)
- Карбамазепин (1+)
- Этосуксемид (?)
- Габапентин (3+)
- Окскарбазепин (1+)
- Эсликарбазепин (18+)
- Прегабалин (17+)
- *Вигабатрин*
- *Стирипентол*



# При выборе АЭП необходимо помнить 4 принципа фармакокинетики:

Абсорбция (всасывание),  
распределение  
метаболизм  
выведение.

**Абсорбция** при фармакокинетическом исследовании характеризуется  $T_{max}$  (время до максимального пика уровня в крови) и  $C_{max}$  (наблюдаемая максимальная концентрация). Эти параметры важны при определении биоэквивалентности.

Препараты могут пассивно всасываться или абсорбироваться при помощи транспортеров (Р-гликопротеин и органические анионы транспортных полипептидов), что играет важную роль при межлекарственном взаимодействии. Также играет роль в всасывании препарата патология ЖКТ

---

После абсорбции, в **распределении** играют роль 2 фактора: сколько вещества присоединилось к белку и как вещество распределяется в ткани

**Метаболизм** – ферментативная реакция которая возникает для самодетоксификации организма. Большинство препаратов метаболизируются в печени.

Фаза 1 – катализирование с помощью цитохрома P-450 (CYP)

Фаза 2 – выведение метаболитов через желчь и мочу

В фазе 2 также может происходить глюкониронидация некоторых веществ.

Большинство медикаментов выводится с мочой



# Межлекарственное взаимодействие

При межлекарственном взаимодействии имеет значение влияние препаратов на цитохром СYP и Р-гликопротеины:

- Ингибиторы СYP – увеличивают абсорбцию другого препарата, индукторы – снижают
- Ингибиторы Р-гликопротеинов увеличивают абсорбцию препарата, индукторы – снижают.

При метаболизме: ингибция печеночных ферментов уменьшение клиренса препарата, индукция – усиленное выведение препарата.

# Фармакокинетика АЭП



Система биотрансформации и транспортеров в конечном итоге функционирует для элиминации АЭП, а ее активность выступает главным лимитирующим фактором, определяющим фармакокинетику препаратов

(Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Пилюгина М.С., 2008)



# Десять принципов лечения больного эпилепсией

**1. Тщательный сбор анамнеза заболевания**

**2. Устранение эпилептогенных факторов:**

- устранить причину эпилепсии (например, удаление опухоли)

- избегать провоцирующих факторов (например, мигающего света)

- избегать ситуаций, способствующих возникновению припадка (употребление алкоголя, недосыпания)

**3. Выбор лекарственного средства, эффективного для данного вида припадков**

**4. Постепенное увеличение дозы до достижения эффекта (или неприемлемого побочного действия)**

**5. Вначале частые, затем более редкие контрольные обследования пациента для выявления возможного побочного действия**

**6. При недостаточном эффекте – контроль за регулярностью приема препарата, в случае необходимости – исследование концентрации препарата в плазме**

**7. Если лечение препаратом первого ряда неэффективно – постепенный переход на другой препарат первого ряда**

**8. Если монотерапия по крайней мере 2 разными разными препаратами неэффективна, переходят к комбинированной терапии**

## **9. Определение концентрации препаратов в плазме**

**применяют при:**

- подозрению на недобросовестный прием препарата или токсический эффект**
- возможности взаимодействия препаратов, особенно если они индуцируют или тормозят печеночные ферменты**
- необходимости увеличения дозы препарата, уже принимаемого в достаточно высокой дозе**
- решении медико-правовых вопросов, например, разрешения больному эпилепсией вождения автотранспортного средства**


## **10. Отмена противосудорожного лечения:**

- отсутствие приступов в течение 2 лет**
- отсутствие специфической активности на ЭЭГ**
- обычно проводят постепенное уменьшение дозы в течение нескольких месяцев (необходимость подобного способа отмены препаратов не обоснована)**
- пациент и его близкие должны быть предупреждены о возможности рецидива**



## Факторы выбора АЭП:

---

- Тип припадка
  - Пол
  - Возраст
  - Сопутствующие заболевания и препараты
  - Скорость титрации
  - Побочные эффекты, включая потенциальную тератогенность
  - Лекарственная форма, схема дозирования-простота использования
  - Затраты
- 

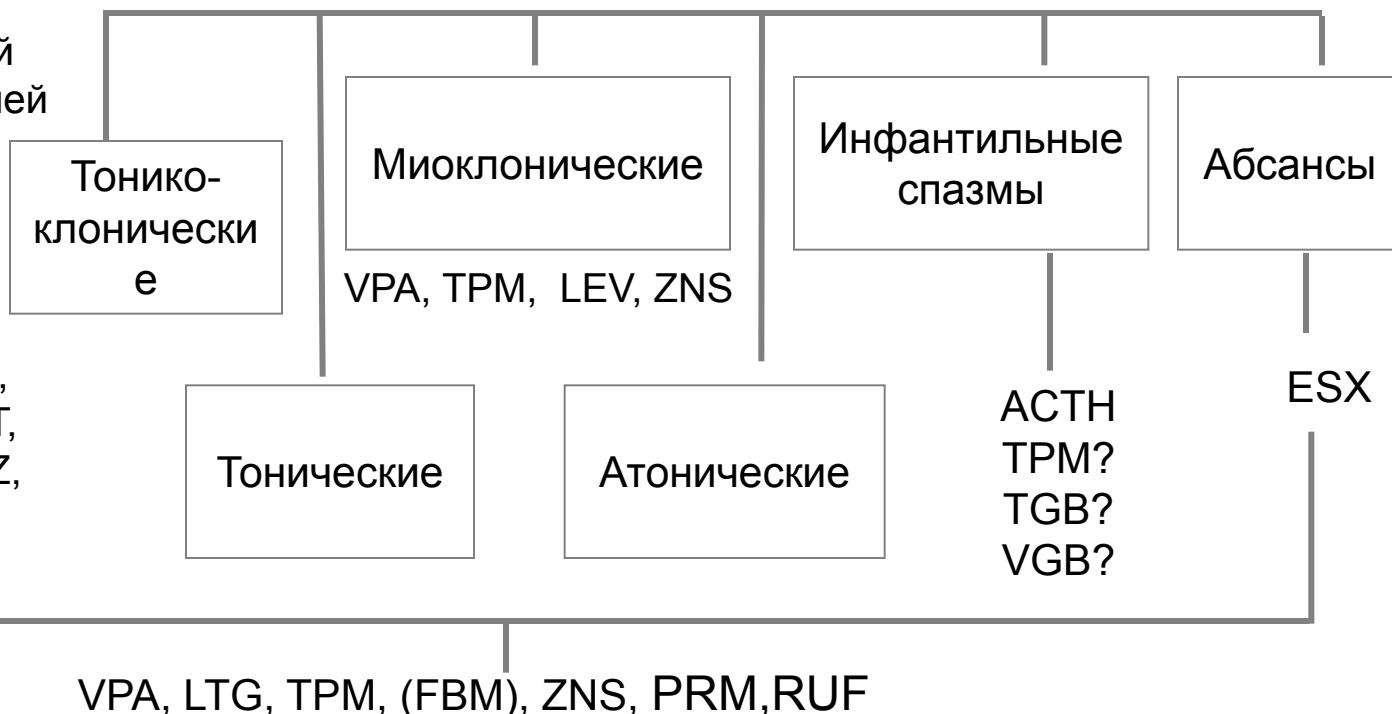
# Выбор АЭП в зависимости от типа приступа

