

**УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ЗАКАРПАТСЬКЕ ОБЛАСНЕ ТОВАРИСТВО НЕВРОЛОГІВ**

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПСІЇ

Автори:

**Пулик О. Р.
Гирявець М. В.**

Ужгород - 2009 р.

Методичні рекомендації
для самопідготовки лікарів-курсантів з фаху -"Неврологія " на
факультеті післядипломної освіти Ужгородського національного
університету.

Курс : Нервові хвороби

Тема: Епілепсія

Затверджено на засіданні Вченої Ради факультету
післядипломної освіти Ужгородського національного університету
2009 р., протокол № та на Засіданні Закарпатського обласного
товариства протокол №

Автори:

кандидат медичних наук, доцент, завідувач курсу "Неврологія"
кафедри терапії та сімейної медицини

Пулик Олександр Романович

Асистент кафедри терапії та сімейної
медицини курсу "Неврологія"

**Гирявець Мирослава
Василівна**

Рецензент:

завідувач курсу неврології медичного факультету УжНУ,
доктор медичних наук,

професор Булеца Богдан Антонович

Ціллю лікування епілепсії являється попередження епілептичних нападів, що досягається застосуванням антиепілептичних препаратів в такому режимі, щоб забезпечити їх постійну адекватну концентрацію в крові. В теперішній час епілепсія являється курабельним захворюванням. При правильно підбраному лікуванні приблизно у 70% хворих настає ремісія або спостерігається зменшення частоти нападів більш ніж на 50%. Це стало можливим завдяки успіхам фармакології (синтез нових ефективних антиепілептичних препаратів – АЕП), розробці нових підходів до терапії епілепсії в зв'язку з створенням сучасної класифікації хвороб, науково-технічному прогресу: запровадження в клінічну практику методів нейровізуалізації, відео-ЕЕГ-моніторингу, фармакомоніторингу.

Однак епілепсія – захворювання, що потребує багаторічної терапії (не менше 3 років після припинення нападів). Але, як і всі лікарські засоби, АЕП не позбавлені побічних ефектів. Можливий негативний вплив антиконвульсантів як на нервову систему і психічну сферу, так і на внутрішні органи. Крім цього, АЕП можуть змінювати з часом клінічну картину самої епілепсії і електрофізіологічні показники, тобто сприяти еволюції хвороби. Таким чином, поряд з негативним впливом епілептичних нападів на якість життя хворих на епілепсію побічні ефекти антиепілептичної терапії можуть негативно впливати на соціальну і сімейну адаптацію пацієнтів, іноді навіть в більшій мірі, ніж саме захворювання. Деякі побічні ефекти пов'язані з прямою фармакологічною дією препарату, інші характеризуються включенням нових патогенетичних ланок в патологічний процес, власними законами протікання, потребують проведення інтенсивної терапії і повної відміни препарату.

При появі вагомих побічних ефектів виникає потреба зміни терапії, що особливо важко для хворого психологічно, якщо препарат виявився ефективним по відношенню контролю нападів і призвів до їх припинення. Тому при виборі АЕП необхідно прагнути досягти найбільшу рівновагу між частотою нападів і виразністю побічних ефектів у кожного пацієнта.

За думкою вчених «ідеальний антиконвульсант» повинен володіти наступними властивостями:

- Широким спектром терапевтичної активності (вплив на різні типи нападів);
- Лінійною і передбаченою фармакокінетикою (терапевтична концентрація в крові збільшується прямопропорційно збільшенню дози препарату);
- Можливістю швидкого і простого збільшення добової дози;
- Відсутністю загрозливих для життя побічних ефектів;
- Позитивним впливом або відсутністю негативного впливу на пізнавальні функції;
- Відсутністю феномену «аутоіндукції» (цей феномен полягає в тому, що препарат справляє індукуючий вплив на ферменти

печінки, що беруть участь у його власному метаболізмі, внаслідок чого концентрація препарату в крові, в процесі терапії, знижується);

- Відсутністю феномену «звикання»;
- Широким вибором лікарських форм – сироп, таблетки, таблетки пролонгованої дії, розчин для в/в введення;
- Доступною ціною.

На жаль, «ідеального антиконвульсанту» покищо не існує. Не виключено, що створити його неможливо. Тому знання характеристик, закономірностей, способів профілактики і корекції побічних ефектів антиепілептичної терапії необхідно для успішного лікування хворих епілепсією.

