



*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*

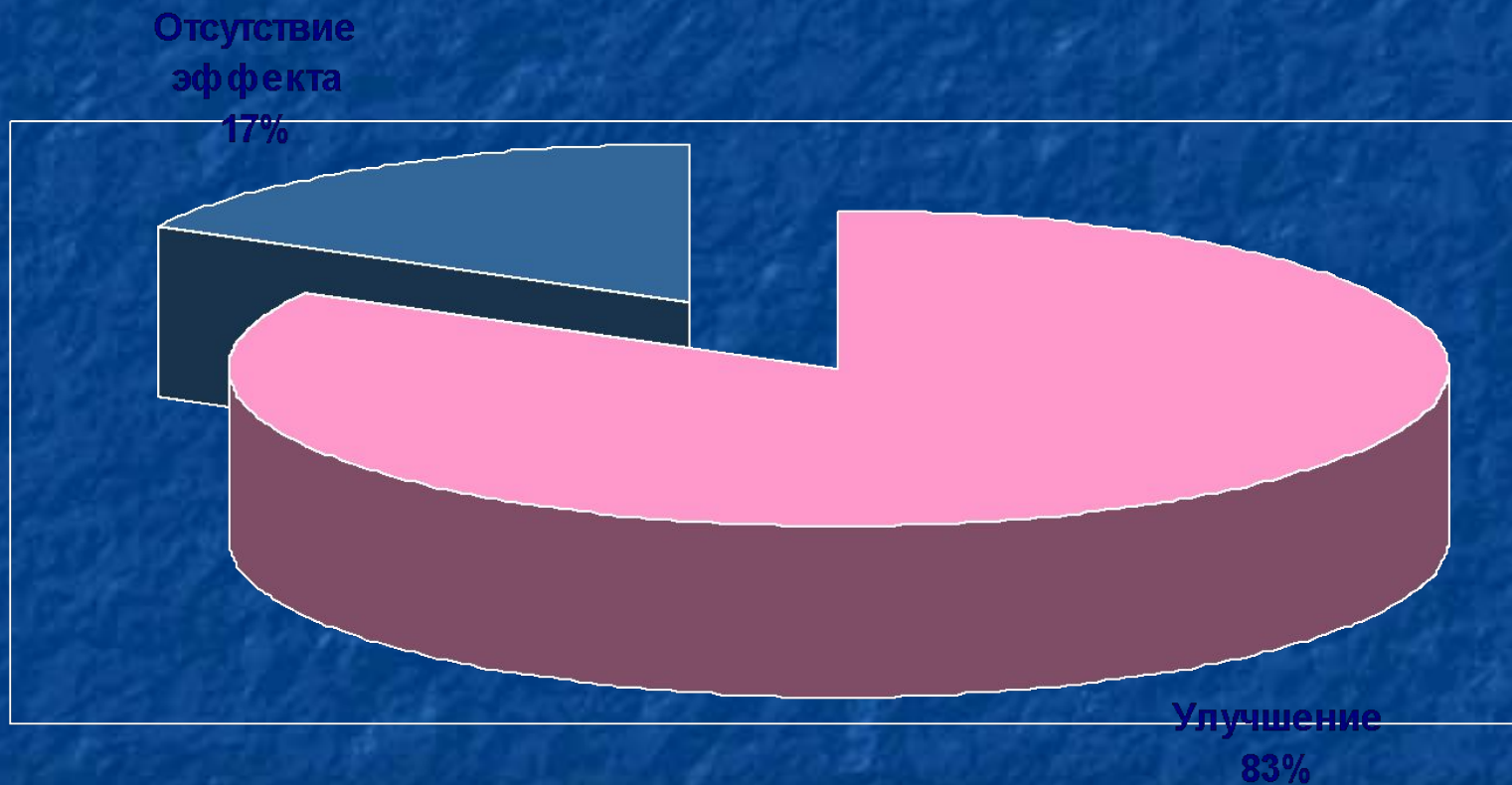
- *Спектр активности (припадок/синдром)*
- *Эффективность*
- *Профиль переносимости*
- *Лекарственные взаимодействия*
- *Простота употребления*
- *Цена*