## Парциальные

Простые  
Сложные  
С вторичной  
генерализацией

PHT, CBZ, PB,  
GBP, TGB, LVT,  
OXB, ESL, LCZ,

## Генерализованные



PHT - фенитоин, CBZ - карбамазепин, PB - фенобарбитал, GBP - габапентин, ESX – этосуксемид, TGB - тиагабин, LVT - левитирацетам, OXB - окскарбазепин, VPA – вальпроевая кислота, LTG - ламотриджин, TPM - топирамат, FBM - фелбамат, ZNS - зонизамид, АСТН – адренкортикотропный гормон, VGB – вигабатрин, LCS – лакозамид, ESL - эсликарбазепин, PRM – перампанел, RUF - руфинамид

# Международные рекомендации ILAE 2013 по оптимальному назначению инициальной терапии у пациентов с недавно диагностированными или нелеченными приступами

Типы припадков	Уровень эффективности и доказательства эффективности**
Парциальные	Уровень А: ОКК Уровень В: нет Уровень С: КБЗ, ФБ, ФТ, ТПМ, ВПК, ВГБ Уровень D: КЛБ, КЗП, ЛТД, ЗНС
Генерализованные	Уровень А: нет Уровень В: нет Уровень С: КБЗ, ФБ, ФТ, ТПМ, ВПК Уровень D: ОКК

ВГБ – вигабатрин, ВПК – вальпроевая кислота, ГБП – габапентин, ЗНС – зонисамид, КЛБ – клобазам, КЗП – клоназепам, ЛТД – ламотриджин, ЛЕВ – леветирацетам, ОКК – окскарбазепин, СТМ – сультиам, ТПМ – топирамат, ФБ – фенобарбитал, ФТ – фенитоин, ЭСМ – этосуксимид. \*число исследований соответствующего класса

# Международные рекомендации ILAE 2013 по оптимальному назначению инициальной терапии у пациентов с недавно диагностированными или нелеченными приступами

Типы припадков	Уровень эффективности и доказательства эффективности
<b>Абсансы</b>	Уровень А: ЭСМ, ВПК Уровень В: нет Уровень С: ЛТД Уровень D: нет
<b>Доброкачественная эпилепсия с центрo-темпоральными спайками</b>	Уровень А: нет Уровень В: нет Уровень С: КБЗ, ВПК Уровень D: ГБП, ЛЕВ, ОКК, СТМ
<b>Ювенильная миоклоническая эпилепсия</b>	Уровень А: нет Уровень В: нет Уровень С: нет Уровень D: ТПМ, ВПМ

ВГБ – вигабатрин, ВПК – вальпроевая кислота, ГБП – габапентин, ЗНС – зонисамид, КЛБ – клобазам, КЗП – клоназепам, ЛТД – ламотриджин, ЛЕВ – леветирацетам, ОКК – окскарбазепин, СТМ – сультиам, ТПМ – топирамат, ФБ – фенобарбитал, ФТ – фенитоин, ЭСМ – этосуксимид. \*число исследований соответствующего класса





**Table 47 Guide to anticonvulsant use**

Seizure type	Medication
Infantile spasms	ACTH, prednisolone, vigabatrin (especially in tuberous sclerosis)
Generalized tonic–clonic	
<3 yr	Phenobarbital, levetiracetam
3 to 16 yr	Divalproex sodium, levetiracetam, phenytoin
>16 yr	Lamotrigine, levetiracetam, divalproex sodium (avoid in girls)
Absence	Ethosuximide, divalproex sodium, lamotrigine
Partial	Carbamazepine, oxcarbazepine, levetiracetam, topiramate, lacosamide, zonisamide
Myoclonic	Levetiracetam, divalproex sodium (avoid divalproex sodium or valproic acid in patients with mitochondrial disorders), lamotrigine
Lennox–Gastaut syndrome	Divalproex sodium, benzodiazepines, zonisamide, felbamate, topiramate, lamotrigine

**Table 48 Anticonvulsant dosing**

Drug	Loading dose	Maintenance dose	Tablet/capsule	Suspension	Serum level
Carbamazepine	NA	10–30 mg/kg/day	100, 200 mg 100, 200 mg XR	100 mg/5 ml	4–12 µg/ml
Divalproex sodium	10 mg/kg	15–60 mg/kg/day	125, 250, 500 mg 250, 500 mg XR	–	50–125 µg/ml
Ethosuximide	NA	15–40 mg/kg/day	250 mg	250 mg/5 ml	40–100 µg/ml
Felbamate*	NA	15–45 mg/kg/day	400, 600 mg	600 mg/5 ml	NA
Gabapentin	NA	10–30 mg/kg/day	100, 300, 400, 600, 800 mg	250 mg/5 ml	A <sup>1</sup>
Lacosamide	NA	2–12 mg/kg/day	50, 100, 200 mg	10 mg/ml	NA
Lamotrigine**	NA	2–5 mg/kg/day (with VPA) 5–15 mg/kg/day (without VPA)	2, 5, 25, 50, 100 mg	–	A <sup>1</sup>
Levetiracetam	10–20 mg/kg	10–60 mg/kg/day	250, 500, 750 mg 1000 mg	100 mg/ml	A <sup>1</sup>
Oxcarbazepine	NA	10–60 mg/kg/day	150, 300, 600 mg	300 mg/5 ml	15–35 µg/ml
Phenobarbital	10–20 mg/kg	3–7 mg/kg/day	15, 16.2, 30, 32.4, 60, 64.8 mg	20 mg/5 ml	15–40 µg/ml
Phenytoin	15–20 mg/kg	3–5 mg/kg/day	30, 50, 100 mg	125 mg/5 ml	10–20 µg/ml
Topiramate	NA	2–12 mg/kg/day	15, 25, 30, 50, 100 mg	–	A <sup>1</sup>
Valproic acid	NA	15–60 mg/kg/day	250, 500 mg	250 mg/5 ml	50–125 µg/ml
Vigabatrin	NA	40–100 mg/kg/day	500 mg	500 mg powder	A <sup>1</sup>
Zonisamide	NA	2–12 mg/kg/day	25, 50, 100 mg	–	A <sup>1</sup>

\*Note warnings regarding aplastic anemia and hepatic failure

\*\*To avoid allergic reactions with lamotrigine, dose adjustments must be made at 2 week intervals initially, especially in children receiving valproic acid or divalproex sodium

A<sup>1</sup>: available, not routinely used; NA: not applicable; VPA: valproic acid or divalproex sodium; XR: extended release

# Алгоритм подбора АЭП

- Монотерапия АЭП первого ряда
- Вторая монотерапия АЭП первого ряда
- Третья монотерапия или дуотерапия
- Рассмотрение вопроса о фармакорезистентности и возможном хирургическом лечении
- Вторая и третья дуотерапия
- Рассмотреть вагус-стимуляцию
- Политерапия (3 АЭП)

# Специфические синдромы и типы приступов, возникшие или усугубившиеся вследствие приема определенных АЭП (Panayotopoulos, 2007)

Тип приступа	КБЗ	ОКК	ФТ	ЛТД	ВПК	ГБП	ВГБ	ТГБ	БДЗ
Абсансы	+++	+	+++		+	+	++	+	
Миоклонически	+++	+	+++	+		+	+		
ЮМЭ	++	+	++	+					