Механізм дії антиепілептичних препаратів

Антиепілептичний препарат	Механізм дії
Фенобарбітал	Довготривале розкривання ГАМК-ергічних каналів для іонів хлору, підвищення гальмівної активності ГАМК
Фенітоїн	Блокада вольтажзалежних натрієвих і кальцієвих каналів, зменшення високочастотних розрядів
Примідон	Підсилення ГАМК-ергічного гальмування на рівні ГАМК _A -рецепторів (канали для іонів хлору); механізм дії подібний до фенобарбіталу, однак примідон може мати додаткові механізми дії
Етосуксимід	Блокада кальцієвих каналів Т-типу, зменшення таламокортикальної збудливості
Карбамазепін(фінлепсін)	Блокада вольтажзалежних натрієвих і кальцієвих каналів, зменшення високочастотних розрядів
Вальпроєва кислота(конвульсофін)	Блокада вольтажзалежних натрієвих і кальцієвих каналів, зменшення високочастотних розрядів. Потенціює ГАМК-ергічну передачу у ряді областей мозку
Фелбамат	Блокада NMDA-рецепторів, підсилення ГАМК-ергічного

	гальмування, блокада кальцієвих каналів Т-типу
Габапентин (гатонін)	Підвищення рівня ГАМК в головному мозку. Може впливати на кальцієві канали
Ламотриджин(епіміл)	Блокада вольтажзалежних натрієвих каналів, зменшення вивільнення збуджуючих нейромедіаторів (глутамат)
Топірамат(епірамат)	Комбіноване потенціювання ГАМК _A -рецепторів шляхом модуляції трансмембранного потоку іонів хлору (підсилення ГАМК-ергічного ефекту гальмування). Блокада вольтажзалежних натрієвих каналів. Блокада кальцієвих каналів. Блокування глутаматних рецепторів кайнатного і АМРА підтипу. Інгібування деяких ізоензимів карбоангідрази
Тиагабін	Потенціює дію ГАМК, блокуючи зворотній захват ГАМК в пресинаптичних закінченнях шляхом зв'язування із сайтами «впізнавання» носія захвату ГАМК, що призводить до накопичення ГАМК в синаптичній щілині
Леветірацетам	Механізм до кінця не відомий. Зменшення провідності високовольтажних кальцієвих каналів N- типу, зменшення дії цинку і бета-карболінів на ГАМК і гліцинові рецептори
Окскарбазепін	Блокада натрієвих і кальцієвих каналів, припинення високочастотних розрядів, інгібування збуджуючих впливів глутамату
Сультіам	Інгібування карбоангідрази (ізофермент II)
Бензодіазепіни (діазепам, клоназепам, клобазам)	Підсилення ГАМК-ергічного інгібування на рівні ГАМК _A -рецепторів (канали для іонів хлору)
Броміди	Потенціювання аніонів

	бензодіазепінових рецепторів
Вигабатрін	Підсилення ГАМК-ергічного інгібування шляхом незворотної блокади ГАМК-трансамінази
Зонісамід	Блокада натрієвих і калієвих каналів. Припиняє високочастотні розряди, взаємодіє з ГАМК _A -каналами, інгібує карбоангідразу.

Фармакокінетика антиепілептичних препаратів

Препарат	Середня доза, мг/кг/доб	Концентрація в крові, мкг/мл	Період напіврозпаду, год	Пік концентрації в крові, год	Вільна фракція в крові, %
Дифеніл	5-8	10-30	24	6	10
Карбамазепін (фінлепсін)	20	6-10	12	4	30-40
Вальпроати (конвульсофін)	30-50	60-120	8	1	10-20
Леветірацетам	500-1500-3000 мг/д	5-40	6-8	2	>90
Окскарбазепін	30	12-34	8-12	2-4,5	60
Топірамат (епірамат)	5-9	4-10	18-30	1-4,3	85
Етосуксимід	15	50-100	40	3	100
Фенобарбітал	2-4	15-40	96	8	50
Гексамідин	20	8-15		3	100
Клоназепам	0,1-0,2	0,02-0,08	30	1	50

Рекомендації по веденню хворих під час антиепілептичної терапії

1. Повільне титрування дози - поступове підвищення дози препарату до доведення її до середнього терапевтичного рівня під контролем концентрації АЕП у крові. Швидке нарощування дози значно підвищує ризик виникнення побічних ефектів. Пацієнтам, у яких є ризик розвитку алергічних реакцій, рекомендується підвищувати дозу ламотриджину у 2-3 рази повільніше, як звичайно. При появі когнітивних і поведінкових розладів на початку прийому топірамату не слід відмінити препарат, рекомендується сповільнити темп

нарощування дози; дані реакції можуть носити транзиторний характер і набувають зворотнього розвитку протягом 1-2 міс.

Визначення концентрації антиепілептичних препаратів у крові – одне з основних вимог міжнародних стандартів ведення хворих на епілепсію. По-перше – це пов'язано з тим, що при прийомі деяких АЕП (наприклад, дифеніну) відсутня лінійна залежність між дозою та концентрацією в крові. По-друге, встановлено, що дія більшості АЕП корелює з його рівнем у крові пацієнта.

