

# Современные подходы к терапии эпилепсии

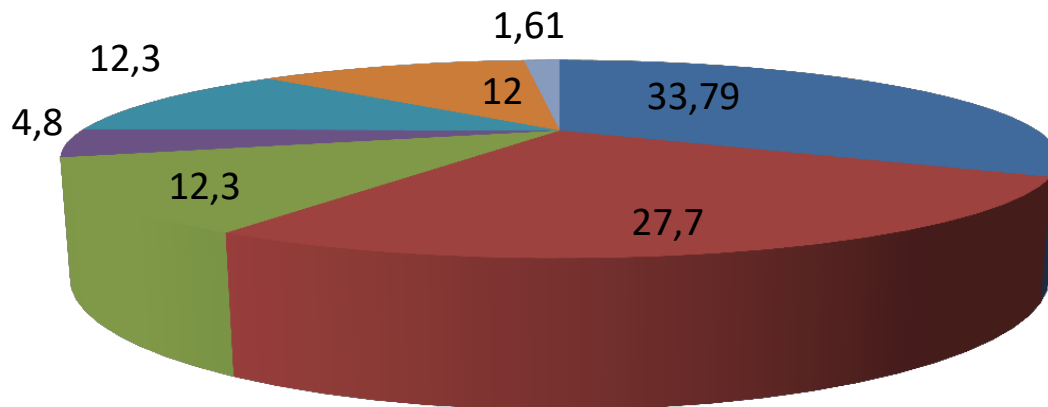
к.м.н. Пономарева Г.М.  
д.м.н., профессор Пенина Г.О.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЭПИЛЕПСИИ

## Распространенность (число случаев на 1000 населения)

- В мире (ВОЗ, 2005) - 8,93 (3,66 – 12,59)
- В Европе ~ 4,5-5,00

## Этиология фокальных эпилепсий



## Частота приступов

- Фокальная эпилепсия (ФЭ) - 83,5%,
- Генерализованная эпилепсия – 16,5%
- Низкий уровень ремиссий 2007 – 8,8%, 2013 – 14,93%
- Нет эпидемиологических данных по фармакорезистентной (неконтролируемой) - ~30%

- Unknown
- Trauma
- Cerebrovascular disease
- Tumor
- CNS infection
- Pre/perinatal disorders
- Neurodegenerative disease

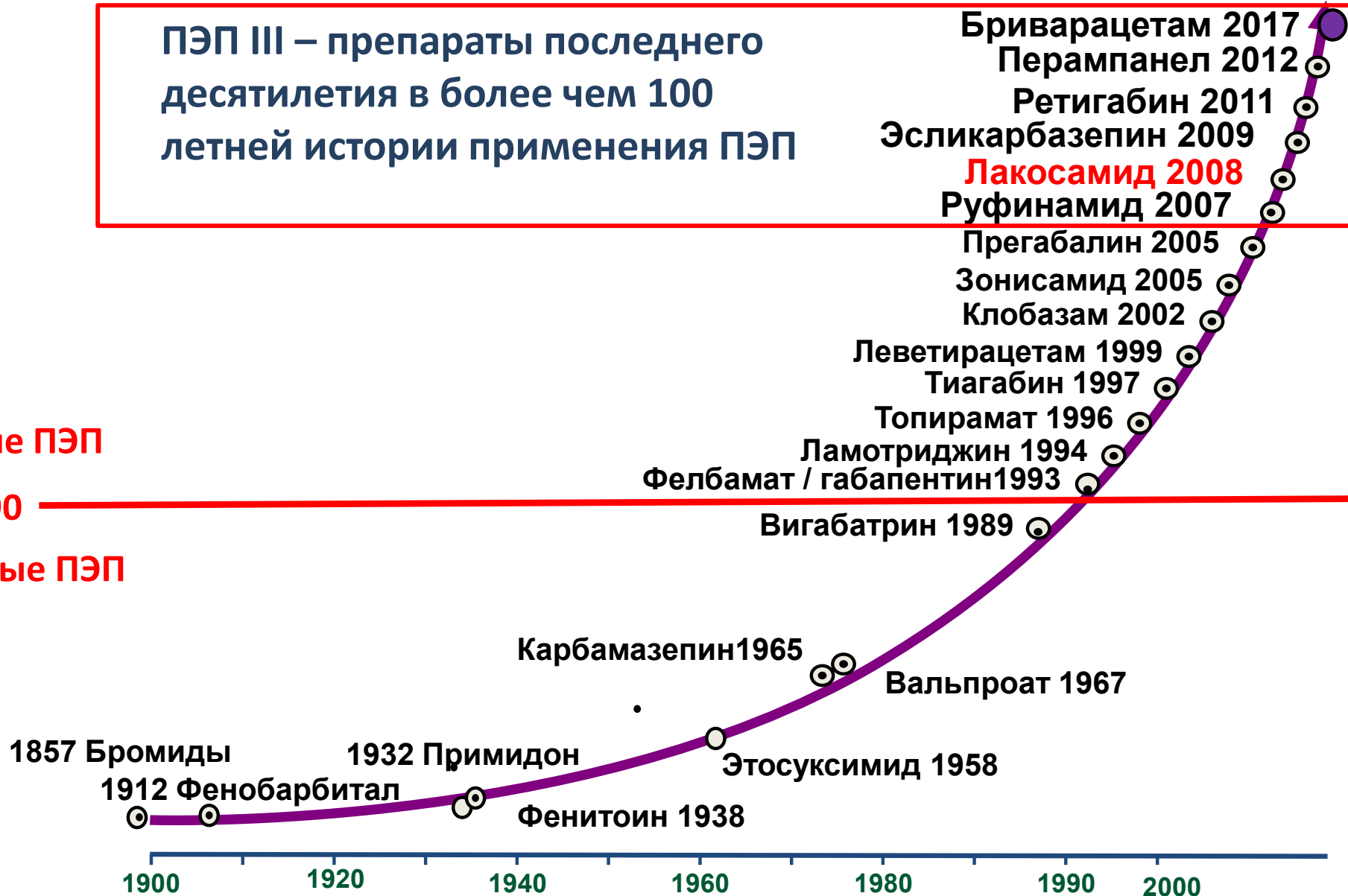
# ТРИ ПОКОЛЕНИЯ ПЭП В ЭВОЛЮЦИИ ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ

ПЭП III – препараты последнего десятилетия в более чем 100 летней истории применения ПЭП

Новые ПЭП

1990

Старые ПЭП



# ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РОССИИ

## • ПЭП I поколения

1. Фенобарбитал
2. Фенитоин
3. Клоназепам
4. Карбамазепин
5. Вальпроевая кислота

## • ПЭП II поколения

1. Ламотриджин
2. Габапентин
3. Топирамат
4. Тиагабин
5. Окскарбазепин
6. Леветирацетам
7. Прегабалин
8. Зонисамид

## • ПЭП III поколения

1. Лакосамид
2. Эсликарбазепин
3. Руфинамид
4. Перампанел
5. Бриварацетам

# ЕДИНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ НЕЙРОНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Единый механизм повреждения нейрона – эксайтотоксичность (от англ. excite – возбуждать) и окислительный стресс.

Избыточное высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата и аспартата) является ключевым звеном патогенеза многих заболеваний ЦНС и обуславливает запуск биохимических реакций, ведущих к деструкции мембраны нервных клеток (*Е.И.Гусев, 1992; D.W.Choi, 1988*).

# МИШЕНЬ ДЛЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ – КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕРАЦИИ СУДОРОГ

## – Возбуждение (чрезмерное). Участники:

- Поток ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь клетки
- Нейротрансмиттеры: глутамат, аспартат
- Транспортные везикулы для доставки нейротрансмиттеров

## – Подавление/ингибирование (недостаточное). Участники:

- Поток ионов  $\text{Cl}^-$  внутрь клетки, ионов  $\text{K}^+$  - из клетки
- Нейротрансмиттер : GABA/ ГАМК – гамма аминокислота
- ▼ ПЭП могут воздействовать напрямую на тот или иной ионный канал или опосредованно влиять на синтез, метаболизм или функцию нейротрансмиттеров

# МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИЗВЕСТНЫХ ПЭП

	↓ Na <sup>+</sup> каналы	↓ Ca <sup>2+</sup> каналы	↑ K <sup>+</sup> каналы	↑ ингибирующей трансмиссии	↓ возбуждающей трансмиссии	Связывание SV2A
<b>Старые ПЭП</b>						
PHТ	+++					
CBZ	+++					
ESM		+++				
PB		+		+++	+	
BZDs				+++		
VPA	+	+		++	+	
<b>Новые ПЭП</b>						
LTG	+++	+				
OXC	+++	+	+			
ZNS	++	++				
TGB				+++		
GBP	+	+		++		
TPM	++	++		++	++	
LEV		+		++	++	+++

**+++**, основное действие; **++**, возможное действие; **+**, вероятное действие

Adapted from Kwan et al. *Pharmacol Ther* 2001;90:21–34;

Data from Upton (1994), Schachter (1995), MacDonald & Kelly (1995), Meldrum (1996), Coulter (1997), White (1999)

# МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИЗВЕСТНЫХ ПЭП

	↓ Na <sup>+</sup> каналы	↓ Ca <sup>2+</sup> каналы	↑ K <sup>+</sup> каналы	↑ ингибирующей трансмиссии	↓ возбуждающей трансмиссии	антагонизм AMPA- глутаматных рецепторов	Связывание SV2A
<b>Новые ПЭП</b>							
LCM	+++						
ESL	+++						
RTG			+				
RFM							
PRM					+++	+++	
BRV							+++