*Примечания: потенциальная или установленная аггравация: «+» - ограниченная, «++» - умеренная, «+++» - достоверная*

*БДЗ – бензодиазепин; БУЛ – болезнь Унферрихта-Лундборга; ВГБ – вигабатрин; ВПК – вальпроевая кислота; ГБП – габапентин; ДЭЦТП – доброкачественная эпилепсия с центрально-темпоральным пиком; КБЗ – карбамазепин; ЛТД – ламотриджин; МАЭ – миоклоническая аstaticкая эпилепсия; ОКК – окскарбамазепин; ТГБ – тиагабин; ЮМЭ – ювенильная миклоническая эпилепсия;*



# Специфические синдромы и типы приступов, возникшие или усугубившиеся вследствие приема определенных АЭП (Panayotopoulos, 2007)

Тип приступа	КБЗ	ОКК	ФТ	ЛТД	ВПК	ГБП	ВГБ	ТГБ	БДЗ
СЛГ/МАЭ	++	+	++	+		+	++		++
ДЭЦТП	++			+	+				
ТМЭМВ	+			++			+		
СЛК/ЭСЭС	+		+						
БУЛ			+						

**Примечания: потенциальная или установленная аггравация: «+» - ограниченная, «++» - умеренная, «+++» - достоверная**


БДЗ – бензодиазепин; БУЛ – болезнь Унферрихта-Лундборга; ВГБ – вигабатрин; ВПК – вальпроевая кислота; ГБП – габапентин; ДЭЦТП – доброкачественная эпилепсия с центральнотемпоральным пиком; КБЗ – карбамазепин; ЛТД – ламотриджин; МАЭ – миоклоническая астатическая эпилепсия; ОКК – окскарбамазепин;

СЛГ – синдром Леннокса-Гасто; СЛК – синдром Ландау-Клеффнера; ТГБ – тиагабин; ТМЭМВ – тяжелая миоклоническая эпилепсия младенческого возраста; ФТ – фенитоин; ЭСЭС – электрический статус эпилепсии сна;



# Побочные эффекты

---

- Связанные с дозой
  - Фармакодинамические
  - Взаимодействий
  - Слабовыраженные, не связанные с дозой
  - Общей безопасности, идиосинкратические
  - В долгосрочной перспективе
  - Тератогенные
- 

# Все АЭП могут вызывать нейротоксические и психологические побочные эффекты

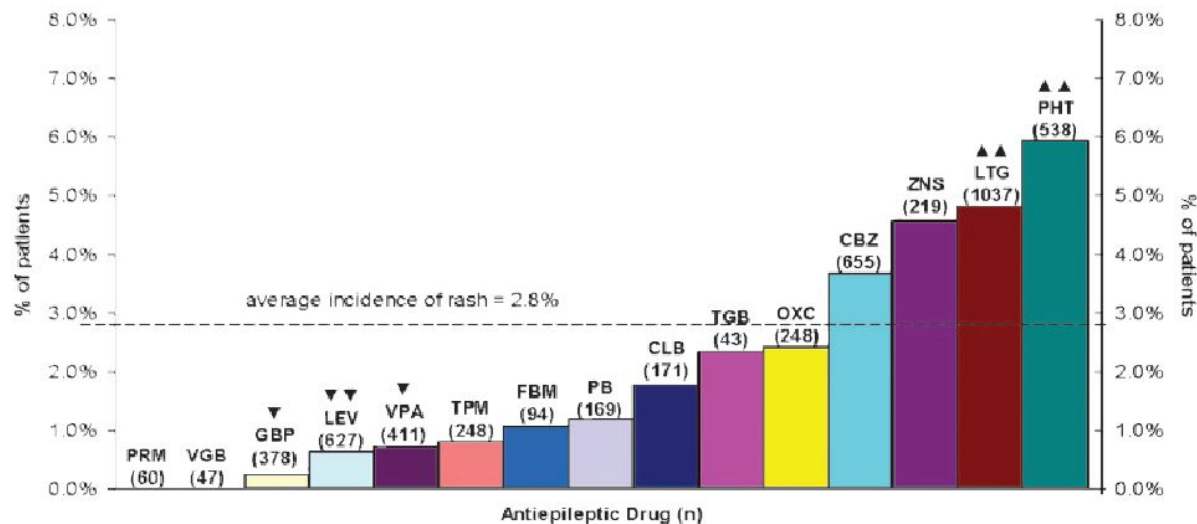
- Тщательное отслеживание на предмет эффективности и побочных эффектов может снизить риск возникновения нежелательных явлений
- Все новые препараты, назначаемые пациенту, должны быть проанализированы на предмет возможных побочных эффектов особенно в плане поведения и психических расстройств

# Сыпь связанная с АЭП

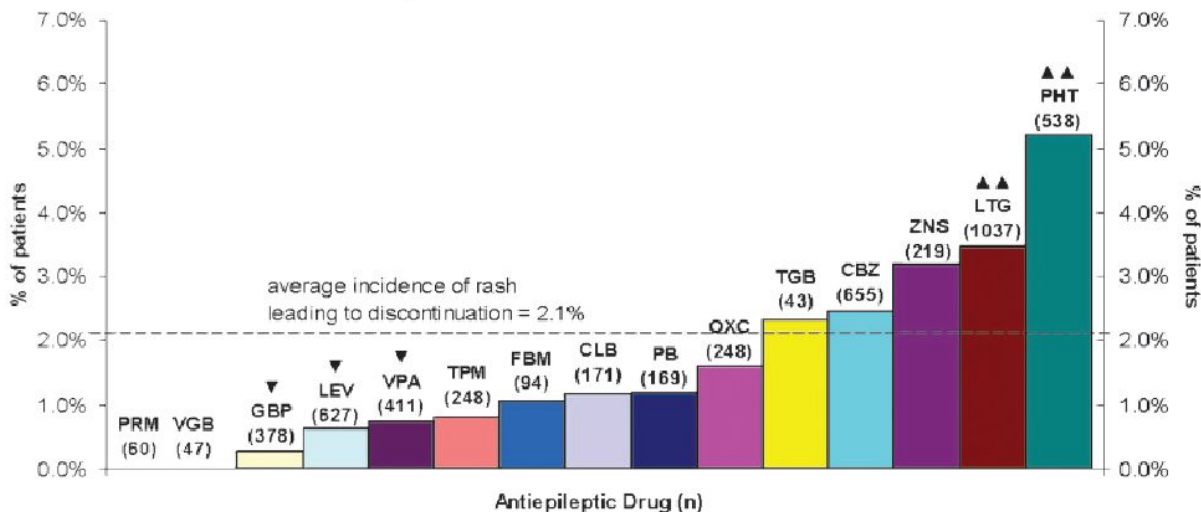
AED-related rash in adults with epilepsy: all patients

Наиболее часто:  
PHT, PHB,  
LTG, ZNS,  
CBZ, OXZ,

**A** Incidence of AED-rash\*



**B** Incidence of AED-rash leading to discontinuation



Наименее часто:  
TPM, VPA,  
LEV, LCS,  
GBP, TGB



**TABLE  
172-7****Antiepileptic Drugs and Risk of Skin Rash**

<i>High Risk</i>	<i>Low Risk</i>
Phenytoin	Valproate
Phenobarbital	Topiramate
Primidone	Gabapentin
Carbamazepine	Tiagabine
Oxcarbazepine	Levetiracetam
Lamotrigine	Lacosamide
Zonisamide	

Data from Asconape J. Some common issues in the use of antiepileptic drugs: *Semin Neurol* 2002;22:27.