Визначення концентрації АЕП у крові необхідно при застосуванні фенітоїну, карбамазепінів, вальпроатів, етосуксиміду та барбітуратів. Рівень АЕП у крові найбільш важливо знати у наступних випадках: при наявності ознак інтоксикації, у випадку неефективності препарату із застосуванням терапевтичної дози; при станах і захворюваннях пацієнта (хвороби печінки та нирок, вагітність, ранній або старечий вік та ін.), здатні викликати порушення фармакокінетики препарату, на фоні прийому фенітоїну, так як для нього характерна нелінійна фармакокінетика; при політерапії, так як при застосуванні декількох антиепілептичних препаратів їх фармакокінетика змінюється. Однак, основне значення має не концентрація препарату в крові, а його переносимість (відсутність побічних реакцій) і ефективність. При призначенні нових АЕП (леветірацетам, ламотриджин, топірамат) необхідність контролю їх концентрації в плазмі відсутня.

2. Призначення АЕП в середніх терапевтичних дозах при тривалій терапії.

Тривалий прийом препарату в низькій дозі може створювати хибне враження про його неефективність і приводити до його необгрунтованої відміни, зміни на інший препарат (який також може виявитися неефективним), пролонгує час проведення терапії і підвищує вірогідність побічних ефектів.

3. Дотримання правильного режиму прийому. Наприклад, добову дозу вальпроатів і карбамазепіну (непродлонгованих форм препаратів) необхідно ділити на три прийоми на добу. Якщо вся добова доза дається одноразово (наприклад, в ранковий час), концентрація препарату в плазмі стає нерівномірною: в першій половині дня різко зростає, що призводить до появи токсичних (дозозалежних) побічних ефектів, а в другій половині дня і вночі – падає, що викликає збільшення частоти приступів. При цьому виникає хибне враження про передозування препарату, з одного боку, і його неефективності – з іншого.

4. Не слід робити висновок про неефективність препарату на етапі титрування (за виключенням ситуації, коли в низькій дозі препарат викликає важкі непереносимі побічні ефекти або виражену агравацію нападів). Ефективність препарату по зміні частоти нападів оцінюється протягом періоду, що дорівнює 5 середнім міжприступним інтервалам, що характерно для даного пацієнта (сереній міжприступний інтервал розраховується до початку терапії).

5. При політерапії не слід вдаватися до одночасного призначення декількох препаратів однієї групи. Необхідно призначати препарати і

підбирати дози з врахуванням взаємодії антиконвульсантів. АЕП вступають в багаточислені взаємозв'язки між медикаментами не тільки один з одним, а й з препаратами інших груп (особливо це стосується препаратів, що справляють індукуючий або інгібуючий вплив на ферменти печінки). Тому перед призначенням будь-якого препарату пацієнту, що приймає АЕП, необхідно вивчити інструкцію по його застосуванню і оцінити можливість медикаментозних взаємодій. Внаслідок медикаментозних взаємодій можлива зміна (підвищення або зниження) концентрації АЕП (а також його метаболітів) і одночасно назначуваного препарату, що може призвести до зменшення ефективності або появи симптомів токсичної дії. Наприклад, пацієнтам, що приймають препарати вальпроєвої кислоти, протипоказане призначення аспірину, оскільки це може призвести до розвитку геморагічного синдрому.

6. До призначення барбітуратів і препаратів бензодіазепінового ряду, що викликають залежність і негативний вплив на когнітивні функції, необхідно вдаватися тільки в крайньому випадку, при неефективності інших препаратів.

7. Важливою проблемою протиепілептичної терапії являється можливе почастішання нападів або поява нових видів нападів при прийомі АЕП (агравация).

При почастішанні нападів або появи поліморфізму останніх рекомендується провести ЕЕГ-моніторинг для визначення природи нових нападів; можлива заміна препарату. Наприклад, якщо нові приступи після призначення карбамазепіну являються первинно-генералізованими (в тому числі міоклонії, абсанси) і якщо на ЕЕГ з'являється феномен вторинної білатеральної синхронізації – необхідно замінити карбамазепін на препарат широкого спектру дії (наприклад, вальпроат) або ввести препарат широкого спектру дії в якості додаткового.

8. Показання до відміни АЕП у зв'язку з появою побічних ефектів. Частота виражених побічних ефектів, що потребують відміну АЕП, при прийомі фенобарбіталу складає 22%, і достовірно вище, ніж при лікуванні фенітоїном (9%), карбамазепіном (4-11%) і вальпроатами (5%). Безумовним показом до відміни АЕП незалежно від ефективності терапії являється поява таких серйозних ускладнень, як реакції ідіосинкразії, тяжкі ураження печінки і підшлункової залози, когнітивні розлади, вираженні порушення поведінки. При появі зворотних реакцій, таких як алопеція, ожиріння, дисменорея, транзиторні шлунково-кишкові розлади, порушення апетиту, при високій терапевтичній ефективності препарату, лікування ним може бути продовжено.

