

*Современная
фармакотерапия
эпилепсии у детей*

Милованова О.А.

Общие принципы стратегии АЭП терапии



АЭП: спектр эффективности

Широкий спектр

- *Phenobarbital* (1912)
- *Sodium valproate*
- *Benzodiazepines*
- *Lamotrigine*(1997),
- *Topiramate* (1999)
- *Levetiracetam*(2002).

Узкий спектр

- *Phenytoin*
- *Carbamazepine*
- *Ethosuximide*
- *Gabapentin*
- *Oxcarbazepine*

Преимущества монотерапии АЭП

- *Снижение риска побочных явлений*
- *Не возникает отрицательное взаимодействие между АЭП*
- *Удобство в применении*
- *Меньше стоимость лечения*
- *Контроль концентрации АЭП в крови*
- ***Политерапия***
- *Резистентность к базовому препарату*
- *В случае отсутствия эффекта - изменить дозировки или произвести замену АЭП*

Причины неэффективности АЭП терапии

Объективные

- *Порок развития головного мозга*
- *Прогрессирование нейродегенеративного заболевания*

Субъективные

- *Неправильный диагноз*
- *Неправильное назначение препарата*
- *Неадекватная дозировка*
- *Невыполнение пациентом рекомендаций*

Контроль за эффективностью и безопасностью

- *Ведение дневника приступов*
- *Электроэнцефалографическое обследование*
- *Общие и биохимические анализы мочи и крови*
- *Ультразвуковое обследование органов брюшной полости*
- *Контроль концентрации АЭП в крови*

Нерешенные проблемы АЭП терапии



Более высокая безопасность

- *препараты первой линии терапии обладают низким уровнем безопасности, например: вальпроаты ухудшение когнитивных функций, прибавка веса, тремор, выпадение волос. Возможны тяжелые повреждения печени и поджелудочной железы.*
- S. Shovron: Handbook of Epilepsy Treatment, 2000.
-

Показания для назначения новых АЭП

- *Фармакорезистентная эпилепсия*
- *Неэффективность политерапии*
- *Выявление нежелательных побочных эффектов*

Свойства, учитываемые при выборе НОВЫХ АЭП

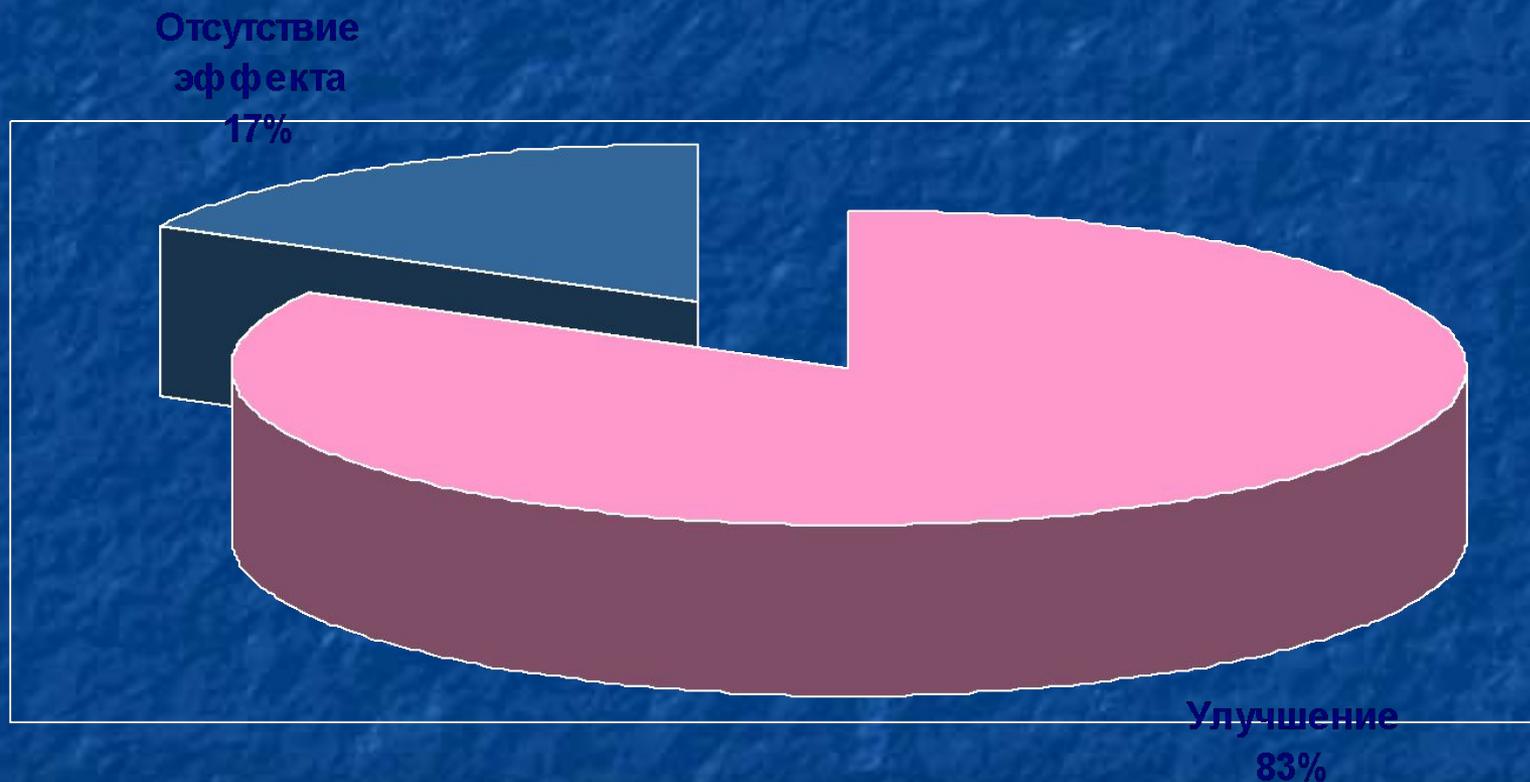
- *Спектр активности (припадок/синдром)*
- *Эффективность*
- *Профиль переносимости*
- *Лекарственные взаимодействия*
- *Простота употребления*
- *Цена*