- *Топирамат*
- *зарегистрирован в 1999 году*

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

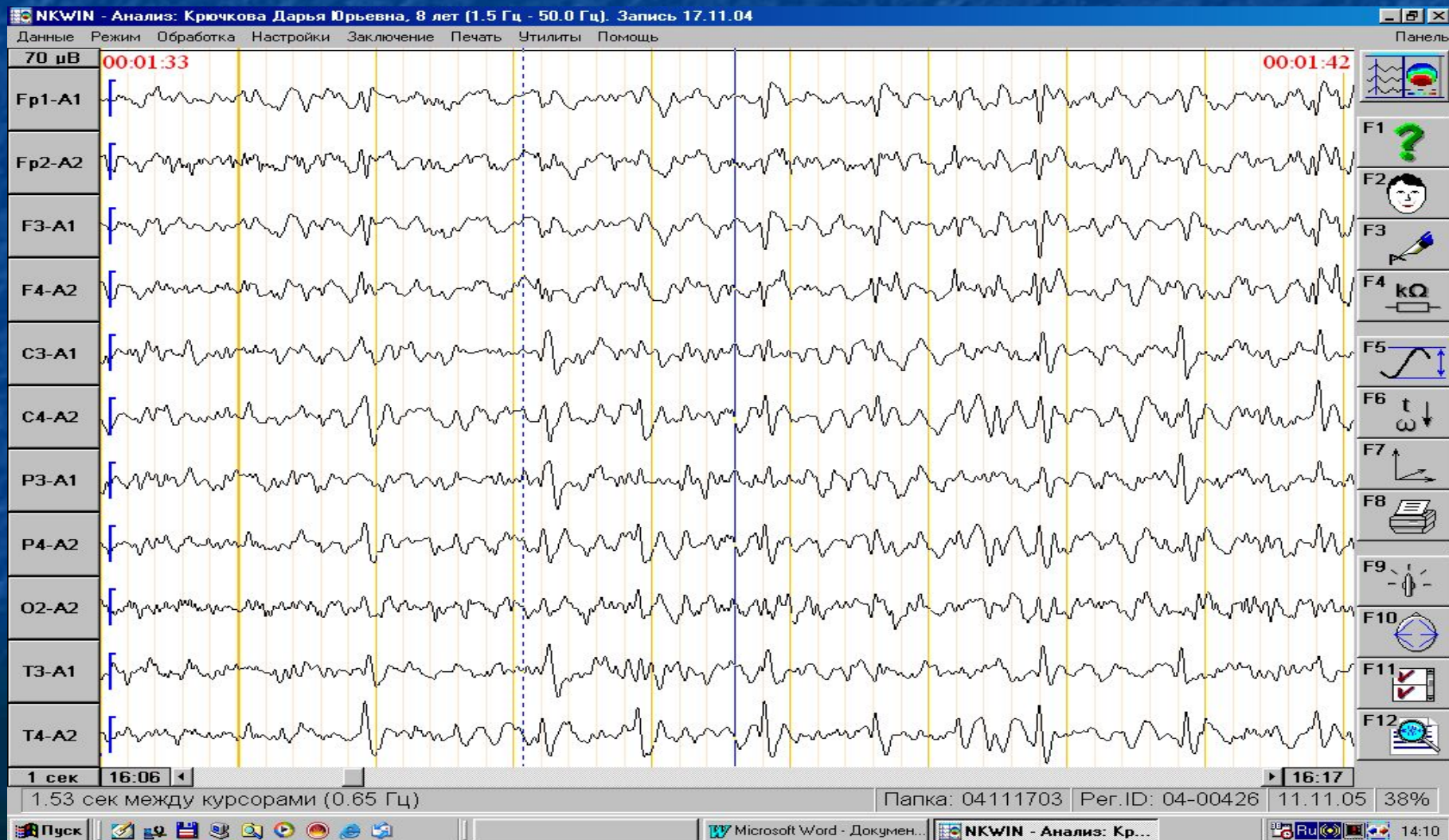
- Парциальные или генерализованные тонико-клонические приступы у детей (в качестве монотерапии или в комбинации с другими АЭП,*
- Дополнительная терапия при лечении приступов, связанных с синдромом Леннокса – Гасто,*
- Впервые диагностированная эпилепсия у взрослых и детей старше 2 лет.*