9. Відміна або заміна АЕП. У випадку неефективності препарату або появи непереносимих побічних ефектів, що перешкоджають продовженню терапії, відміна препарату повинна проводитися поступово з одночасним введенням наступного АЕП. Винятком є розвиток важких, загрозливих життю, побічних ефектів, наприклад, важких реакцій ідіосинкразії (синдром Стівенса-Джонсона при прийомі ламотриджину, медикаментозний гепетит,

що викликаний препаратами вальпроєвої кислоти, агранулоцитоз та ін.). В цих випадках препарат відміняється одночасно; при загрозі розвитку епілептичного статусу в результаті швидкої відміни препарату остання проводиться під прикриттям препаратів бензодіазепінового ряду. У випадку швидкої відміни фенобарбіталу і препаратів бензодіазепінового ряду, для якого характерно формування вираженої залежності, можливе погіршення стану пацієнта і частіше нападі аж до розвитку важкокупірованого епілептичного статусу.

Терапія епілепсії в теперішній час базується на наступних принципах:

- Лікування починають тільки після точно встановленого діагнозу «Епілепсія».
- Вибір препарату залежить від форми епілепсії і типу епілептичних нападів.
- Лікування починають з монотерапії.
- У випадку резистентності нападів до максимальної терапевтичної дози одного препарату проводять його заміну або додають інший препарат у співвідношенні з домінуючим типом нападів та урахуванням характеру медикаментозних взаємодій і спектру побічних ефектів.

Протоколи лікування різних форм епілепсії

Форми епілепсії	Терапія
Епілепсія з ізольованими генералізованими судомними нападами	Вальпроат(конвульсофін) (30-50 мг/кг/добу), Карбамазепін(фінлепсін) (20 мг/кг/добу) (за відсутності пік-хвильових розрядів на ЕЕГ), Окскарбазепін (стартова доза з 5 мг/кг/добу, максимальна доза до 30 мг/кг/добу), Леветірацетам (стартова доза з 5-10 мг/кг/добу з поступовим збільшенням дози до 20-40 мг/кг/добу), Ламотриджин(епіміл) (5-10 мг/кг/добу), Топірамат(епірамат) (4-10 мг/кг/добу), Фенобарбітал (2-5 мг/кг/добу), Дифенін 3-8 мг/кг/добу. При неефективності монотерапії переходять до політерапії: вальпроат з топіраматом, вальпроат з карбамазепіном.
Доброякісна епілепсія дитинства з централь-	Вальпроати (15-30 мг/кг/добу), Карбамазепін (15 мг/кг/добу), Окскарбазепін (8-10 мг/кг/добу, зі збільшенням

скроневиими спайками (роландична)	добової дози до 30-46 мг/кг, з нарощуванням дози щопонеділка на 10 мг/кг), Ламотриджин (5-10 мг/кг/добу), Топірамат (3-6 мг/кг/добу), Повідомляється про ефективність леветірацетаму (20-40 мг/кг/добу).
Доброякісна потилична епілепсія дитинства	Вальпроати (15-30 мг/кг/добу), Топірамат (3-6 мг/кг/добу), Карбамазепін (15 мг/кг/добу), Окскарбазепін (8-10 мг/кг/добу, зі збільшенням добової дози при необхідності до 30-46 мг/кг, з нарощуванням дози щопонеділка на 10 мг/кг), Ламотриджин (5-10 мг/кг/добу), Повідомляється про ефективність леветірацетаму (20-40 мг/кг/добу).
Аутосомно-домінантна нічна лобна епілепсія	Карбамазепін (15-20 мг/кг/добу), Окскарбазепін (8-10 мг/кг/добу, зі збільшенням добової дози при необхідності до 30-46 мг/кг, з нарощуванням добового дозування щопонеділка на 10 мг/кг), Топірамат (3-7 мг/кг/добу), Вальпроати (20-40 мг/кг/добу), При неефективності монотерапії переходять до політерапії: вальпроат з топіраматом, вальпроат з карбамазепіном або окскарбазепіном, карбамазепін або окскарбазепін з топіраматом.
Симптоматичні фокальні епілепсії	Карбамазепін (15-35 мг/кг/добу), Окскарбазепін (початкова доза 5 мг/кг/добу, максимальна - 45 мг/кг/добу), Топірамат (3-10 мг/кг/добу), Вальпроати (30-70 мг/кг/добу), Леветірацетам (30-60 мг/кг/добу), Барбітурати: фенобарбітал (2-5 мг/кг/добу), гексамідин (10-15 мг/кг/добу), бензонал (5-8 мг/кг/добу), дифенін (4-7 мг/кг/добу). Рідше застосовуються габапентин (1200-2400 мг/добу), прегабалін (600 мг/добу) в складі комбінованої терапії. При неефективності монотерапії переходять до політерапії: вальпроат з топіраматом, вальпроат з карбамазепіном або окскарбазепіном, карбамазепін або окскарбазепін з топіраматом, топірамат або