- *Топирамат*
- *зарегистрирован в 1999 году*

Инструкция по медицинскому применению препарата Топамакс. Фармакологический комитет МЗ РФ (2002)

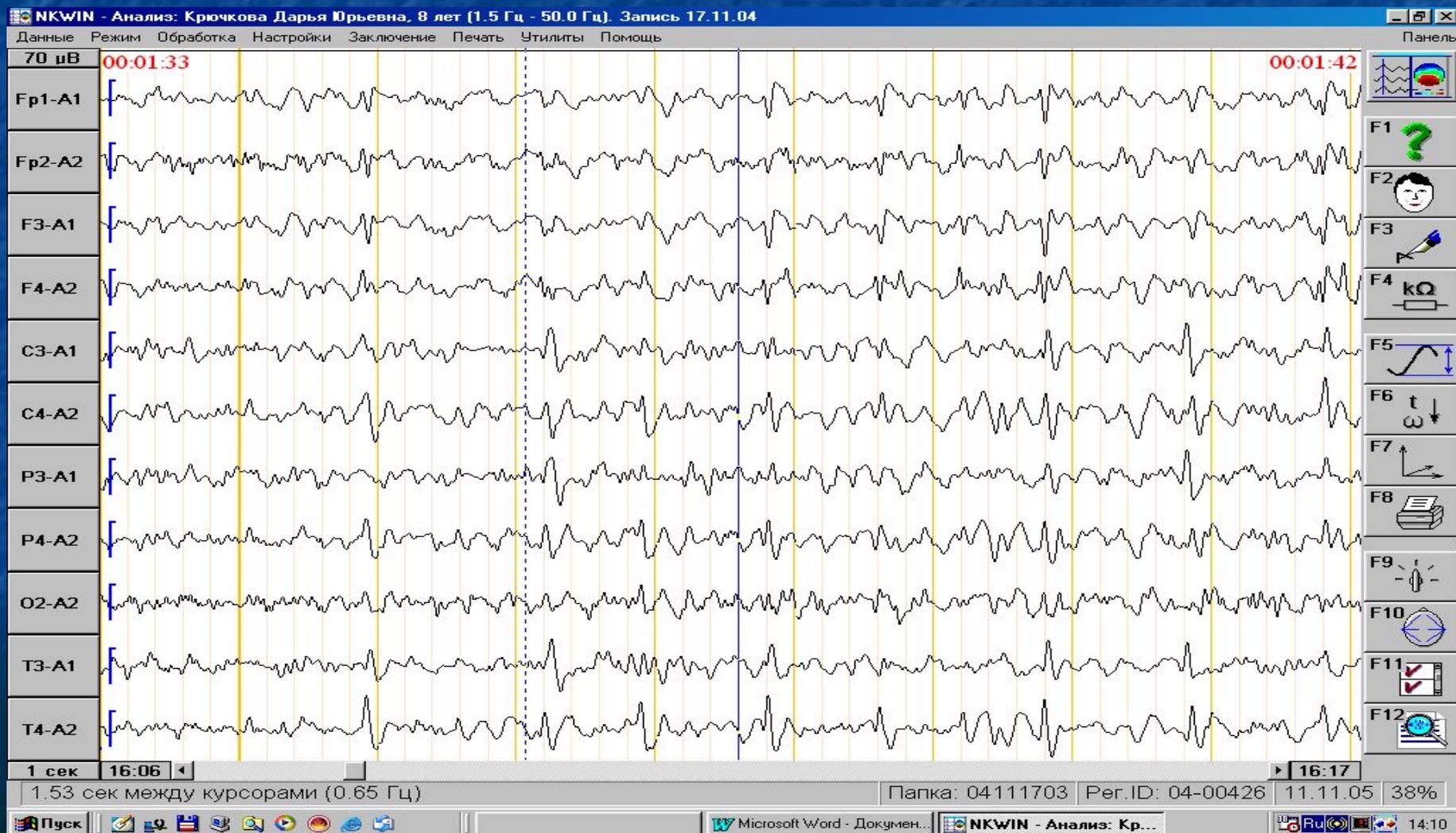
- Парциальные или генерализованные тонико-клонические приступы у детей (в качестве монотерапии или в комбинации с другими АЭП,*
- Дополнительная терапия при лечении приступов, связанных с синдромом Леннокса – Гасто,*
- Впервые диагностированная эпилепсия у взрослых и детей старше 2 лет.*