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

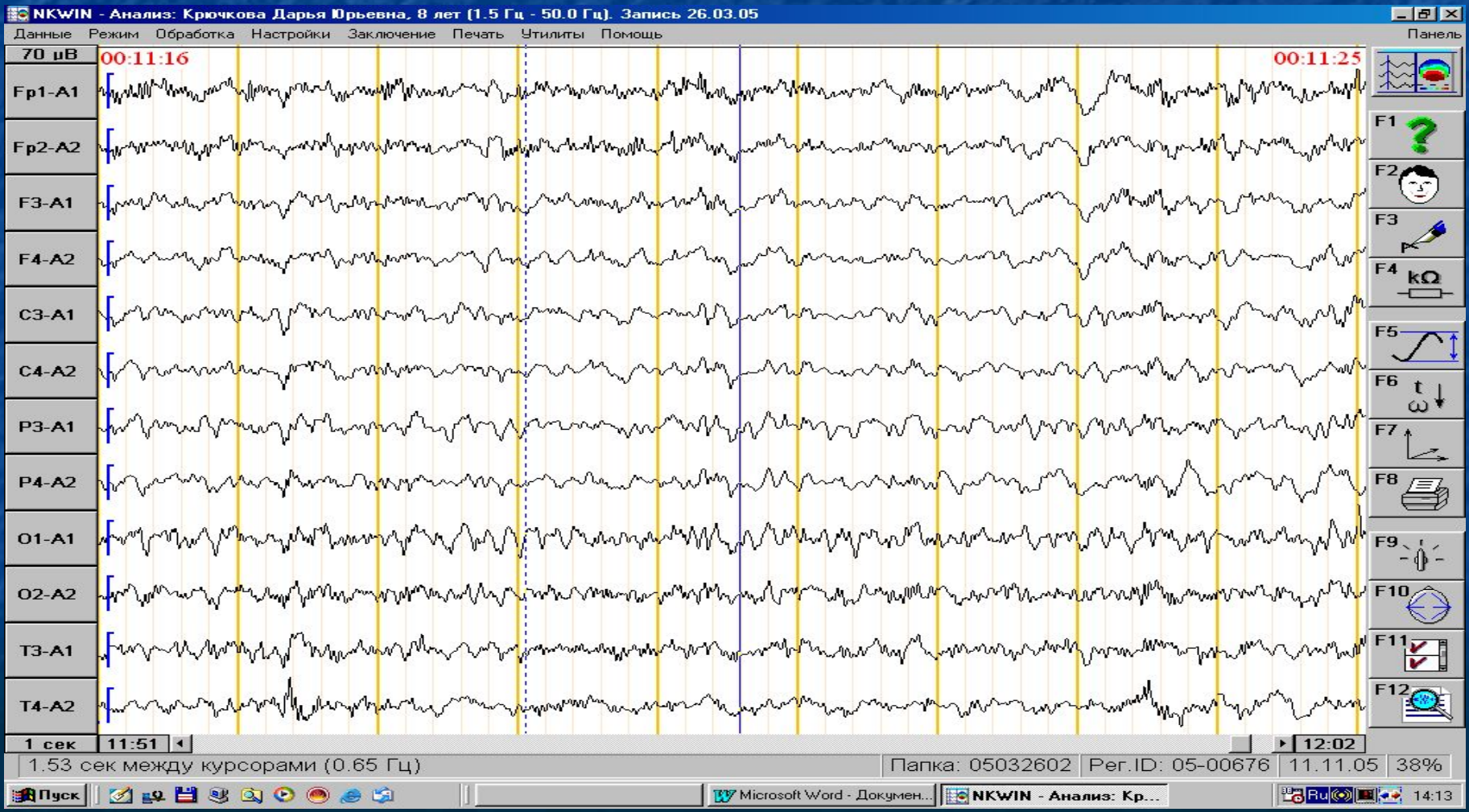


✓ **Минимальная эффективная доза  
топирамата при монотерапии 5 мг/кг/сут**

# 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) Монотерапия

- 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 1250мг (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.