**+++**, основное действие; **++**, возможное действие; **+**, вероятное действие



# СВЯЗЫВАНИЕ АЭП С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ (АЛЬБУМИН)

пЭП	% связывания с белками
Перампанел	95%
Вальпроевая кислота	90%
Карбамазепин	70-80%
Фенитоин	69-96%
Ламотриджин	55%
Фенобарбитал	50% взрослые, 30-40% маленькие дети
Клоназепам	47%
Окскарбазепин	40%
Топирамат	15%
Леветирацетам	незначительно (< 10%)
Габапентин	незначительно (< 3%)
Этосуксимид	незначительно (практически не связывается)
Лакосамид	< 15%

# КАКОВЫ НАИБОЛЕЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПЭП?

Высокая биодоступность при приеме per os (пероральном) и  
независимость от приема пищи

Линейная фармакокинетика (ФК)

Один активный компонент

Преимущественно ренальная элиминация

Период полужизни - 10-24 часов,

Дозирование 1 или 2 раза в сутки

Отсутствие метаболизма в печени

Отсутствие или низкий потенциал индукции или ингибиции ферментов  
системы цитохрома Р-450

Отсутствие или низкий оксидативный метаболизм

# ЦЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ - ДОСТИЖЕНИЕ РЕМИССИИ

Для достижения этой цели необходимо поддерживать разработку и реализацию стратегии лечения эпилепсии<sup>1</sup>

Ремиссия - отсутствие приступов в течение последних 12 мес. или в период 5-хкратно превышающий средний межприступный интервал за последний год<sup>2</sup>

В последней классификации и в последнем определении эпилепсии введено понятие разрешения эпилепсии, то есть отсутствие этого заболевания вообще<sup>2</sup>

Критерии разрешившейся эпилепсии: свобода от приступов в течение 10 лет, в том числе в отсутствии приема АЭП – в течение 5 лет<sup>2</sup>

# ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ

- Монотерапия противоэpileптическими препаратами (ПЭП) первого ряда – «золотой стандарт для старта»

Назначается с учетом формы эpileпсии, типа приступов, побочных эффектов ПЭП, механизма действия ПЭП, лекарственных взаимодействий, тератогенного потенциала ПЭП, наличия сопутствующих заболеваний, возраста пациента, неспособности к обучению, комплаентности

- 2-я монотерапия ПЭП первого ряда
- 3-я монотерапия или дуотерапия (комбинированная терапия)
- Рассмотрение вопроса о фармакорезистентности и возможном хирургическом лечении
- 2-я и 3-я дуотерапия
- Рассмотреть вагус-стимулятор
- Политерапия (3 ПЭП)

Присоединение второго (третьего) ПЭП в случае развития рецидивов или недостаточного (субоптимального) ответа на монотерапию