Результаты исследования монотерапия (топамакс) (Зыков В.П., и др. 2004)

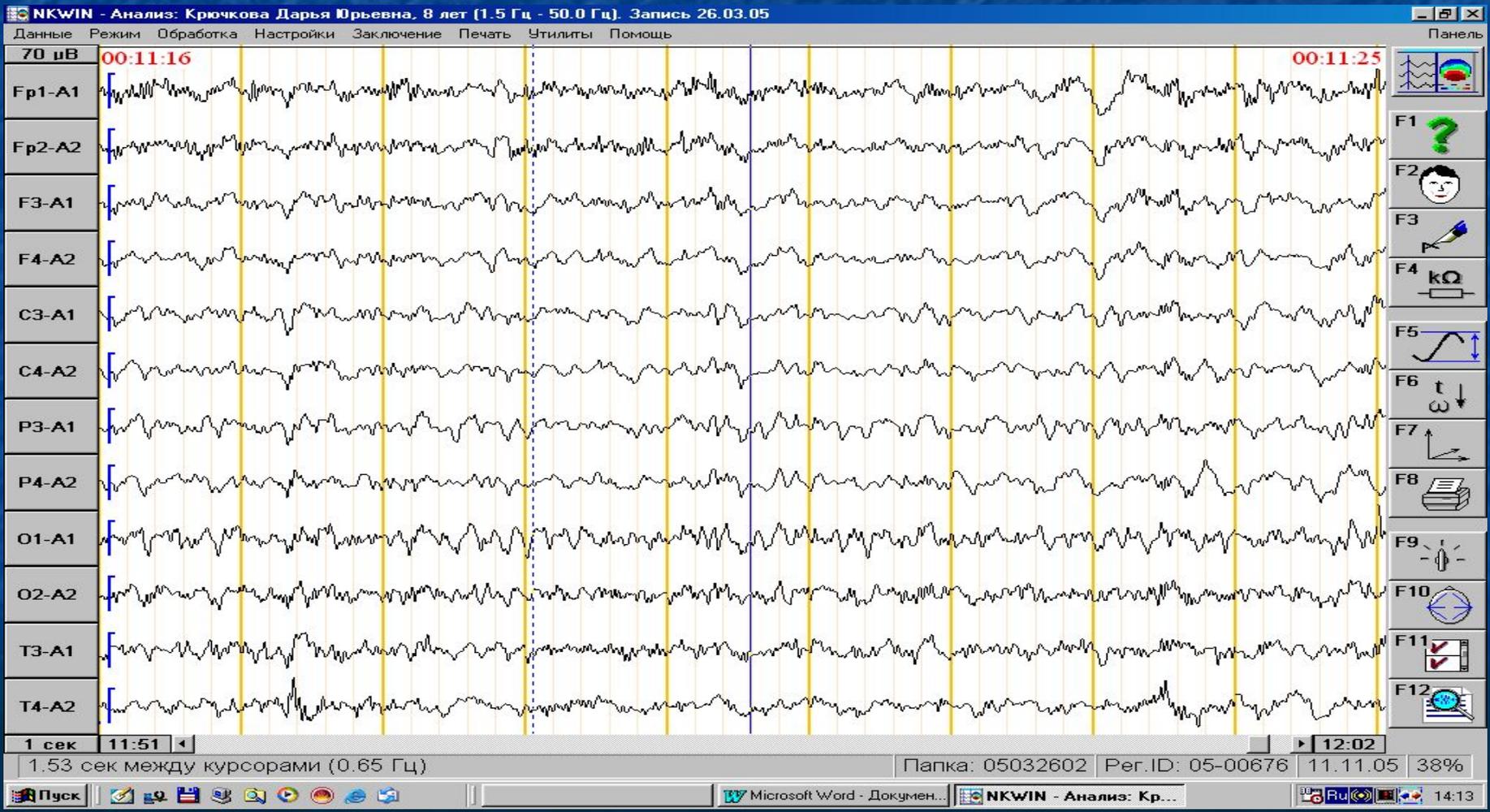


✓ **Минимальная эффективная доза
топирамата при монотерапии 5 мг/кг/сут**

До лечения К.Д. 8 лет (доброкачественная идиопатическая парциальная эпилепсия с центрo-темпоральными спайками)