**387** The face of a young child with drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome secondary to phenobarbital therapy.



**388** Characteristic rash of DRESS syndrome involving the legs of the same child as in **387**.

# Фармакогенетика и побочные реакции лекарств




Синдром Стивенса-Джонсона (SJS)

## HLA-B\*1502 и риск SJS/TEN

---

- Chung et al, 2004: CBZ-индуцированный SJS/TENS и HLA-B\*1502 в Китае
- 2007: FDA & MHRA рекомендовали HLA-типирование для всех пациентов азиатского происхождения перед назначением CBZ
- Пациентам с положительным результатом типирования *HLA-B\*1502* не рекомендуется назначать CBZ не убедившись, что потенциальная польза будет превосходить возможный риск
- Было опубликовано, что HLA-A\*31:01 является точным генетическим маркером для CBZ-индуцированных cADRs как для японской, так и европейской популяций.-

## **Проблема лекарственно-обусловленного увеличения массы тела**

- **Более часто привлекает внимание пациента (косметические причины), чем клиницистов (медицинские проблемы)**
  - **Изменения массы тела зависят от сведений, предоставляемых пациентом**
  - **Большинство неврологов не мониторируют вес пациентов (подростков/взрослых)**
  - **Изменения показателей рисков, ассоциированных с массой тела (напр. липидов, глюкозы, АД) могут выявляться другими специалистами и не являются рутинной практикой невропатологов**
- 

# АЭП-обусловленное изменение массы тела

Увеличивают вес      Снижают вес

VPA      TPM

GBP      FBM

CBZ

PGB

ZNS

Изменения массы тела, особенно ее увеличение – широко известный эффект АЭП

Недостаток исследований, специально изучающих АЭП-обусловленное изменение массы тела или связанных с ним метаболических эффектов



# Non–Dose-Related Adverse Events

<b>AED</b>	<b>Serious Adverse Events</b>	<b>Nonserious Adverse Events</b>
Gabapentin, Pregabalin	None?	Weight gain, peripheral edema, behavioral changes*
Lamotrigine	Rash, including Stevens-Johnson and TEN, hypersensitivity reactions	Tics* and insomnia
Levetiracetam	None?	Irritability/behavior change
Oxcarbazepine	Hyponatremia, rash	None
Tiagabine	Stupor or spike-wave stupor	Weakness
Topiramate	Renal calculi, open-angle glaucoma, hypohidrosis*	Metabolic acidosis, weight loss, language dysfunction
Zonisamide	Rash, renal calculi, hypohidrosis*	Irritability, photosensitivity, weight loss

## Основные побочные реакции АЭП, которые могут быть серьезными и иногда жизнеугрожающими

АЭП	Основные побочные реакции	Серьезные иногда жизнеугрожающие реакции
<b>Карбамазепин</b>	Идиосинкразия, седация, головная боль, атаксия, нистагм, диплопия, тремор, импотенция, гипонатриемия, аритмии сердца	Синдром Стивенса-Джонса, поражение печени, гематологические изменения
<b>Клобазам</b>	Выраженная седация, нарушения поведения и когнитивных функций, утомляемость, агрессивность, гиперсаливация, координаторные нарушения, сонливость, синдром отмены	Нет
<b>Клоназепам</b>	Выраженная седация, нарушения поведения и когнитивных функций, утомляемость, агрессивность, гиперсаливация, координаторные нарушения, сонливость, синдром отмены	нет

Панайотопулос С.П. Рациональная политерапия фокальной эпилепсии /Rational polytherapy of focal epilepsies. Based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines/ Международный неврологический журнал 5(15) 2007

## Основные побочные реакции АЭП, которые могут быть серьезными и иногда жизнеугрожающими (продолжение)

АЭП	Основные побочные реакции	Серьезные иногда жизнеугрожающие реакции
<b>Этосуксимид</b>	Идиосинкразия*, расстройства функций ЖКТ, анорексия, снижение массы тела, сонливость, фотофобия, головная боль	Синдром Стивенса-Джонсона, нарушения функции почек и печени, гематологические изменения
<b>Габапентин</b>	Увеличение массы тела**, периферические отеки, изменения поведения.	Нет
<b>Ламотриджин</b>	Идиосинкразия (сыпь)*, тики, инсомния, головокружение, диплопия, головная боль, атаксия, астения	Синдром Стивенса-Джонсона, поражение печени
<b>Леветирацетам</b>	Раздражительность, нарушения поведения, инсомния, астения. головокружения	нет

Панайотопулос С.П. Рациональная политерапия фокальной эпилепсии /Rational polytherapy of focal epilepsies. Based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines/ Международный неврологический журнал 5(15) 2007

## Основные побочные реакции АЭП, которые могут быть серьезными и иногда жизнеугрожающими (продолжение)

АЭП	Основные побочные реакции	Серьезные иногда жизнеугрожающие реакции
<b>Окскарбазепин</b>	Идиосинкразия (сыпь), головная боль, головокружение, слабость, тошнота, сомнолентность, атаксия, диплопия, гипонатриемия.	гематологические нарушения
<b>Фенобарбитал</b>	Идиосинкразия (сыпь), выраженное головокружение, седация, нарушение концентрации внимания, гиперкинезия и агитация у детей, синдром плечо-кисть	Синдром Стивенса-Джонса, гематологические нарушения
<b>Фенитоин</b>	Идиосинкразия (сыпь), атаксия, головокружение, летаргия, седация, энцефалопатия, гиперплазия десен, гирсутизм, дисморфизм, рахит, остеомаляция	Синдром Стивена-Джонсона, поражение печени и почек, гематологические нарушения
<b>Тиагабин</b>	Ступор, слабость	нет
<b>Вигабатрин</b>	Сонливость, утомляемость, увеличение массы тела, нарушения поведения	Нарушения полей зрения

Панайотопулос С.П. Рациональная политерапия фокальной эпилепсии /Rational polytherapy of focal epilepsies. Based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines/ Международный неврологический журнал 5(15) 2007


## Основные побочные реакции АЭП, которые могут быть серьезными и иногда жизнеугрожающими (продолжение)

АЭП	Основные побочные реакции	Серьезные иногда жизнеугрожающие реакции
<b>Топирамат</b>	Сомнолентность, анорексия, усталость, нервозность, трудность концентрации внимания, нарушение памяти, психомоторная заторможенность, метаболический ацидоз, снижение массы тела, нарушение речи, открытоугольная глаукома и другие нарушения зрения, парестезии, камни в почках	Нарушение функции печени, ангидроз
<b>Вальпроат</b>	Тошнота, рвота, диспепсия, тремор, увеличение массы тела, выпадение волос, гормональные нарушения у женщин	Поражение печени и поджелудочной железы
<b>Вигабатрин</b>	Сонливость, утомляемость, увеличение массы тела, нарушения поведения	Нарушения полей зрения
<b>Зонисамид</b>	Идиосинкразия, сонливость, анорексия, раздражительность, фотосенситивность, снижение массы тела, камни в почках	Синдром Стивенса-Джонсона, АГС, ангидроз