1. L.J. Stephen, M. J. Brodie Antiepileptic drug monotherapy or polytherapy. Curr Opin Neurol 2012, 25:164–172

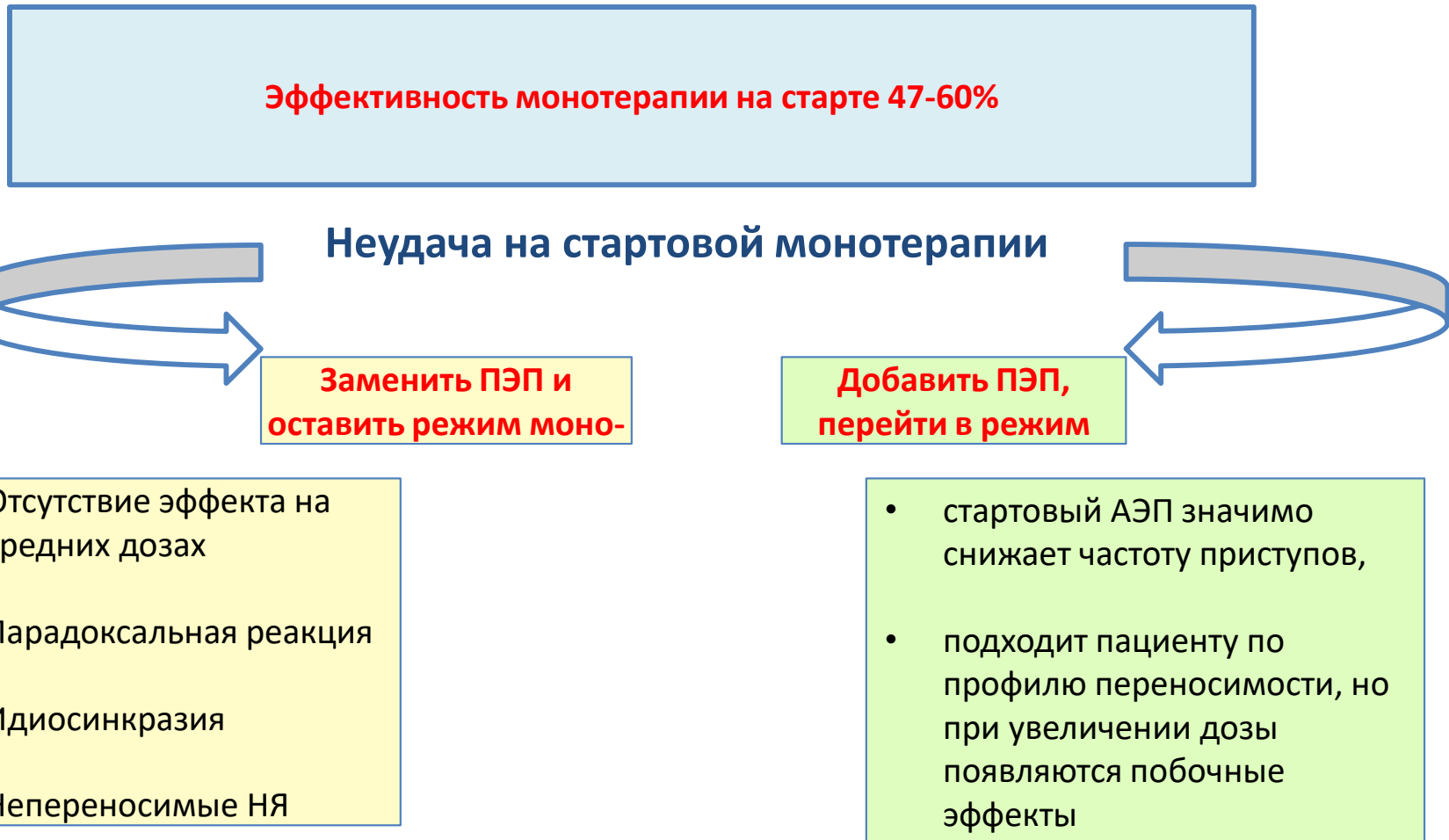
2. Schiller Y. Seizure relapse and development of drug resistance following longterm remission. Arch Neurol 2009; 66:1233–1239.

# МОНОТЕРАПИЯ ЭПИЛЕПСИИ – ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ?

## Аргументы «ЗА»:

- меньший риск развития нежелательных явлений (НЯ)(?), токсичности и тератогенности у женщин
- отсутствие фармакокинетических и фармакодинамических лекарственных взаимодействий, связанных с лечением антиэпилептическими препаратами
- позволяет избежать использования сложных режимов дозирования, добиться более высокой комплаентности пациентов, снизить стоимость лечения
- Фармакоэкономический аспект

# МОНОТЕРАПИЯ ЭПИЛЕПСИИ – ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ?



**Прежде, чем менять тактику лечения, надо проанализировать причины неэффективности стартовой терапии: диагноз, доза, следование пациента рекомендациям врача**

# ПРИЧИНЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Псевдофармакорезистентность

Проблема подбора эффективной терапии

Проблема преемственности детской и взрослой службы и постоянного лекарственного обеспечения пациентов.

# ПРИЧИНЫ ПСЕВДОФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Ошибочная диагностика эпилепсии,

Неадекватная терапии,

Ошибка дозирования ПЭП,

Перевод на генерические аналоги,

Нерациональная комбинации ПЭП,

Некомплаентность,

Аггравация приступов



# ПАРАДОКСАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЭП

Аггравация – появление или учащение приступов после назначения и их исчезновение после отмены ПЭП

Более 70% всех случаев связаны с применением карбамазепина  
(Карлов В.А., 2004, Проваторова М.А., 2011)

Миоклонии

Абсансы

# ПРАВИЛЬНАЯ ДОЗА – ЗАЛОГ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

- «Рекомендуемая доза» - диапазон концентраций лекарственных веществ, ниже которого мало вероятен лечебный эффект, а превышение которого приводит к токсическим проявлениям (Patsalos P., 2008). Определяется в пределах усредненных популяционных показателей. Отмечено, что терапевтические концентрации могут варьировать у одного и того же пациента в связи с изменениями чувствительности рецепторов, фармакодинамическими взаимодействиями с сопутствующими препаратами, изменениями связи с белками плазмы вследствие заболевания или замены взаимодействующих препаратов.
- «Терапевтическая доза» - это интервал концентрации лекарственных веществ, при котором наблюдается наиболее выраженный клинический эффект у данного конкретного больного. Терапевтическая доза позволяет максимально индивидуализировать лечение (Perucca E., 2009).