К.Д. 8 лет (Доброкачественная идиопатическая парциальная эпилепсия с центрo-темпоральными спайками). Повторная ЭЭГ на монотерапии (топамакс) в дозе 4,5 мг/кг/сут



Топирамат (топамакс) Моноterapia

- **Начальная доза 0,5 - 1 мг/кг/сут.**
- **Оптимальная терапевтическая доза – 5 мг/кг/сут.**
- **Максимальная доза - 10 мг/кг/сут**

Наиболее распространенные побочные эффекты при монотерапии

Число больных, %

	TRM 100 мг (N=210)	CBZ 600 мг (N=126)	VPA 1250 мг (N=78)
Парестезии	25	4	3
Уменьшение аппетита	11	5	4
Потеря веса	10	8	1
Слабость	20	29	18
Головная боль	25	29	18
Тошнота	7	20	14
Головокружение	13	16	10
Боль в животе	3	10	4
Сыпь	6	10	5
Менструальные нарушения	2	10	2
Тремор	3	2	17
Сонливость	12	14	15
Аллопеция	4	2	14
Прибавка в весе	2	2	12

Побочные действия топирамата

Со стороны нервной системы - часто (особенно во время подбора дозы) атаксия, снижение концентрации внимания, головокружение, чувство усталости, парестезии, сонливость, нарушение мышления, психомоторная заторможенность, эмоциональная лабильность.

Со стороны пищеварительной системы в отдельных случаях - повышение показателей функциональных печеночных проб, гепатит, печёночная недостаточность.

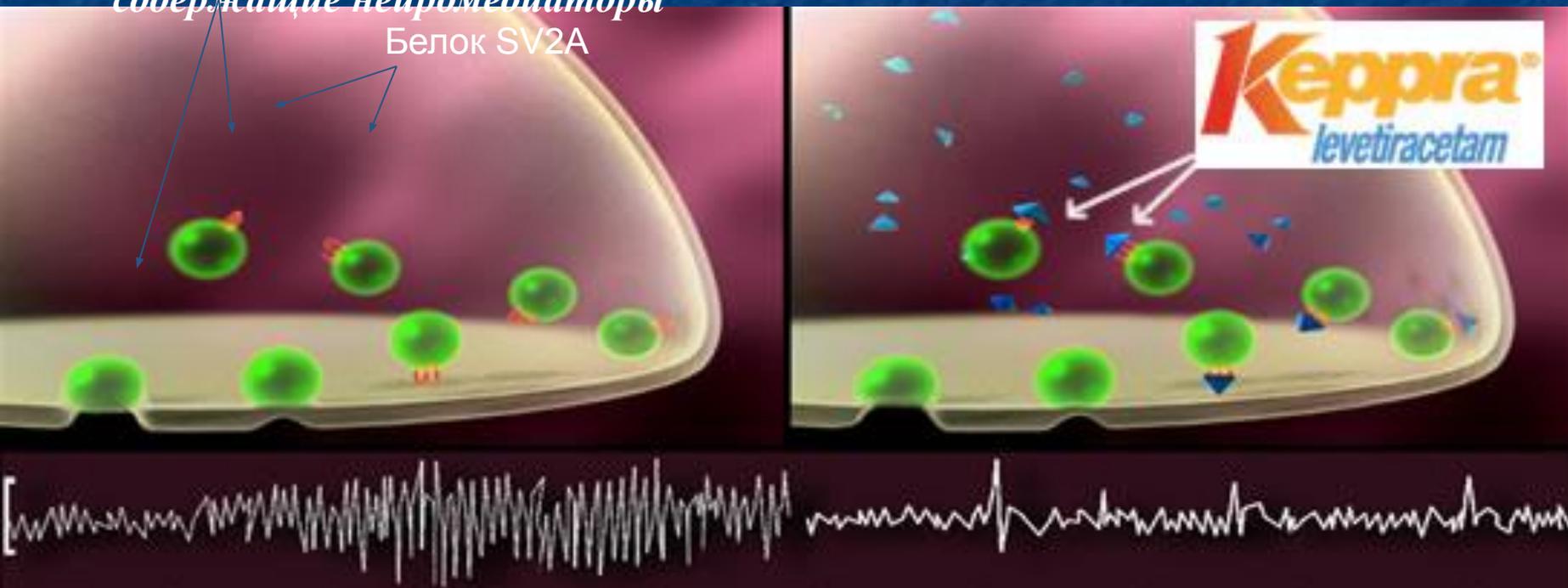
Прочие: повышенный риск нефролитиаза, уменьшение массы тела.

- *Леветирацетам (Кеппра)
зарегистрирован в 2002 году*

Леветирацетам – механизм действия*

синаптические пузырьки,
содержащие нейромедиаторы

Белок SV2A



Lynch BA et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Jun 29;101(26):9861-6. Epub 2004 Jun 21. Lynch BA et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Jun 29;101(26):9861-6. Epub 2004 Jun 21.