Панайотопулос С.П. Рациональная политерапия фокальной эпилепсии /Rational polytherapy of focal epilepsies. Based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines/ Международный неврологический журнал 5(15) 2007



# Мониторирование побочных действий АЭП

- Анализ крови с формулой
  - Анализ мочи
  - УЗИ печени
  - ЭКГ
  - Наблюдение гинеколога и андролога
  - Наблюдение нейропсихолога
  - Биохимия крови: печеночные пробы (Аст, Алт, ГГТ, тимоловая проба) электролиты (Са, К, Na, щелочная фосфотаза)
  - Денситометрия
- 

## Метаболический путь, эффекты АЭП, оказываемые на ферменты печени и взаимодействия с препаратами

АЭП	Путь метаболизма	Печеночные фермент-индукторы
Карбамазепин	печеночный	Фермент-индуктор (CYP2C, CYP3A, CYP1A2, микросомальная эпоксидгидролаза)
Клобазам	печеночный	нет
Клоназепам	печеночный	нет
Этосуксимид	печеночный	нет
Габапентин	почечный	нет
Ламотриджин	печеночный	Фермент-индуктор (UGT)
Леветирацетам	почечный	нет
Окскарбазепин	печеночный	Фермент-индуктор (CYP3A4, UGT), фермент-ингибитор CYP2C19
Фенобарбитал	печеночный	Фермент-индуктор (CYP2C, CYP3A, микросомальная эпоксид-гидролаза, UGT)

Панайотопулос С.П. Рациональная политерапия фокальной эпилепсии /Rational polytherapy of focal epilepsies. Based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines/ Международный неврологический журнал 5(15) 2007


## Метаболический путь, эффекты АЭП, оказываемые на ферменты печени и взаимодействия с препаратами (продолжение)

АЭП	Путь метаболизма	Печеночные фермент-индукторы
<b>Фенитоин</b>	печеночный (90%)	Фермент-индуктор (CYP2C, CYP3A, микросомальная эпоксид-гидролаза, UGT)
<b>Тиагабин</b>	печеночный	нет
<b>Топирамат</b>	печеночный < почечный	Фермент-индуктор (CYP3A4, b-окисление) и фермент-ингибитор (CYP2C19)
<b>Вальпроат</b>	печеночный	Фермент-индуктор (CYP2C9, микросомальная эпоксид-гидролаза, UGT)
<b>Вигабатрин</b>	почечный	нет
<b>Зонисамид</b>	печеночный	нет

**TABLE  
172-3****Anticonvulsant Induction of Hepatic  
Metabolic Enzymes**

<i>Inducers</i>	<i>Inhibitors</i>	<i>No or Minimal Effect</i>
Carbamazepine	Valproate	Gabapentin
Phenytoin	Felbamate	Lamotrigine
Phenobarbital		Topiramate
Primidone		Tiagabine
		Oxcarbazepine
		Levetiracetam
		Zonisamide

Adapted from Asconape J. Some common issues in the use of antiepileptic drugs:  
Semin Neurol 2002;22:27.



**Table 4. Antiepileptic Drug (AED) Pharmacokinetics in Non-Induced Patients**


Medication	Absorbed (%)	Binding (%)	Elimination	Half-life (hr)	Vd (L/kg)	Interactions with Other AEDs
<b>First generation</b>						
Carbamazepine	80	75–85	100% hepatic	6–15	0.8–2	Bi-D
Ethosuximide	Well absorbed	Insignificant	80% hepatic	25–60	0.62–0.72	Uni-D
Phenobarbital	100	50	75% hepatic	72–124	0.5–1	Bi-D
Phenytoin	95	90	100% hepatic	12–60	0.5–1	Bi-D
Valproic acid	100	80–90	100% hepatic	6–18	0.14–0.23	Bi-D
<b>Second generation</b>						
Clobazam	100	80–90	98% hepatic	36–42	1.4–1.8	Uni-D
Felbamate	90	25	55% hepatic	20–23	0.7–1	Bi-D
Gabapentin	<60*	0	100% renal	5–9	0.65–1.4	None
Lamotrigine	98	55	100% hepatic	25–32	0.9–1.3	Bi-D
Levetiracetam	100	10	Hydrolysis	6–8	0.7	None
Oxcarbazepine	~100	40	60%–90% hepatic	5–13	0.7	Bi-D
Pregabalin	>90	0	98% renal	5–6.5	0.5	None
Rufinamide	85*	34	98% hepatic	6–10	0.7–1.1	Bi-D
Tiagabine	90	96	100% hepatic	7–9	0.74–0.85	Uni-D
Topiramate	>80	15	50%–70% renal	21	0.6–0.8	Bi-D
Vigabatrin	100	0	95% renal	7.5	0.8	Uni-D
Zonisamide	80–100	40–60	50%–70% hepatic	63	1.45	Uni-D
<b>Third generation</b>						
Ezogabine	60	80	60% hepatic	7–11	2–3	Bi-D
Lacosamide	100	<15	40% renal	13	0.6	None
Perampanel	100	96	Extensive hepatic	105	Not reported	Uni-D

\*Saturable absorption, so that percentage absorbed decreases with increasing doses.

Bi-D = causes and is affected by drug interactions; Uni-D = affected by other medications; Vd = volume of distribution.



# АЭП которые проявляют терапевтическую эффективность быстро и при низких дозах

- СВЗ- (риск появления сыпи при быстрой титрации)
  - LEV- эффективен в низких дозах
  - РНТ – (риск появления сыпи при быстрой титрации)
  - ТРМ- эффективен в низких дозах
  - VPA- начальные терапевтические и конечные дозы хорошо переносятся
- 

# Скорость снижения дозировки различных препаратов

АЭП	снижение дозировки препарата (%)
Фенобарбитал	20-25% в месяц
Бензодиазепины	20-25% в месяц
Фенитоин	20-25% в неделю
Карбамазепин	20-25% в 2 недели
Вальпроаты	25% в неделю
Этосуксимид	50% в неделю
Другие АЭП	20-25% в 2 недели

В зависимости от степени эксацербации припадков можно либо вернуться к прежней дозировке АЭП, либо задержать последующее снижение дозировки.

# Терапевтический лекарственный мониторинг

метод, позволяющий подобрать индивидуальную эффективную дозу антиконвульсанта, не вызывая при этом токсических эффектов.

Терапевтический диапазон должен рассматриваться как ориентир, а концентрация препарата в плазме оцениваться в контексте клинических симптомов и течения заболевания. Кроме того, имеются основания считать, что терапевтические уровни для детей, особенно в грудном возрасте, могут быть выше, чем для взрослых.