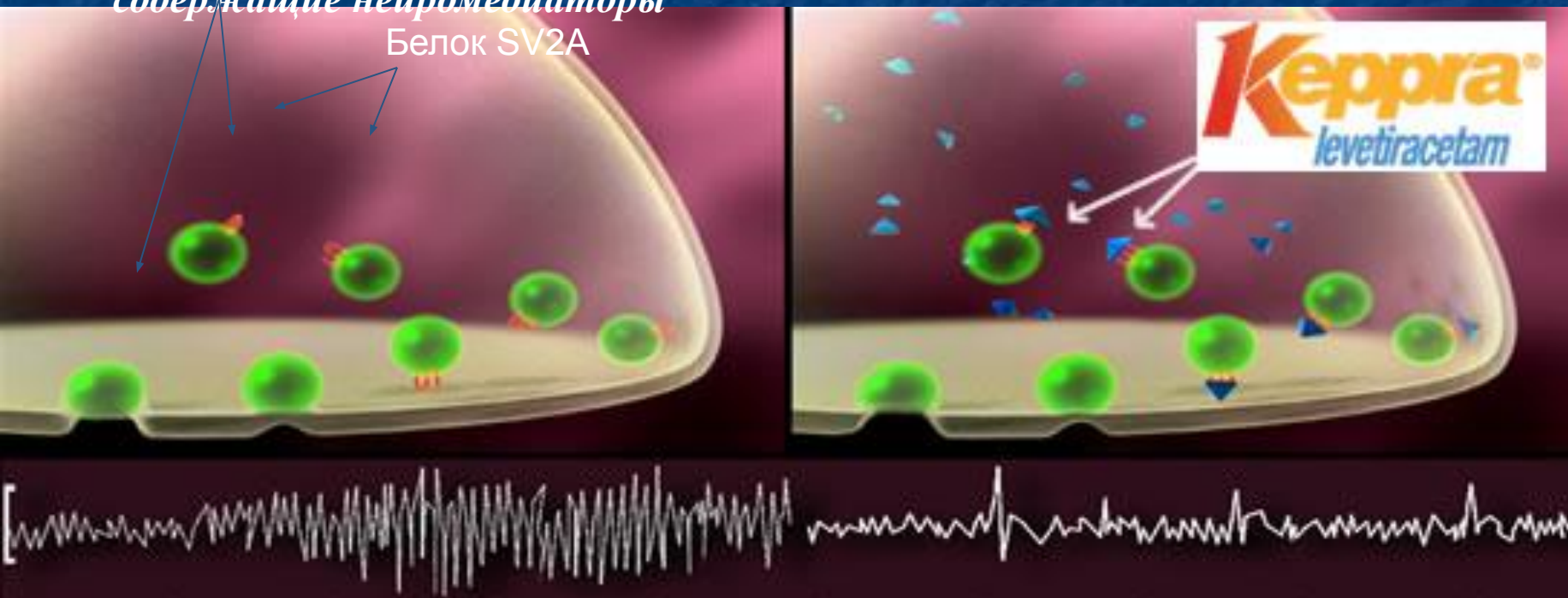
Прочие: повышенный риск нефролитиаза, уменьшение массы тела.