	вальпроат з суксилепом (при псевдогенералізованих нападах) (20-40 мг/кг/добу). Можливі комбінації з ламотриджином (3-7 мг/кг/добу), леветірацетамом. Можливе хірургічне лікування.
Синдром Ландау-Клеффнера	Вальпроат (30-70 мг/кг/добу), Етосуксимід (25-35 мг/кг/добу), Сультім (4-8 мг/кг/добу), Леветірацетам (30-60 мг/кг/добу), Клобазам (0,5-1,0 мг/кг/добу). При неефективності монотерапії переходять до політерапії: вальпроат з етосуксимідом, вальпроат з топірамамом, вальпроат з бензодіазепіном. Гормональна терапія (АКТГ, сінактен-депо, преднізолон, метіпред, дексаметазон).
Епілепсія з електричним статусом повільного сну	Вальпроати (30-70 мг/кг/добу), Етосуксимід (25-35 мг/кг/добу), Сультім (4-8 мг/кг/добу), Леветірацетам (30-60 мг/кг/добу), Клобазам (0,5-1,0 мг/кг/добу). Топірамамом (3-7 мг/кг/добу). При неефективності монотерапії переходять до політерапії: вальпроат з етосуксимідом, вальпроат з топірамамом, вальпроат з бензодіазепінами. Гормональна терапія (АКТГ, сінактен-депо, преднізолон, метіпред, дексаметазон).
Синдром Расмуссена і епілепсія Кожевнікова	Вальпроат (до 70-100 мг/кг/добу), Політерапія: вальпроат з етосуксимідом, вальпроат з топірамамом, можливе застосування леветірацетаму, як базового АЕП (30-60 мг/кг/добу) з іншими препаратами. Пірацетам (до 40 г/добу в/в, кр). Можливе застосування барбітуратів, бензодіазепінів. Застосовується хірургічне лікування.
Прогресуючі форми епілепсії з міоклонусом	Вальпроат (40-100 мг/кг/добу), Бензодіазепіни (клобазам, клоназепам), Леветірацетам (30-60 і вище мг/кг/добу), Топірамамом (3-10 і вище мг/кг/добу). При неефективності монотерапії переходять до політерапії: вальпроат з етосуксимідом, вальпроат з топірамамом, вальпроат з бензодіазепінами, вальпроат з леветірацетамом.

	<p>Леветірацетам може застосовуватися як базовий препарат в комбінаціях АЕП. Пірацетам (до 45 г/добу в/в, кр). Показане проведення замісної терапії (нейрометаболічна терапія, антиоксиданти).</p>
--	--

Рекомендації, направленні на покращення переносимості антиепілептичної терапії

При виборі препарату необхідно оцінити, чи є у пацієнта фактори ризику розвитку медикаментозних ускладнень. Для цього перед початком лікування необхідно провести наступні заходи:

1. Аналіз анамнестичних даних (звернути увагу на алергічні реакції в минулому чи в родичів, захворювання ШКТ – гепатити, патологію жовчного міхура, захворювання нирок, серця, підвищену кровоточивість). На основі анамнезу пацієнта можна віднести до однієї з груп ризику по розвитку ускладнень від АЕП (див. табл. нижче). Пацієнтам, що відносяться до однієї з груп ризику, необхідно з обережністю призначати препарати, при прийомі яких ризик ускладнень цього типу найбільш високий.
2. Комплекс досліджень перед призначенням протиепілептичної терапії:
 - ЗАК з визначенням кількості тромбоцитів і швидкості зсідання крові;
 - ЗАС;
 - Біохімічний аналіз крові: АСТ, АЛТ, ЛФ, печінкові проби, білірубін, амілаза, рівень глюкози, загальний білок, сечовина, креатинін, електроліти;
 - ЕКГ (особливо при призначенні препаратів із групи карбамазепіну);
 - УЗД ОЧП (печінка, підшлункова залоза, жовчний міхур) і нирок.

Обстеження перед призначенням АЕП, що проводиться за показами:

- Якщо в анамнезі є скарги на підвищену кровоточивість, доцільно обстежити згортуючу систему крові (особливо при призначенні вальпроатів); при виявленні змін в коагулограмі – консультація гематолога;
- При захворюванні органів дихання – провести дослідження функції зовнішнього дихання, якщо планується призначення бензодіазепінових похідних;
- Перед призначенням препаратів, які можуть неблагоприятно впливати на когнітивні функції і поведінку – консультація невропсихолога і в окремих випадках – психіатра;
- Перед призначенням топірамату обов'язковим є ЗАС, біохімічний аналіз сечі, УЗД нирок;

- Пацієнтам із захворюваннями ШКТ (або у випадку виявлення при УЗД безсимптомних змін органів черевної порожнини чи змін показників біохімічного аналізу крові – рівня білірубіну, АЛТ, АСТ, печінкових проб, амілази) рекомендується консультація гастроентеролога (особливо перед призначенням вальпроатів і карбамазепіну);
- Перед призначенням карбамазепіну (і окскарбазепіну) обов'язкове проведення ЕКГ, при виявленні порушень – ЕхоКГ, консультація кардіолога;
- Перед призначенням карбамазепіну і окскарбазепіну – звернути увагу на рівень натрію в крові (це особливо важливо у пацієнтів похилого віку), так як ці препарати можуть викликати гіпонатріємію.