## Терапевтический диапазон концентраций антиконвульсантов

CBZ	PB	PHT	PRM	VPA	ETS	(МКГ/МЛ) CZP	LTG	LEV	OXC	TPM	VGB	CLB
4-12	10-40	10-20	4-13	50-100	40-100	0,02-0,08	1-15	6-20	13-28	2-25	1-36	0,06-0,85

Примечания: CBZ – карбамазепин, PB – фенобарбитал, PHT – фенитоин, PRM – примидон, VPA – вальпроат, ETS – этосуксимид, CZP – клоназепам, LTG – ламотриджин, LEV – леветирацетам, OXC – окскарбазепин, TPM – топирамат, VGB – вигабатрин, CLB – клобазам

# Кетогенная диета



- Кетогенная диета, основанная на воспроизведении состояний кетоза и ацидоза при голодании, представляет собой вполне реальную альтернативу медикаментозному лечению при синдроме Леннокса—Гасто и других резистентных к терапии эпилептических синдромов. Механизм контроля за припадками при использовании данного метода диетотерапии остается неясным.
- Указанная диета считается особенно эффективной при лечении детей в возрасте 2—5 лет с малыми моторными припадками (у детей более старшего возраста сложно поддерживать состояние кетоза)

Vining E. P. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet//Arch. Neurol. 1998. Vol. 55. P. 1433-1437. I, 1997, 1329, с 624.

Menkes J. H., Sankar R. Paroxysmal disorders. In: "Child neurology" (Menkes J. H., Sarnat H. B., eds.). 6-th ed. Philadelphia-Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2000, p. 919-1026.]

# Рациональная политерапия эпилепсии

«Рациональная политерапия» - наиболее эффективная и хорошо переносимая комбинация АЭП

Эффективность АЭП в отношении эпилепсии достигается в результате комплексного механизма действия на различные звенья эпилептогенеза

Наибольшая эффективность достигается при сочетании АЭП с разным механизмом действия



# Наиболее существенные фармакокинетические взаимодействия АЭП

	CBZ	PHT	PB	PRM	VPA	ESM	LTG	TPM	VGB	OXC	LEV	GBP
CBZ	↓	↓	↓	↓	↑E					↑E		
PHT									↓			
PB					↑							
PRM	↓	↓	↓		↑PB							
VPA	↓	↓	↓	↓								
ESM	↓	↓	↓	↓	↑							
LTG	↓	↓	↓	↓	↑					↓		
TPM	↓	↓	↓	↓								
VGB												
OXC	↓	↓	↓	↓								
LEV												
GBP												

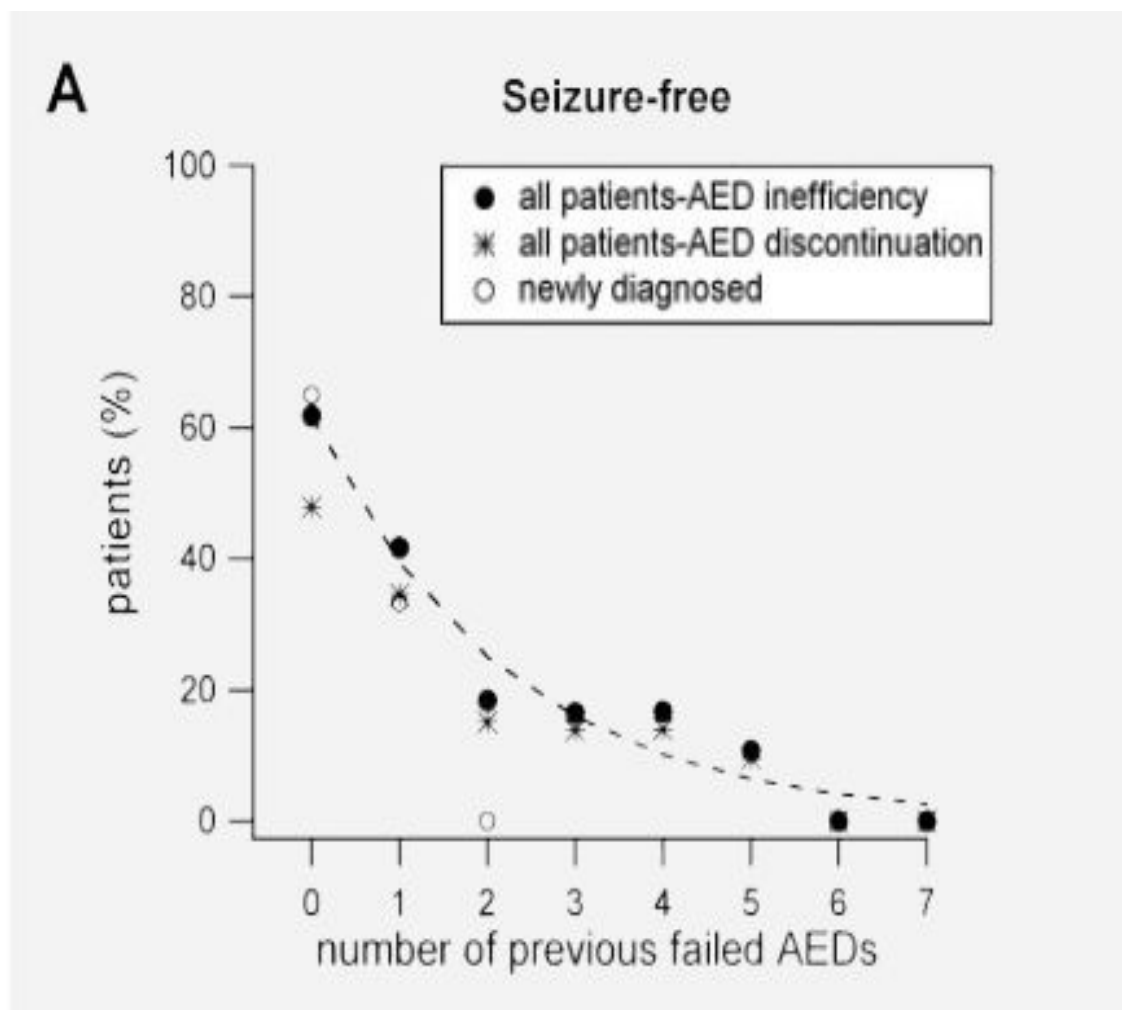
Верхняя горизонтальная строка – добавляемый препарат.

Крайний слева вертикальный столбец – препарат, концентрация которого оценивается.

↑ – повышение концентрации, ↓ – понижение концентрации

Примечания. CBZ – карбамазепин, PB – фенобарбитал, PHT – фенитоин, PRM – примидон, VPA – вальпроат, ETS – этосуксимид, CZP – клоназепам, LTG – ламотриджин, LEV – леветирацетам, OXC – окскарбазепин, TPM – топирамат, VGB – вигабатрин, E – карбамазепина эпоксид.