“The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam.”

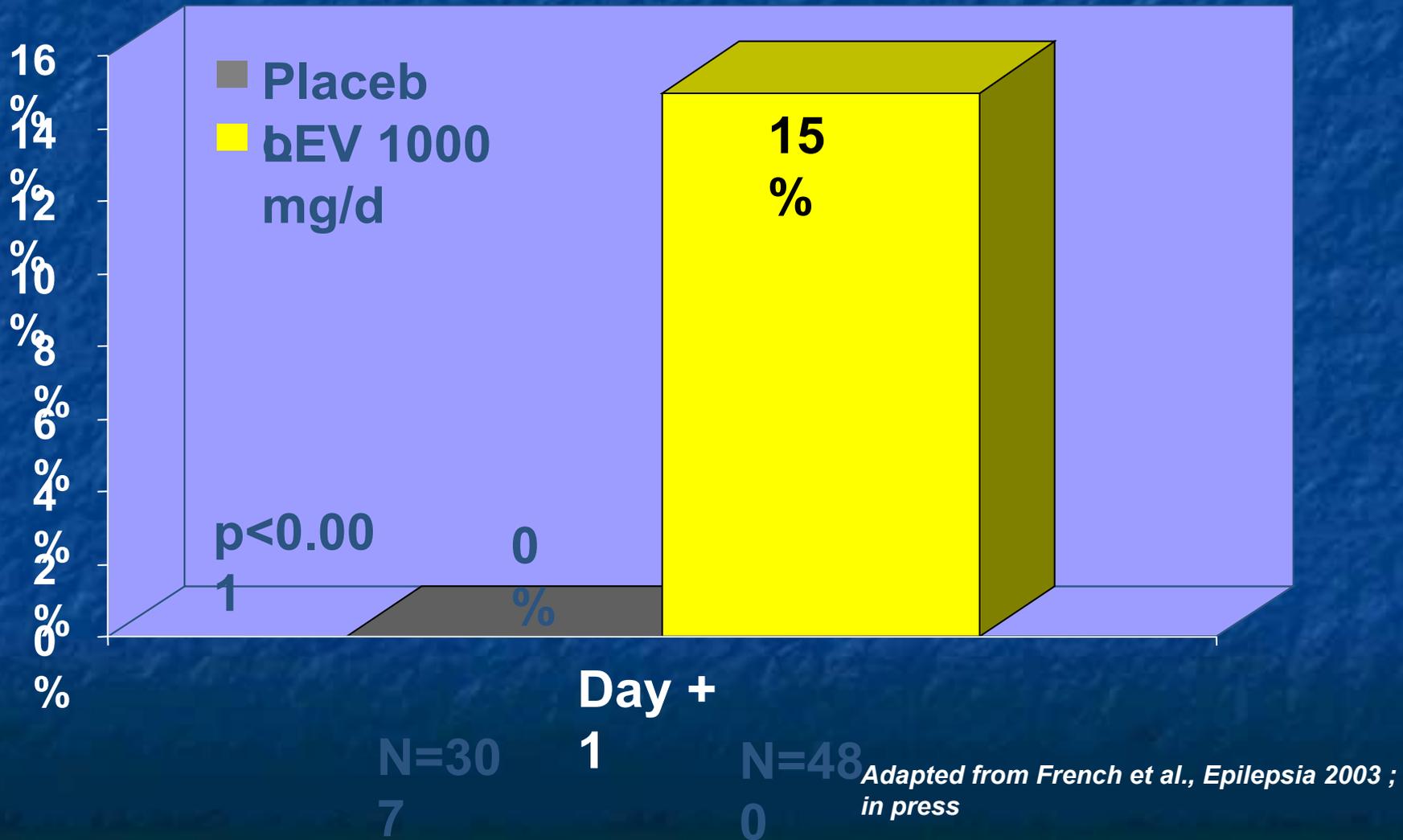
Особенности фармакокинетики

- Биодоступность ~100
- Линейная зависимость между суточной дозой и плазменной концентрацией
- Время достижения пиковой концентрации – 1-1,3 часа.
- Период полувыведения- 6-8 часов
- Связывание с белками плазмы – минимальное, <10%
- Не метаболизируется в печени
- Вывод в неизменном виде через почки
- Титрация дозы - быстрая; стартовая доза – эффективная доза. Дозировка - дважды в день
- Лекарственные взаимодействия - отсутствуют

Показания

- **Дополнительная терапия при парциальных припадках (ПП/СПП/ВГСП)**
- **Педиатрия в Австралии с 2003 г, в США и Европе – с 2005 г, в России – процесс регистрации**
- **По результатам клинических исследований регистрируются показания при ЮМЭ и ИГЭ**