В залежності від результатів додаткових методів дослідження хворих розподіляють за групами ризику.

Розподіл пацієнтів за групами ризику розвитку побічних ефектів антиепілептичних препаратів за даними анамнезу

Дані анамнезу	Групи ризику	Рекомендації
В анамнезі алергічні захворювання (атопічний дерматит, бронхіальна астма та ін.), важкі алергічні реакції на лікарські препарати і харчові продукти в самого пацієнта або його родичів першої лінії в родині (особливо у одного із близнюків)	Група ризику по розвитку алергічних реакцій	Алергічні реакції можуть викликати будь-які анти епілептичні препарати (рідше барбітурати, топірамат, найбільш часто – карбамазепін, ламотриджин). Рекомендуються уникати призначень препаратів у формі сиропу; з обережністю призначати карбамазепін і ламотриджин. Заборонено призначати препарат, який в минулому викликав у пацієнта алергічні реакції! Алергічні реакції можуть виникати і у тих дітей, в яких раніше ніколи не відмічались прояви алергії
Захворювання ШКТ (хронічний гастрит, холецистит, дискінезія жовчовивідних	Група ризику розвитку ПЕ з боку ШКТ	Порушення функції ШКТ частіше зустрічаються при прийомі вальпроатів, сукцинімідів, карбамазепіну, ламотриджину, фенітоїну, барбітуратів у вигляді політерапії (при монотерапії

<p>шляхів, гепатопатія та ін.)</p>		<p>барбітурати, як правило, не викликають шлунково-кишкові розлади). Вальпроати протипоказані при важкому порушенні функції печінки, хронічному гепатиті, медикаментозному гепатиті в анамнезі (в самого пацієнта або його родичів першої лінії в родині). Рекомендується приймати препарати після їди. При порушенні функції печінки показаний прийом есенціале – 3-4 курси в рік, при хронічному гастриті – антацидні препарати (маалокс, альмагель) у випадку болю в животі, при появі нудоти, блювання – церукал, мотіліум, ферментативні препарати (мезим-форте, фестал, панзинорм). Рекомендується регулярно проведення УЗД ОЧП, а також біохімічний аналіз крові і сечі.</p>
<p>В анамнезі тривалі кровотечі, часта поява екхімозів, тромбоцитопенія</p>	<p>Група ризику по розвитку гематологічних ускладнень</p>	<p>Гематологічні порушення (тромбоцитопенія, порушення згортання крові) частіше зустрічаються при прийомі вальпроатів, рідше – карбамазепіну. Перед призначенням лікування необхідно провести ЗАК з визначенням кількості тромбоцитів і часу кровотечі, дослідження згортуючої системи крові. Необхідний регулярний контроль вмісту тромбоцитів в крові (та інших показників в ЗАК), а також часу кровотечі на фоні терапії. При появі кровотеч, екхімозів, петехіальних висипань – контроль ЗАК і коагулограми. При незначному зниженні кількості тромбоцитів – призначення фолієвої кислоти у віковій дозі</p>
<p>Діти з попереднім інтелектуальним дефіцитом,</p>	<p>Група ризику по розвитку когнітивних</p>	<p>Вкрай небагатопріємно призначати барбітурати і бензодіазепінові похідні у вигляді монотерапії, з</p>

<p>порушенням поведінки</p>	<p>порушень, порушень афективно-особистісної сфери</p>	<p>обережністю – топірамат. При повторних консультаціях звертати особливу увагу на стан вищої психічної сфери, особливо у пацієнтів з високою палеокортикальною епілепсією (спостереження, бесіда з хворим і ближніми). Благоприємний вплив на когнітивні функції і настрій в багатьох випадках мають карбамазепін, вальпроати, ламотриджин, леветірацитам.</p>
<p>Захворювання органів дихання</p>	<p>Групи ризику по розвитку дихальних порушень</p>	<p>Якщо спостерігається гіперпродукція бронхіального секрету – з обережністю призначають бензодіазепінові похідні, визначають функцію зовнішнього дихання</p>
<p>Захворювання серцево-судинної системи в анамнезі, особливо з вказівкою на аритмію</p>	<p>Група ризику по розвитку серцево-судинної системи (або погіршення стану пацієнта з даними розладами)</p>	<p>Необхідне проведення ЕКГ, консультація кардіолога. Призначати карбамазепін з обережністю, після консультації кардіолога (в рідких випадках карбамазепін викликає порушення ритму серця)</p>
<p>Захворювання нирок (особливо метаболічна нефропатія)</p>	<p>Група ризику по розвитку ускладнень зі сторони нирок і сечовивідної системи</p>	<p>З обережністю призначати (по можливості утримуватись від призначення) топірамат при наявності у пацієнта сечокам'яної хвороби. Обов'язковим є УЗД-контроль нирок 1 раз в 3-6-12 міс. Карбамазепін призначати з обережністю (можлива гіпонатріємія, розвиток нефриту). При порушенні функції нирок всі антиепілептичні препарати призначати під контролем концентрації препарату в крові, використовувати режим більш повільного нарощування доз, дози підбирати індивідуально, в більшості випадків нижче середніх терапевтичних</p>