# Вероятность достижения контроля над приступами уменьшается по мере увеличения числа применяемых АЭП



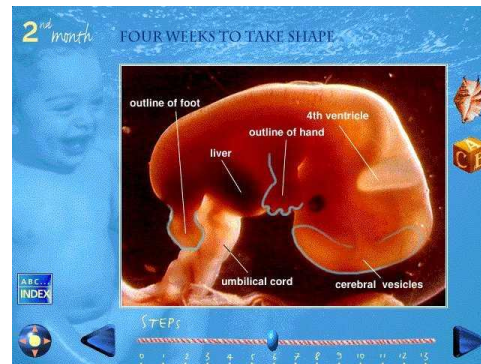
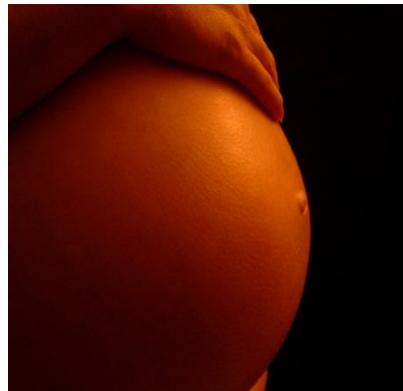
n=478; период наблюдения январь 1999-декабрь 2004 в одной клинике

Достижение ремиссии снижается с 62% (1-й АЭП), до 42% (+1), 17% (2-5 АЭП), 0% 6-7 АЭП

## Выводы:

- Резистентность развивается постепенно
- Относительная резистентность должна быть диагностирована после неудачи применения 2 АЭП
- Абсолютная отсутствие контроля над приступами после 6 АЭП

# Женщины с эпилепсией



# Идеальный препарат для женщин

- Не влияет на стероидные гормоны  
яичников

вигабатрин, габапентин, ламотриджин,  
прегабалин, леветирацетам, топирамат  
( $<200$  мг/день), зонисамид

- Не взаимодействует с контрацептивными  
стероидами

вигабатрин, габапентин, прегабалин,  
леветирацетам, топирамат ( $<200$  мг/день),  
зонисамид, этосуксимид, бензодиазпины,  
вальпроаты

# Идеальный препарат для женщин

- **Не связан с развитием поликистоза яичников**

Все препараты, за исключением вальпроатов (могут вызывать возможно из-за увеличения массы тела)
- **Низкий риск тератогенности**


Возможно габапентин, леветирацетам, зонизамид и вигабатрин более безопасны – слишком мало данных. Регистр беременностей показывает достаточную безопасность ламотриджина и топирамата, но сейчас появились сообщения о расщеплении неба при использовании высоких доз.
- **Не увеличивает риск развития остеопороза**

CBZ, РНТ и VPA применялись. Возможно наиболее безопасным будут новые препараты, особенно, не имеющие печеночного метаболизма – слишком мало информации, но случаи применения показывают, что это оправдано.



# Побочные эффекты противоэпилептических препаратов во время беременности

---

- Перинатальная смерть, задержка внутриутробного развития
  - Большие врожденные мальформации
  - Малые аномалии/ дисморфические изменения
  - Задержка развития
- 

# Фетальный антиконвульсанный синдром

---

1970 Триметадион


(дисморфизм, задержка умственного развития)

1976 Фенитоин

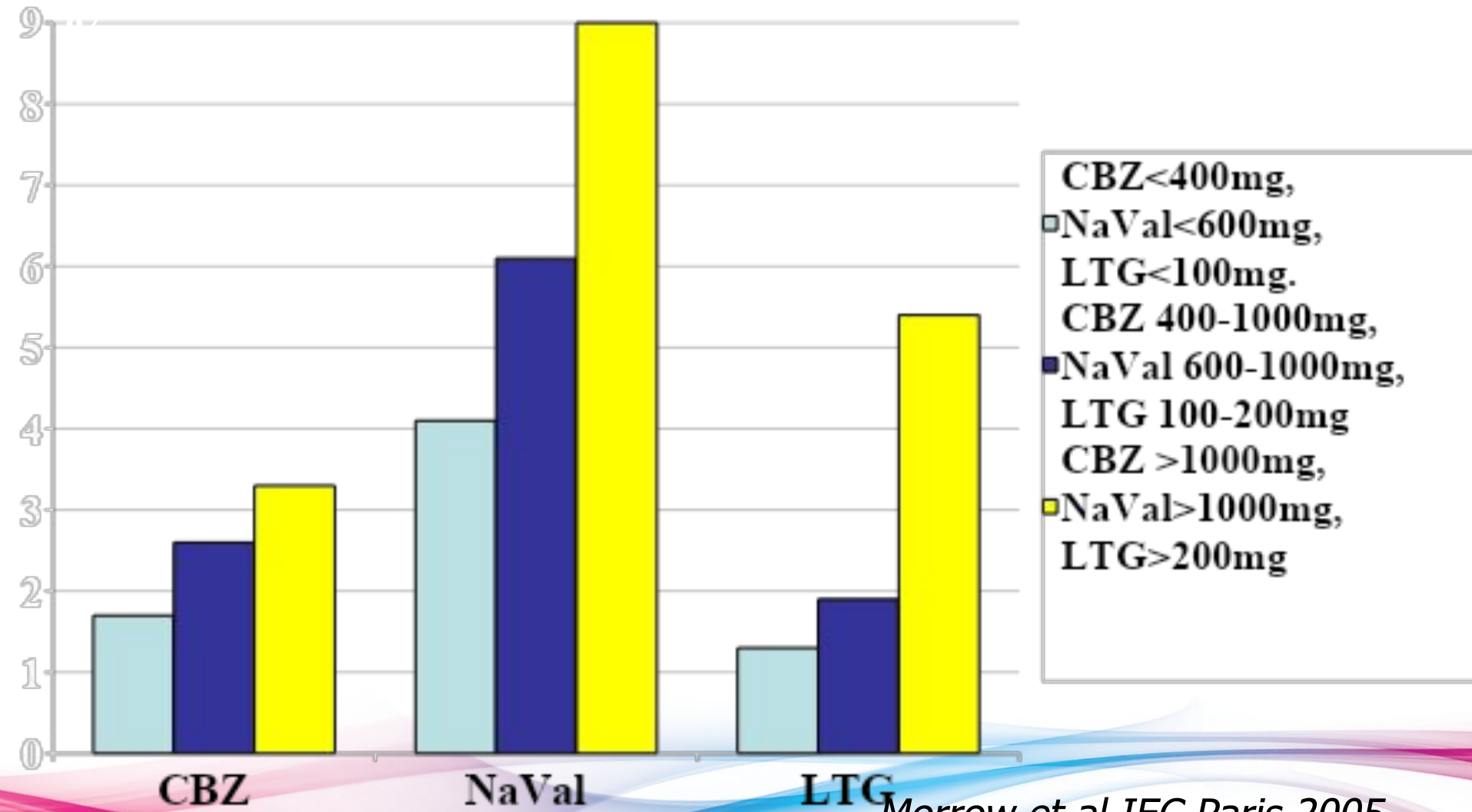
1984 Вальпроат

1989 Карбамазепин

Все включают лицевые, кардиальные и аномалии  
пальцев



# Частота мальформаций в зависимости от дозы АЭП




Morrow et al IEC Paris 2005

# Грудное вскармливание и АЭП

---


## Содержание АЭП в молоке в зависимости от концентрации в сыворотке крови матери:

- барбитураты (фенобарбитал, бензонал и др.) - 36-41%;
  - карбамазепины (финлепсин, тегретол и др.) – 41-60%;
  - **суксилеп – 86%;**
  - вальпроевая кислота неэскретируется в грудное молоко. Токсического эффекта на новорождённого не выявлено.
- 

# Вопросы связанные с возрастом

---

С возрастом физиология меняется что меняет фармакокинетику препаратов: увеличивается уровень распределения за счет увеличения липофильности тканей, также ухудшаются почечные функции. ухудшает функции печени с меняет функции элиминации АЭП что требует мониторингования концентрации препарата в крови.