# КАКОЙ АЭП ЛУЧШИЙ В ПЕРВИЧНОЙ МОНОТЕРАПИИ?

Не существует универсального противоэпилептического препарата, одинаково эффективного при всех эпилептических синдромах.

**Wheless J.W., et al. Treatment of expert opinion, 200, 2007;9(4):353—412.**

# ВЫБОР ПЭП ДЛЯ СТАРТА ТЕРАПИИ ЗАВИСИТ ОТ ТИПА ПРИСТУПОВ

## Приступы Фокальные: ПЭП узкого спектра –

### Блокаторы натриевых каналов (БНК)

- Карбамазепин
- Окскарбазепин
- Эсликарбазепин
- Лакосамид

## Приступы Генерализованные - ПЭП широкого спектра

- Вальпроевая кислота,
- Леветирацетам,
- Топирамат,
- Ламотриджин,
- Зонисамид,
- Перампанел,
- Бриварацетам

БНК- блокаторы натриевых каналов, КБЗ-карбамазепин, ОКС-окскарбазепин, ЭКЗ-эсликарбазепин, ЛКМ-лакосамид ЭСМ- этосуксимид, ГБП-габапентин, ПГБ-прегабалин, ВПК-вальпроевая кислота, ЛЕВ-леветирацетам, ТПМ-топирамат, ЗНС-зонисамид, ПЕР-перампанел, ЛТЖ-ламотриджин, Бриварацетам-(БРВ)

# **ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШИЕ ПОВТОРНЫЕ (2 И БОЛЕЕ) НЕСПРОВОЦИРОВАННЫЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ**

Первая монотерапия - ремиссия (47-60%)

Вторая монотерапия - ремиссия (до 13%)

30-50% - неэффективна монотерапия – переход к рациональной дуотерапии

Политерапия и/или хирургическое лечение

**Kwan, Brodie 2000**

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОМБИНАЦИИ ПЭП

- Подобрать оптимальную дозу базового препарата;
- Добавлять препарат с множественным механизмом действия;
- Избегать комбинации препаратов с одинаковым механизмом действия;
- Медленно и осторожно титровать новый (добавляемый) препарат;
- Быть готовым снижать дозу базового препарата;
- Заменить менее эффективный препарат, если ответ на терапию недостаточный;
- Пробовать различные дуотерапии;
- Добавить 3 препарат, если сохраняется субоптимальный контроль;
- Планировать паллиативную стратегию для рефрактерной эпилепсии.

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОМБИНАЦИИ ПЭП

- Целесообразно использовать ПЭП с широким спектром механизмов действия – вальпроаты, ламотриджин, топирамат, леветирацетам и зонисамид<sup>1-2</sup>
- менее эффективными будут комбинации с окскарбазепином, тиагабином, прегабалином, особенно у пациентов, имеющих более одного типа припадка<sup>1-2</sup>
- экспериментально доказано, что низкие дозы 2-х ПЭП лучше переносятся, чем высокие дозы АЭП, используемого в монотерапии – при этом возможно достижение супрааддитивного терапевтического эффекта и инфра-аддитивного эффекта в отношении вероятности развития НЯ<sup>3</sup>

# ЭФФЕКТЫ НЕКОТОРЫХ КОМБИНАЦИЙ ПЭП

Комбинация ПЭП	Фармакокинетические эффекты	Клинический эффект
ВПА+ФТН	↑↑↑ ФТ	Токсичность ФТ
ВПА+ФБ	↑↑↑ ФБ	Токсичность ФБ
КБЗ+ТПМ	↓ ТПМ до 50%	Недостаточный эффект ТПМ
ВПА+ТПМ	Возможна гиперамониемия	Гиперамониемическая энцефалопатия
ВПА+КБЗ	↓ ВПА, ↑10,11 эпоксида (фармакологически активный метаболит КБЗ)	Нейротоксичность КБЗ, ↑доз ВПА
ВПА+ЛТЖ	↑ ЛТЖ в 2 раза	Риск побочных эффектов ЛТЖ
Комбинация индукторов	Взаимное ↓ концентрации	Недостаточный эффект всех ПЭП

Адаптировано из: Antiepileptic drugs adverse effects and drug-drug interactions, William O. Tatum IV, Continuum lifelong learning Neurol 2010; 16(3); Perucca E Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. Br J Clin Pharmacol. 2006;61(3):246-55; Nakken K.O., Eriksson A.S., Kwan P., Brodie M.J. Combination Therapy in Epilepsy. When and What to Use. Drugs; 2006; 66 (14):1817-1829



# С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

- недостаточно данных о том, что предпочтительнее – альтернативная монотерапия или политерапия<sup>1-4</sup>

1. French J.A., Faught E. Rational polytherapy, *Epilepsia* 50 (Suppl.8) 63-68, 2009

2. St Louis EK. Truly “rational” polytherapy: maximising efficacy and minimising interactions, drug load and adverse effects. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:96– 105

3. Gidal BE. Do new antiepileptic drugs with novel mechanisms of action suggest reconsideration of rational polypharmacy? *US Neurology* 2010;6:70– 76.