- *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.”*

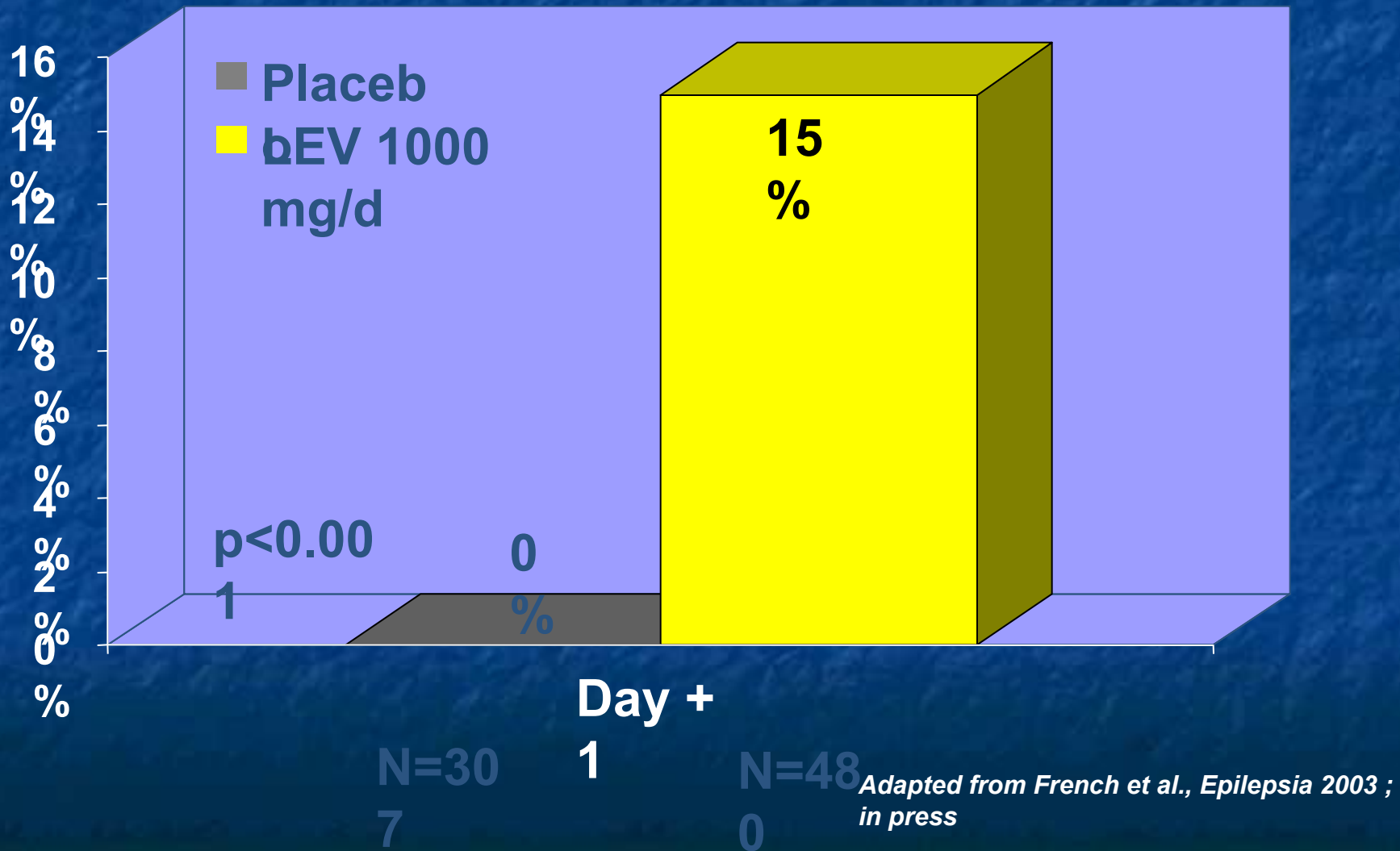
# Особенности фармакокинетики

- 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