Эффективен с первого дня



Кеппра: лекарственные формы

- Таблетки по 250 мг
(голубые)
- Таблетки по 500 мг
(желтые)
- Таблетки по 750 мг
(оранжевые)
- Таблетки по 1000 мг
(белые)
- Суспензия 10%

Кеппра: дозировка и применение

- *У детей начальная терапевтическая доза 10 мг/кг/день.*
- *Возможно повышение до 30 мг/кг/день.*
- *Описаны случаи применения до 100 мг/кг/день при некурабельных эпилепсиях.*

Не ухудшает когнитивные функции



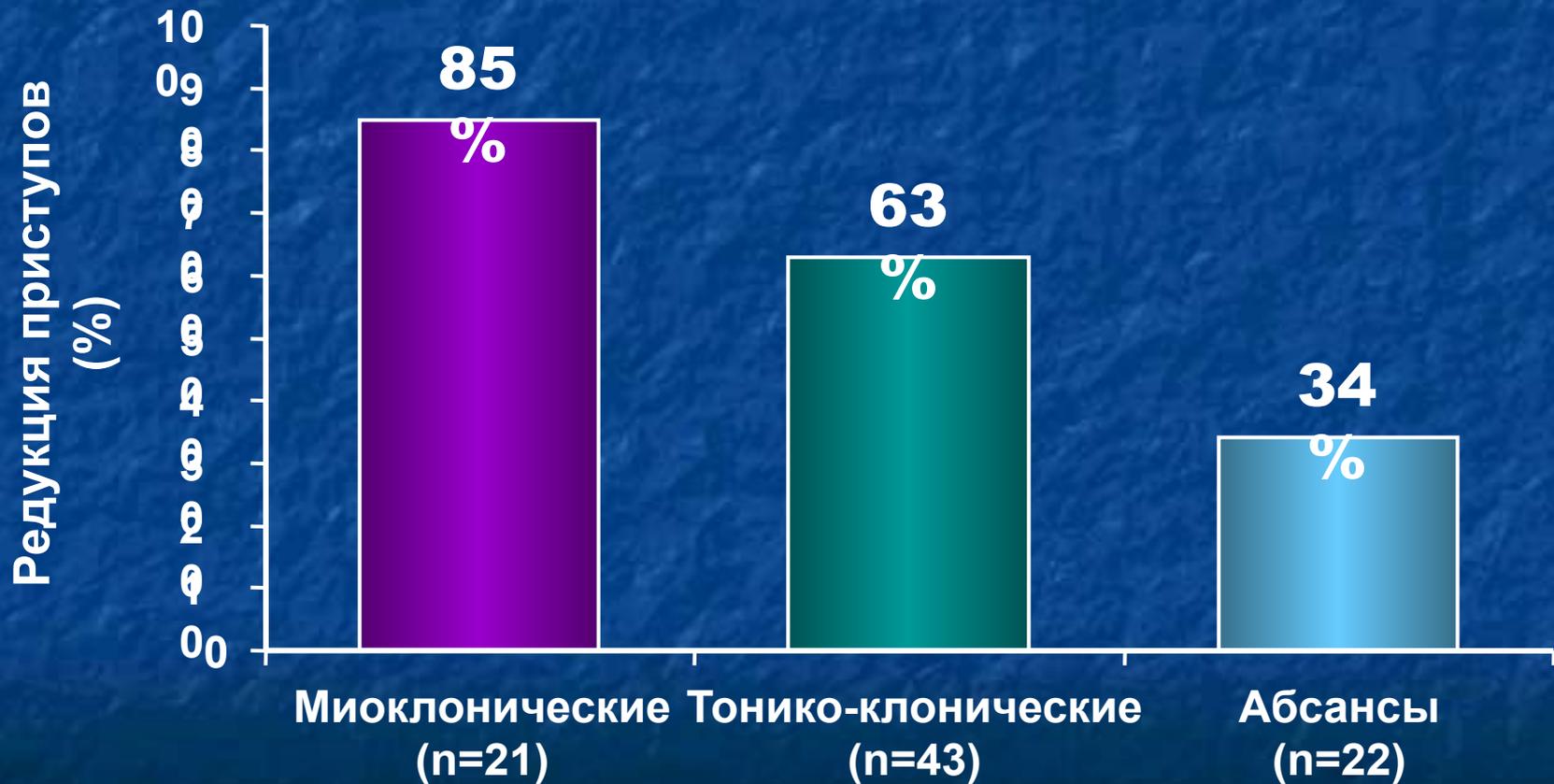
Побочные действия леветирацетама



Adapted from Shorvon and van Rijckevorsel, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:426-428