# Вопросы связанные с возрастом

- Пожилым могут потребоваться более низкие дозы АЭП
- У пожилых людей выше риск межлекарственных взаимодействий
- У детей младшего возраста более высокие показатели клиренса и им могут потребоваться более высокие дозы
- Профили побочных эффектов могут отличаться у детей и пожилых людей по сравнению со средневозрастными группами



## Вопросы связанные с возрастом

---

Пожилые:


Побочные эффекты старых препаратов:

тремор, увеличение массы тела, панкреатит, тромбоцитопения, гипонатриемия, гиперамониемия, эффекты со стороны ЦНС, такие как головокружение и атаксия

Вальпроат-обусловленные экстрапирамидальные расстройства и деменция (E. Ven-Mennahen, 2012)




# Сопутствующие заболевания

- АЭП могут ухудшать течение сопутствующих заболеваний особенно посредством межлекарственных взаимодействий
  - Учитывайте потенциальные фармакодинамические эффекты при добавлении новых препаратов к другим режимам терапии
  - АЭП с наименьшим риском межлекарственных взаимодействий: Габапентин, Леветирацетам, Прегабалин, Вигабатрин, Топирамат <200мг/день и Зонисамид
- 

**Генерический препарат или  
воспроизведенный препарат –  
это лекарство с истекшим сроком  
патентной защиты, которое может  
быть изготовлено любой  
фармацевтической  
фирмой под международным  
непатентованным названием  
(МНН) или коммерческим  
названием**



# Биологическая эквивалентность

- Два лекарственных препарата биоэквивалентны, если они фармацевтически эквивалентны или альтернативны и если их биодоступность (скорость и степень всасывания) после введения в одинаковой молярной дозе сходна в такой степени, что их эффективность и безопасность в основном одинаковы {EU}.
  - Биоэквивалентные лекарственные препараты — это фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые имеют сравнимую биодоступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях {FDA}.
- 

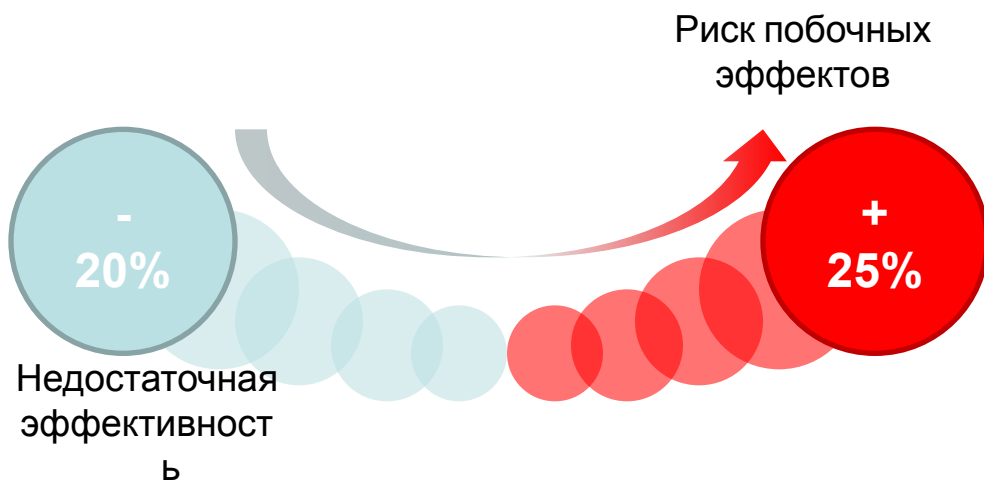


Биоэквивалентность определяют после однократного рандомизированного попеременного приема препаратов натощак здоровыми добровольцами. Однако, доказано, что биохимические реакции пациента с эпилепсией отличаются от биохимизма здорового человека<sup>1</sup>

Определяют площадь под фармакокинетической кривой (изменение концентрации активного вещества в плазме крови во времени);  $C_{\max}$  – максимум или пик концентрации лекарственного вещества в крови;  $t_{\max}$  – время достижения максимальной концентрации вещества.

1. Kramer G. Genetic substitution in antiepileptic drug therapy: do new regulations match clinical experience? Congress of European Federation Abstract Book, 2005

Два препарата биоэквивалентны, если они имеют подобные фармакокинетические показатели – их различие не должно превышать статистически допустимых отклонений (-20%/+25%).



У детей незрелость физиологических систем и ускоренный метаболизм являются причиной непрогнозируемой биодоступности и эффективности генерика<sup>1</sup>

1. Майковский И. и соавт. Оригинальные препараты и генерики в эпилепсии: биофармацевтические, фармакинетические, фармакологические, клинические и экономические проблемы. Международный неврологический журнал, 2006, № 6(10). С.23-32

## Терапевтическая эквивалентность

- Лекарственный препарат терапевтически эквивалентен другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию или лекарственное вещество и, по результатам клинических исследований, обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, чья эффективность и безопасность установлены {EU}.
- Терапевтически эквивалентными лекарственные препараты могут считаться только в том случае, если они фармацевтически эквивалентны и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при использовании пациентами в соответствии с указаниями на этикетке {FDA}.

# Особенности лечения эпилепсии генериками

- Высокий риск возникновения побочных явлений (чаще нарушения ЦНС) как правило, связанные с уровнем концентрации препарат в крови
- Некоторые АЭП имеют узкий терапевтический индекс:
- FDA определено, что разница между минимальной токсической концентрацией и минимальной эффективной терапевтической концентрацией менее чем в 2 раза (особенно важно для CBZ, PHT и VPA)
- Некоторые пациенты могут иметь еще меньшие различия между эффективностью и токсичностью

# Особенности лечения эпилепсии генериками

- Иногда необходимо титрование дозы в течение нескольких недель, чтобы избежать побочных эффектов:  
смена препарата во время титрования дозы может иметь непредсказуемые последствия
- Смена терапии оригинальным препаратом на генерик, или одного генерика на другой может привести к побочным эффектам или приступам



# Особенности лечения эпилепсии генериками

- Недопустима замена лекарственных форм (в том числе и генерика на бренд) при достижении стойкого контроля припадков
- При назначении генерических препаратов больной должен быть информирован о том, что терапия начинается с генерического препарата при наличии на рынке оригинального
- Следует помнить что возможная экономия средств при приеме генерика может обернуться: серьезными последствиями возобновления приступов и непредсказуемым воздействием на уровни других АЭП
- Необходимы исследования, чтобы лучше понять эти риски, и, чтобы определить, какие пациенты более уязвимы

# Особенности лечения эпилепсии генериками

- Замену бренда на генерик или генерика на генерик и даже генерика на бренд может осуществить только врач, предварительно проинформировав больного. Подобная замена фармацевтом недопустима
- Клиницист должен быть уверен в длительной доступности генерика пациенту, то есть в длительном пребывании препарата на рынке
- Генерический ПЭП обязательно должен иметь подтвержденную биоэквивалентность брендовому препарату и данные результатов этого исследования должны быть доступны



**«Главный критерий  
успеха лечения  
эпилепсии -  
качество жизни  
пациента»**

**Карлов В.А.**

*Член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор*

# Правильно подобранная противоэпилептическая терапия

## Обеспечивает достижение ремиссии:

- отсутствие приступов и эпи активности на ЭЭГ

## Предотвращает осложнения эпилепсии:

- неврологические (травмы и др.)
- психические (депрессии, тревоги и др.)
- психосоциальные (отчуждение, изоляция и др.)

## Социализирует в обществе:

- обучение
- получение работы
- создание семьи



# Спасибо за внимание!

[GUZEL8144@yandex.ru](mailto:GUZEL8144@yandex.ru)

8 912 856 8144