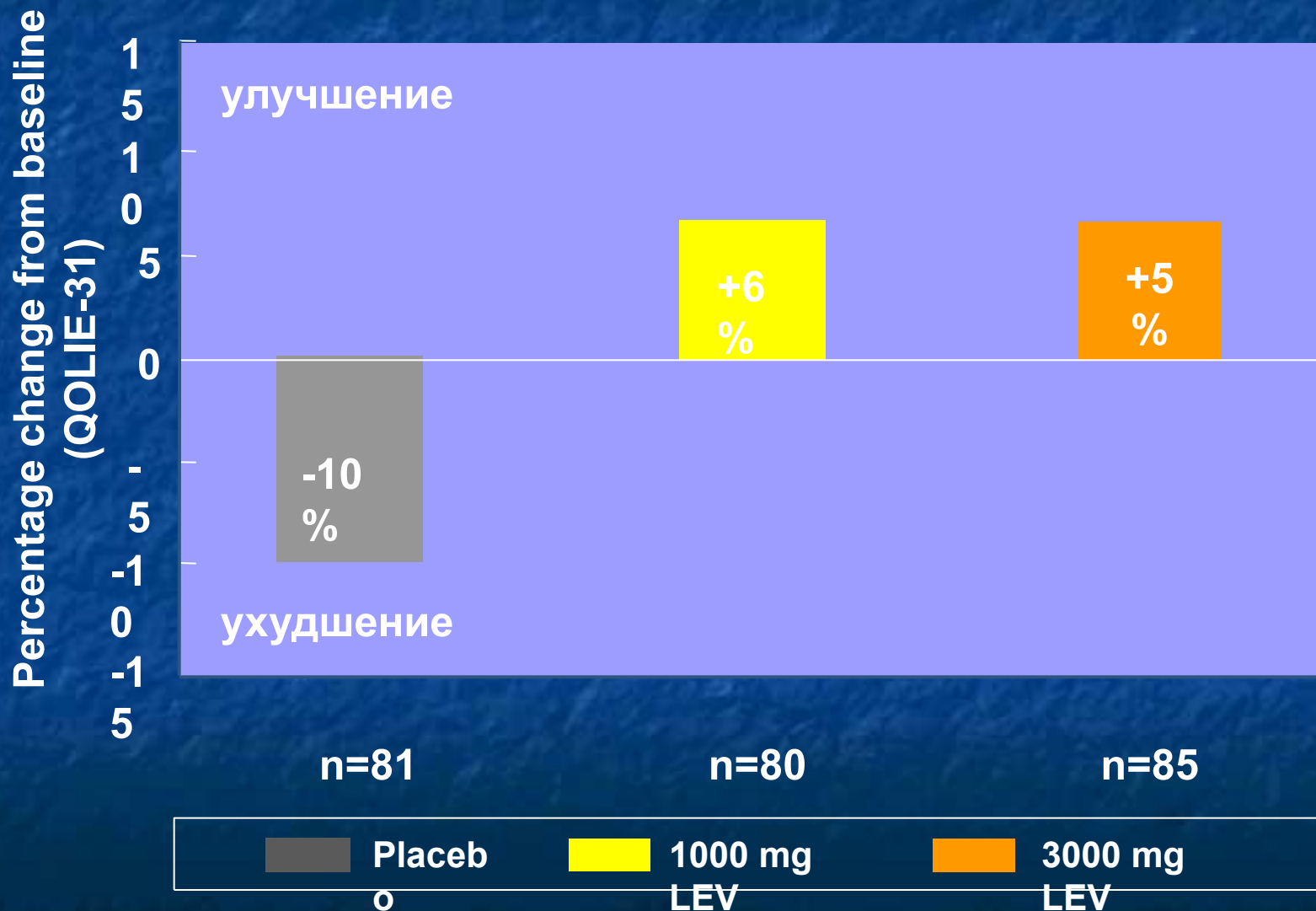
- Таблетки по 250 мг  
(голубые)
- Таблетки по 500 мг  
(желтые)
- Таблетки по 750 мг  
(оранжевые)
- Таблетки по 1000 мг  
(белые)
- Суспензия 10%