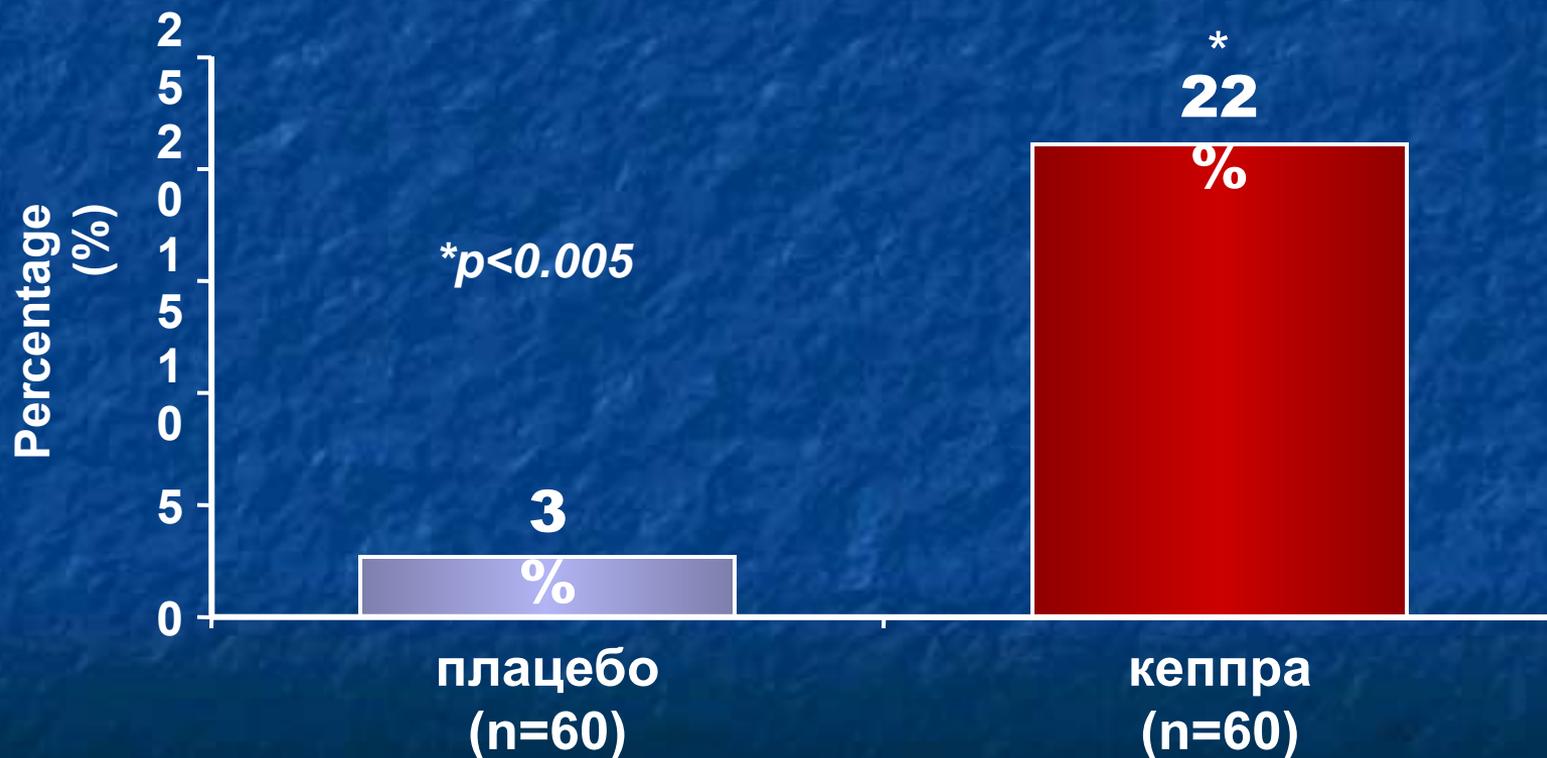
Erratum: Shorvon and van Rijckevorsel, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:102