Зв'язок побічних ефектів з механізмом дії (фармакодинамікою) антиепілептичних препаратів

Ефективність антиконвульсантів обумовлена механізмом їх дії (фармакодинамікою), яким, в деякій мірі, визначається і характер побічних реакцій. Особливо це стосується когнітивних порушень, що виникають в процесі терапії. І не дивно: подавляючи епілептиформну активність, антиепілептичні препарати впливають на ділянки мозку, що регулюють процеси пам'яті, навчання та емоційні реакції. Вплив на іонні канали, нейромедіатори, вторинні переносники та інші процеси може призвести до порушення нормальних функцій мозку (Sankar R., Holmes G.L., 2004). В дослідженнях на тваринах і в клінічній практиці було доказано, що АЕП, діючи через ГАМК-енергічну систему і посилюючи ГАМК-енергетичне гальмування (барбітурати, бензодіазепіни, тіагабін та ін.), найчастіше викликає когнітивні порушення, ймовірно, за рахунок негативного впливу на увагу і поведінку (Sankar R., Holmes G.L., 2004). Препарати, що впливають на натрієві канали, вірогідно, мінімально впливають на когнітивні функції. В досліджах на тваринах встановлено, що леветірацетам, що діє через систему ГАМК і кальцієві канали, але відрізняється від інших препаратів по механізму дії (який в нас час не до кінця вивчений), справляє позитивний ефект на когнітивні функції (Sankar R., Holmes G.L., 2004).

Леветірацетам має широкий спектр антиепілептичної активності, може застосовуватися як в моно-, так і в політерапії, відрізняється хорошою переносимістю і благоприємним профілем безпеки в порівнянні з іншими АЕП. (Ben-Menachem T., 2003).

Як вже відмічалось, механізм дії леветірацетаму не повністю вивчений, але передбачається, що препарат володіє як протисудомною, так і нейропротекторною дією, що дозволяє сповільнити (призупинити) прогресування захворювання (Ben-Menachem T., 2003).

Препарати з антиглутаматергічним механізмом дії (в тому числі топірамат) можуть чинити подвійну дію на когнітивні функції: з одного боку, негативно впливають на консолідацію процесів навчання і пам'яті, з іншого – крім протисудомного ефекту, забезпечують нейропротекцію (Sankar R., Holmes G.L., 2004). Нейропротективні властивості топірамату неодноразово були доказані при дослідженнях на тваринах. За даними А. Pappalardo і співавт. (2004), цей препарат володіє антиексайтотоксичними властивостями і перешкоджає дегенерації рухових нейронів; крім того, він справляє нейропротекторну дію і виникає ймовірність геморагічних ускладнень при фокальній ішемії мозку. В роботі А.Р. Kudin і співавт. (2004) вказується, що введення топірамату при експериментальному епілептичному статусі приводить до зменшення частоти нападів і захищає від пошкодження і загибелі нейрони певних ділянок мозку, що супроводжується активацією циклу Кребса в мітохондріях цих нейронів. Результати експерименту *in vitro* показали, що нейропротекторна дія топірамату обумовлена його інгібіторним ефектом на проникність мембран мітохондрій і появою

надлишкового притоку іонів кальцію. Є також дані про нейропротекторні властивості вальпроатів і ламотриджину (Vajda F.J.E., 2004). За даними деяких авторів, препарати, що блокують натрієві канали (фенітоїн, карбамазепін і ламотриджин), частіше викликають алергічні шкірні реакції (Астахова А.В. і співавт., 1997). Багато АЕП володіють складним механізмом дії, що включає декілька компонентів. Прийом таких препаратів, хоч теоретично і поєднаний з ризиком «сумації» ПЕ, обумовлених різними механізмами дії, на практиці часто дає досить хорошу переносимість терапії (наприклад, це можна сказати про топірамат) і значно знижує ризик агравації нападів (що властиво препаратам з одним або двома механізмами дії).

Хронічні побічні ефекти антиепілептичних препаратів

Препарат	Хронічні побічні ефекти
Фенітоїн	Хореоатетоз. Енцефалопатія. Гірсутизм. Гіперплазія ясен. Периферична невропатія. Псевдолімфома. Колагеноз (системний червоний вовчок). Гіперглікемія. Мегалобластична анемія. Гіпокальціємія
Барбітурати	Депресія. Мегалобластична анемія. Гіпонатріємія
Карбамазепін	Мегалобластична анемія. Гіпонатріємія
Вальпроати	Порушення функції тромбоцитів. Порушення регуляції менструального циклу. Алопеція. Підвищення маси тіла
Етосуксимід	Енцефалопатія. Системний червоний вовчок
Клоназепам	Підвищення маси тіла