## **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

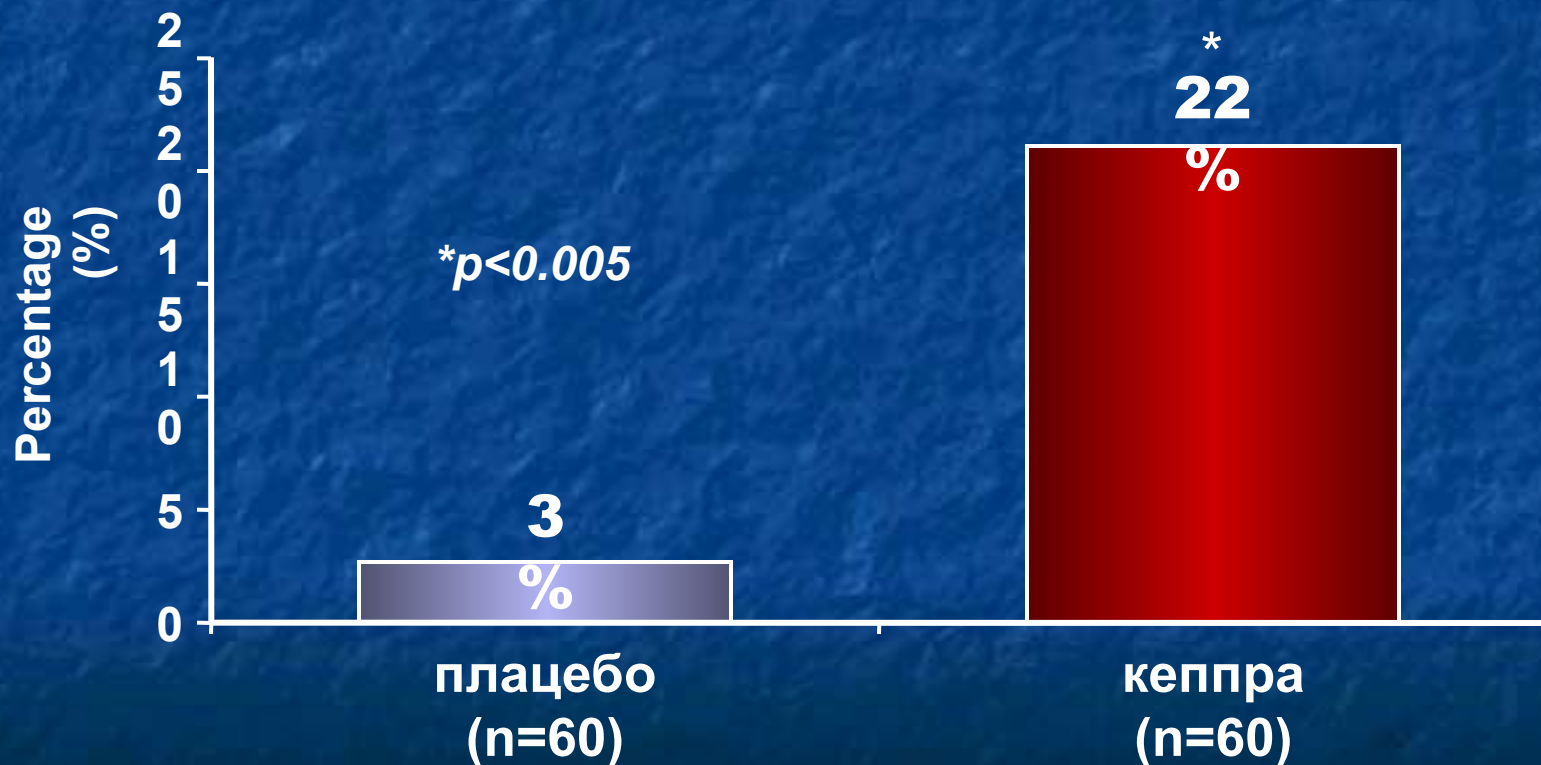
Erratum: Shorvon and van Rijckevorsel, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:102