Эффективность Кеппры в терапии различных типов приступов



Кеппра — лечение ИГЭ с миоклоническими припадками

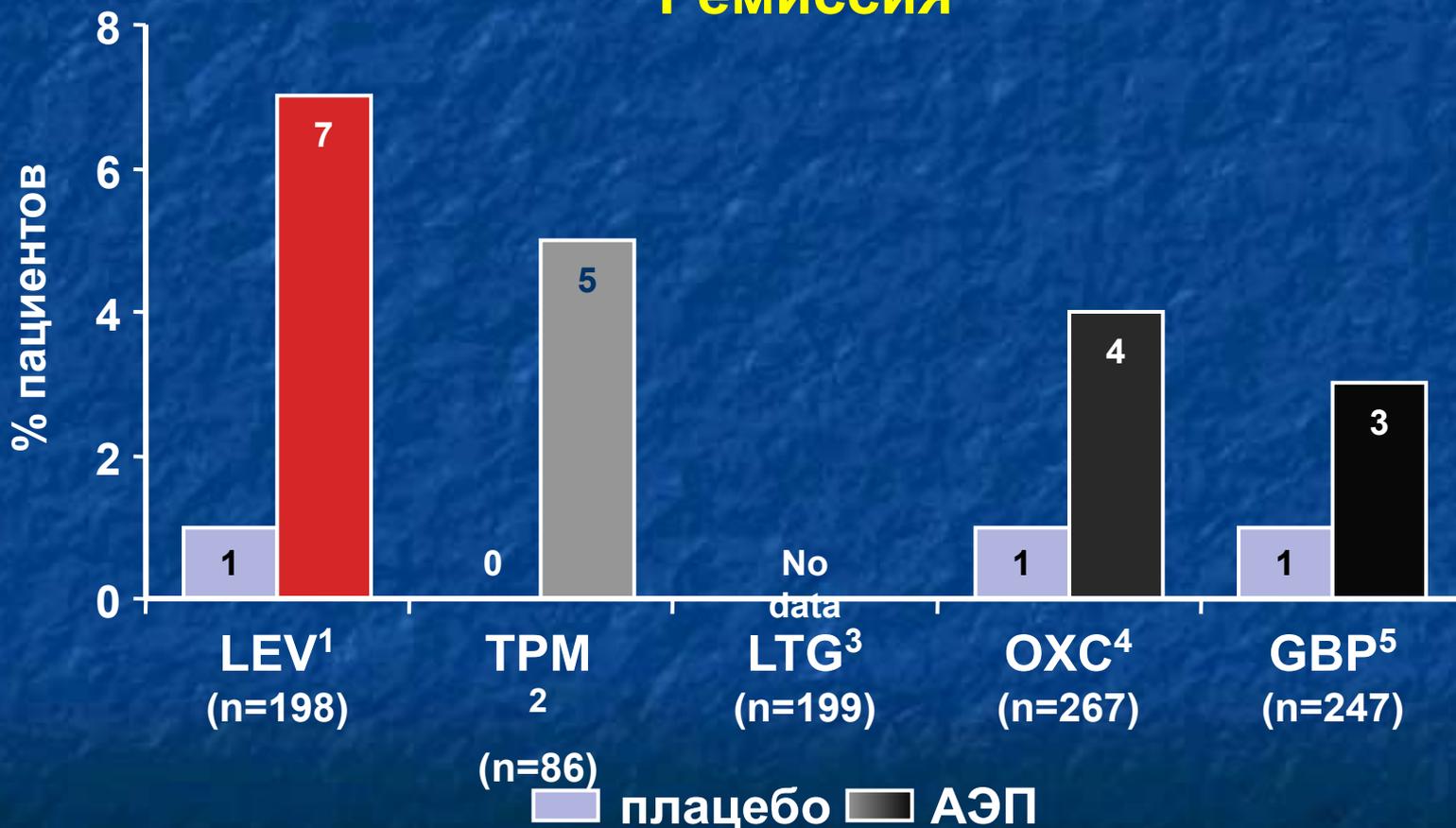
Пациенты, достигшие ремиссии в 12-недельный
период оценки.



Кеппра у детей: сравнение с остальными АЭП

Double-blind, placebo-controlled, adjunctive therapy trials

Ремиссия



1. Glauser et al. *Epilepsia* 2004; 2. Elterman et al. *Neurology* 1999;

3. Duchowny et al. *Neurology* 1999; 4. Glauser et al. *Neurology* 2000; 5. Appleton et al. *Epilepsia*

Эффективность Кеппры при резистентной симптоматической фокальной эпилепсии у детей и молодых взрослых (К.Ю. Мухин и соавт., 2004)

- 20 пациентов в возрасте 12-25 лет с рефрактерной симптоматической фокальной эпилепсией как добавочный АЭП.
- Дозы: 1000-4000 мг/сут (22-57 мг/кг/сут) в 2 или 3 приема.
- Эффективность: полная терапевтическая ремиссия – 27%;
- урежение частоты – 53%, незначительный эффект -20%.
- Побочные эффекты: 3 (возбудимость, нарушение сна).

Леветирацетам: выводы

- *Леветирацетам эффективен при всех видах парциальной эпилепсии (СПП с вторичной генерализацией, при фокальных моторных приступах, при миоклонических приступах).*
- *Достижение ремиссии у пациентов фармакорезистентной эпилепсией.*
- *Низкий уровень отмены из-за невыраженных побочных эффектов.*

Леветирацетам - выводы

- *Новый механизм действия*
- *Широкий терапевтический диапазон*
- *Удобен в употреблении*
 - *Фармакокинетика близкая к идеальной*
 - *Быстрая титрация*
 - *Нет известных взаимодействий*
 - *Двукратный приём*

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

- **ЭПИЛЕПСИЯ:**

- Генерализованные приступы
- Монотерапия
- Педиатрия

- **НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАНИЯ:**

- Головная боль
- Биполярные расстройства
- Синдром Туретта*

** Awaad Y. et al. Use of levetiracetam to treat tics in children and adolescents with Tourette syndrome. // Movement disorders. 2005 Jun; 20 (6): 714-718.*