4. Brodie MJ, Covanis A, Gil-Nagel A, et al. Antiepileptic drug therapy: does & mechanism of action matter? *Epilepsy Behav* 2011; 21:331– 341

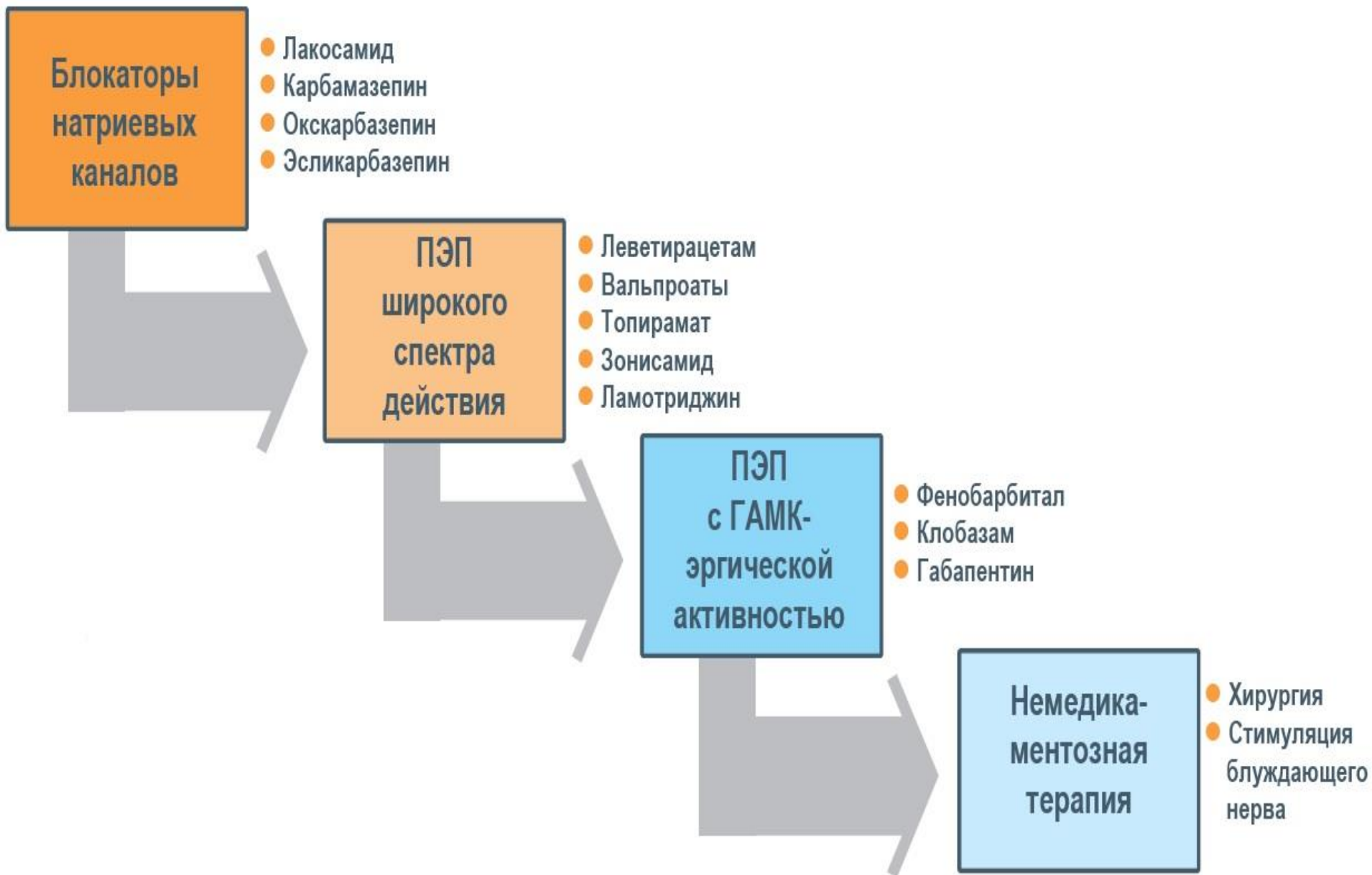
# РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ: ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРОФ. МУХИН К.Ю, 2014

Таблица 1. Эффективность ПЭП, используемых в РФ, при различных типах приступов у взрослых [5]