# Эффективность Кеппры в терапии различных типов приступов



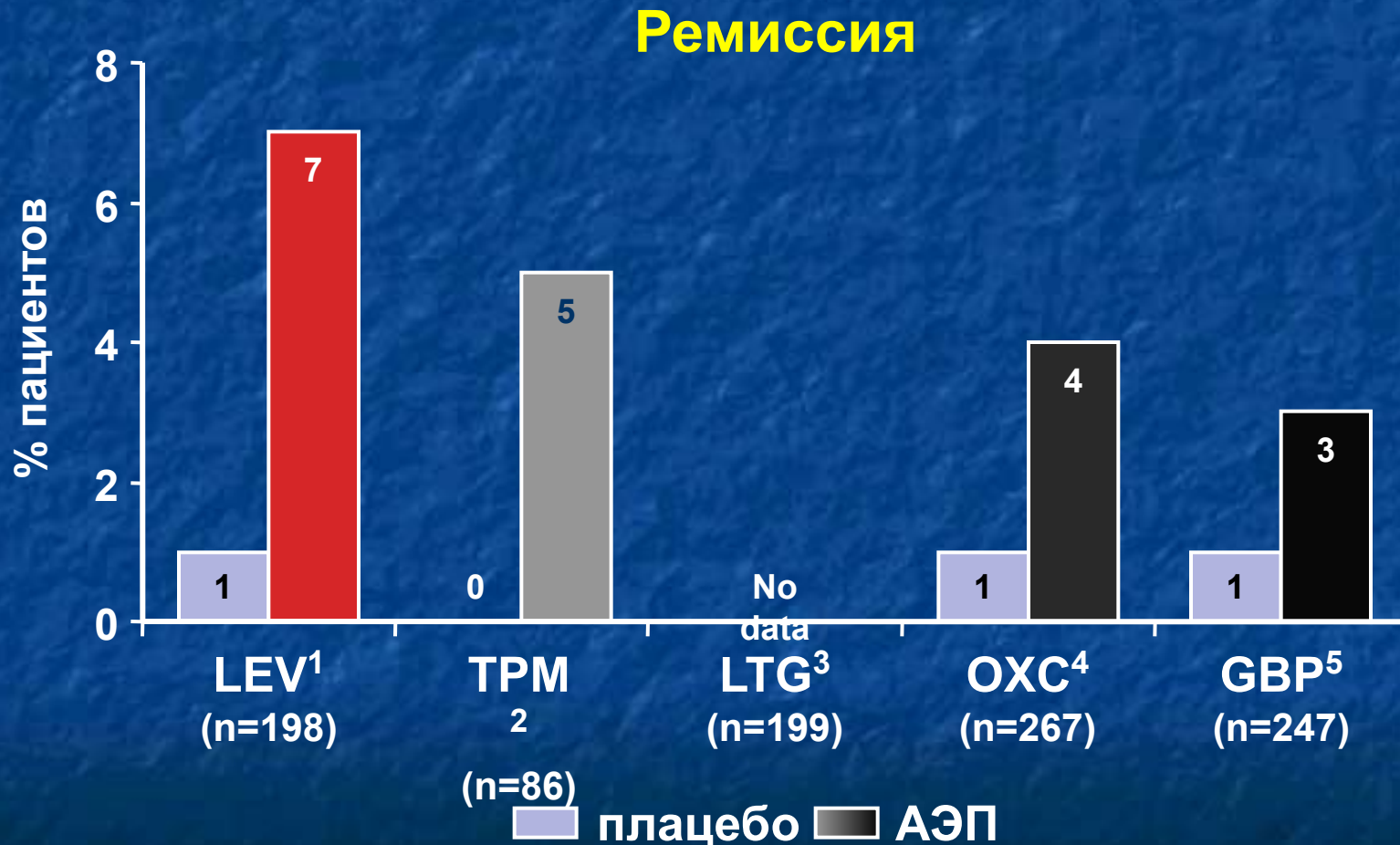
# Кеппра — лечение ИГЭ с миоклоническими припадками

Пациенты, достигшие ремиссии в 12-недельный  
период оценки.



## Кеппра у детей: сравнение с остальными АЭП

Double-blind, placebo-controlled, adjunctive therapy trials



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.*