ПЭП	Тип приступов			
	Абсансы	Миоклонусы	Первично генерализованные	Фокальные и вторично генерализованные
Вальпроаты	++*	++*	++*	+
Карбамазепин	-	-	+	++
Окскарбазепин	-	-	+	++
Сукцинимиды	++*	+	-	-
Ламотриджин	+	-	+	+
Топирамат	+	+	++	++
Леветирацетам	+	+	++	++
Лакосамид	-	-	+	++
Зонисамид	0	++	+	++
Фенитоин	0	-	+	++
Бензодиазепины	+	++	*	
Фенобарбитал	0	0	++	+

*Примечания:* + – эффективен; ++ – высокая эффективность (значимое снижение частоты приступов); \* – специфичность; 0 – эффект отсутствует или минимален; - – препарат противопоказан

# АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ФОКАЛЬНЫХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ



# БЛОКАДА НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ - НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЙ И ХОРОШО ИЗВЕСТНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПЭП

- БНК проявляют оптимальную эффективность в лечении фокальных приступов (ФП) с вторичной генерализацией или без нее (Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. – М.: Системные решения.2014. – 376с.)
- Являются базовыми ПЭП первоочередного выбора для лечения ФП при структурной фокальной эпилепсии (СФЭ). Genton P. When antiepileptic drug aggravate epilepsy. Brain Dev. 2000;22(2):75-80
- Осторожность при применении БНК следует соблюдать, когда ЭП развиваются по механизму вторичной билатеральной синхронизации, более свойственному для СФЭ с лобным очагом, а так же при генетических формах генерализованной и фокальной эпилепсии, при которых БНК<sup>29</sup> могут провоцировать аггравацию припадков и негативную эволюцию эпилепсии [Genton P, 2000; Glauser T, et al. ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013; 54 (3): 2000;22(2):75-80].

# РЯД НЕГАТИВНЫХ СВОЙСТВ КАРБАМАЗЕПИНА СОЗДАЕТ ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

- Индукция и самоиндукция
- Высокий потенциал клинически значимых межлекарственных взаимодействий (МЛВ) с ПЭП и препаратами других групп
- Высокая нейро-, кардио-, гепато- и гематотоксичность
- Потенциал нейро-эндокринных и репродуктивных расстройств
- Максимальный потенциал аггравации эпилептических приступов
- Потенциал смертности вследствие кардиологических причин

# ЖНВЛП: СПИСОК ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ И ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ



ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАСПОРЯЖЕНИЕ

от 10 декабря 2018 г. № 2738-р

МОСКВА

Председатель Правительства  
Российской Федерации

Д. Медведев

N03	противоэпилептические препараты			
N03A	противоэпилептические препараты			
N03AA	барбитураты и их производные	бензобарбитал		таблетки
		фенобарбитал		таблетки; таблетки (для детей)
N03AB	производные гидантоина	фенитоин		таблетки
N03AD	производные сукцинимид	этосуксимид		капсулы
N03AE	производные бензодиазепина	клоназепам		таблетки
N03AF	производные карбоксамид	карбамазепин		сироп; таблетки; таблетки пролонгированного действия; таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой; таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой
		окскарбазепин		суспензия для приема внутрь; таблетки, покрытые пленочной оболочкой
N03AG	производные жирных кислот	вальпроевая кислота		гранулы пролонгированного действия; гранулы с пролонгированным высвобождением; капли для приема внутрь; капсулы кишечнорастворимые; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; раствор для внутривенного введения; раствор для приема внутрь; сироп; сироп (для детей); раствор для инфузий; таблетки, покрытые пленочной оболочкой
N03AX	другие противоэпилептические препараты	лакосамид		
		леветирацетам		концентрат для приготовления раствора для инфузий; раствор для приема внутрь; таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		перампанел		таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		прегабалин		капсулы
		топирамат		капсулы; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой

1. Бензобарбитал
2. Фенобарбитал
3. Фенитоин
4. Этосуксимид
5. Клоназепам
6. Карбамазепин
7. Окскарбазепин
8. Вальпроевая кислота
9. Лакосамид
10. Леветирацетам
11. Перампанел
12. Прегабалин
13. Топирамат

# КАКИМ ДОЛЖЕН БЫТЬ ВНУТРИВЕННЫЙ ПЭП?

## Возможности применения внутривенных форм противоэпилептических препаратов при эпилептических приступах

В.А. КАРЛОВ<sup>1\*</sup>, А.В. ЛЕБЕДЕВА<sup>2</sup>, А.Ю. СТЕПАНЕНКО<sup>3</sup>, И.Г. РУДАКОВА<sup>3</sup>, П.Н. ВЛАСОВ<sup>1</sup>,  
Л.В. ЛИПАТОВА<sup>4</sup>, К.А. ПОПУГАЕВ<sup>5</sup>, А.Л. ГОЛОВТЕЕВ<sup>5</sup>, А.Б. ГЕХТ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва; <sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва; <sup>3</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва; <sup>4</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург; <sup>5</sup>НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва

- Быстродействующим
- Высокоэффективным
- Без выраженных побочных эффектов
- С низким риском лекарственных взаимодействий с другими препаратами
- Не требовать лекарственного мониторинга
- Заменяться на пероральную форму без подбора дозы

# КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ, В КОТОРЫХ ВОЗМОЖНО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВНУТРИВЕННЫХ ФОРМ ПЭП

Временно невозможен пероральный прием ПЭП или необходимо быстрое достижение терапевтических концентраций ПЭП в крови<sup>1-6</sup>

## Плановые ситуации у пациентов с установленным диагнозом эпилепсия:<sup>1-4</sup>

- ✓ Различные оперативные вмешательства (нейрохирургия, общая хирургия)
- ✓ Нарушения глотания
- ✓ Проблемы с ЖКТ (нарушение всасывания, диарея, нарушения функции слизистых на фоне химиотерапии)
- ✓ Психические нарушения
- ✓ Необходимость быстрого достижения терапевтической концентрации ПЭП (высокая частота припадков)
- ✓ Необходимость быстрой отмены уже принимаемого ПЭП (например, в связи с возникновением или угрозой побочных эффектов) и замены его на ПЭП, у которого имеются парентеральные формы

## Острые ситуации у пациентов с установленным диагнозом эпилепсия:<sup>1,5,6</sup>

- ✓ Расстройства сознания, неотложные состояния
- ✓ Серии/кластеры приступов
- ✓ Ведение после купирования эпилептического статуса для профилактики развития повторных приступов/статуса Обострение психических нарушений

1. Abou-Khalil B. Neurosurgical Disease and Treatment 2008;4(3) 507-523.
2. Bahr O. et al. Acta Neurochir (Wien);2012;154;2;229-235.
3. Usery J.B. et al. J Neurooncol;2010;99;2;251-260.
4. Chabolla DR, Harnois DM, Meschia JF. 2003. Transplantant Proc, 35:480-1.

1. Szaflarski J.P. et al Neurocrit Care (2007) 7:140-147.
2. Tesoro E.P., Brophy G.M. Journal of Pharmacy Practice 2010: 23(5) 441-454.



# **ВНУТРИВЕННЫЕ ФОРМЫ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

**Существуют:** фенитоин, фосфенитоин, вальпроевая кислота и ее натриевая соль, леветирацетам, фенобарбитал, лакосамид;

**В России разрешены** к применению вальпроевая кислота и ее натриевая соль, леветирацетам и лакосамид;

# ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

	Внимание и Исполнительские функции	Память	Поведение и Настроение
Ламотриджин	0 / ↑	0	(↓) / ↑
Лакосамид	0		0
Леветирацетам	0 / ↑	0 / (↑)	↓ / (↑)
Оскарбазепин	(↓) / (↑)	0	(↑)
Руфинамид	0		
Эсликарбазепин	(↓)	0	
Вигабатрин	0	0	↓
Перампанел	0	0	↓
Тиагабин	0	0	↓
Вальпроат	(↓)	0	↑
Прегабалин	0	(↓)	↓ / ↑
Этосуксимид	(↓)		↓
Фелбамат	(↓)		↓
Габапентин	0 / (↓)	0	(↓) / ↑
Карбамазепин	↓	↓	↑
Зонисамид	(↓)	(↓)	↓
Фенобарбитал	↓	(↓)	↓
Фенитоин	↓	↓	↓ / (↑)
Топирамат	↓	↓	↓ / (↑)

↓ - негативный эффект; ↑ - позитивный эффект; ( ) - возможный эффект; 0 - без влияния  
пробел - нет достаточных доказательных данных

# ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЭП

- Особенности применения у женщин: влияние на фертильность, планирование и ведение беременности, родов, грудного кормления, сочетание ПЭП с гормональными контрацептивами, период менопаузы (возрастает риск остеопороза)
- У мужчин – влияние на гормональный фон и либидо (барбитураты, топирамат, вальпроаты, карбамазепин)

# ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПЭП У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

- Из новых ПЭП наиболее изученными и широко применяемым у пожилых являются леветирацетам, ламотриджин, габапентин<sup>1</sup>
- Благоприятным нейрокогнитивным профилем, обладают такие ПЭП, как леветирацетам, ламотриджин габапентин, вальпроаты, поэтому эти препараты могут быть рекомендованы для лечения припадков, ассоциированных с деменцией<sup>2</sup>
- Имеются сообщения о хорошей переносимости лакосамида пожилыми больными эпилепсией с высоким уровнем удержания на терапии при длительном приеме этого ПЭП, однако осторожность требуется при нарушениях сердечной проводимости: удлинении интервала PR на ЭКГ с развитием атриовентрикулярной блокады 2-3 степени, фибрилляции и трепетания предсердий<sup>3</sup>

**Спасибо за внимание!**