Залежність побічних ефектів від лікарської форми і торгової версії препарату

Частота і характер побічних ефектів залежить також від лікарської форми препарату (сироп, пролонговані форми та ін.) і від його торгової версії. Застосування АЕП в формі сиропу (в цій лікарській формі їх зазвичай назначають маленьким дітям) підвищує ризик розвитку алергічних реакцій (частіше за все – шкірного висипу), оскільки алергічна реакція може виникнути не тільки на активну речовину, але і на інші компоненти сиропу. Цей факт робить додаткові перешкоди в визначенні подальшої тактики лікування, оскільки при появі алергічних реакцій рекомендується відмінити препарат і уникати призначення всіх препаратів цієї групи в подальшому. Однак, якщо встановлено, що алергічна реакція пов'язана з додатковими компонентами сиропу, можна призначити препарат в таблетованій формі. Застосування препаратів пролонгованої дії (з повільним виділенням діючої речовини) в багатьох випадках може підвищити якість терапії у хворих, в яких спостерігаються залежні від дози побічні ефекти, що виникають в певний час доби. Так, ністагм, сонливість, нудота та інші ПЕ, що з'являються

через 2-4 години після прийому карбамазепіну або вальпроатів і, напевно, пов'язані з досягненням «піку концентрації», можуть бути нівельовані при переході на форми пролонгованої дії (депакін хроно, тегретол ЦР). Крім того, зменшення кратності прийому з 3 до 2 разів на день при переході на пролонговані форми АЕП зручніше для пацієнтів, а, відповідно, підвищує і якість життя і комплаєнтність терапії. Відомо, що вірогідність побічних ефектів підвищується при переводі хворого з оригінального препарату на генеричні (дженерики) в зв'язку з різною біодоступністю (McEvoy G.K., 1991; Crawford P. і співавт., 1996). Антиепілептичні препарати із групи так названих «нових», як правило, володіють пролонгованою дією.

Залежність побічних ефектів антиепілептичних препаратів від тривалості лікування

На основі даних літератури можна виділити тимчасові періоди в процесі антиепілептичної терапії, коли деякі ПЕ зустрічаються найбільш часто. Знаючи строки розвитку побічних ефектів, що найбільш часто зустрічаються, можна в багатьох випадках попередити їх розвиток або своєчасно прийняти необхідні заходи по їх корекції.

В перші 2-4 тижні терапії (при призначенні препарату або при підвищенні дози) часто виникають транзиторні шлунково-кишкові розлади і порушення функції нервової системи (так звані дозозалежні ПЕ, як сонливість, ністагм, атаксія). Транзиторні ПЕ нерідко зустрічаються на початку прийому карбамазепіну (у вигляді моно- чи політерапії); в подальшому їх вираженість зазвичай зменшується, що зв'язано швидше за все, з феноменом аутоіндукції. Знаючи, що ці порушення можуть нести тимчасовий характер, недоцільно відразу відмінити препарат, не переконавшись в його неефективності і в тому, що дані ПЕ являються стійкими і непереносимими. В цих випадках рекомендується сповільнити швидкість збільшення дози, що в більшості випадків покращує переносимість терапії. Якщо вираженість цих побічних ефектів не зменшується протягом 1-3 тижнів, їх необхідно розглядати як стійкі побічні ефекти, які потребують зниження дози препарату або його відміни (при значній вираженості даних порушень).

Реакції гіперчутливості, до яких відносяться алергічні реакції, включаючи шкірний висип, синдром Стівенса – Джонсона і синдром гіперчутливості, а також агранулоцитоз, зазвичай виникають протягом перших 3 тижнів терапії (Wyllie E., 1993). За даними Mockenhaupt M. і співавт. (2000), латентний період для розвитку синдрому Стівенса – Джонсона при застосуванні різних АЕП може значно варіювати: 17 днів (межі коливання 20-34 дні) – для фенітоїна, 18 (14-22 дні) – для ламотриджина, 16,5 (12,5-27 днів) – для карбамазепіну і більше 365 (276-365) – для вальпроєвої кислоти. Таким чином, при прийомі більшості АЕП це ускладнення розвивається в перші 3 тижні лікування. Однак при терапії

вальпроатами розвиток цього синдрому (вкрай рідко зустрічається на фоні монотерапії препаратами вальпроєвої кислоти) може бути значно відстрочений.

Гематологічні порушення частіше реєструється з 1-ої по 12-ий тиждень терапії, однак можуть виникати і значно пізніше, як правило, при дії провокуючих факторів, наприклад, ГРВІ, прийом саліцилатів, оперативне втручання та ін. Серед цих реакцій ідіосинкразії (апластична анемія і агранулоцитоз) виникають частіше протягом 3 тижнів лікування. Невелика лейкопенія, частіше пов'язана з прийомом карбамазепіну (але може виникати практично при прийомі будь-якого АЕП), як правило, носить транзиторний характер і з'являється протягом перших 4 тижнів терапії. Тромбоцитопенія і порушення згортання крові частіше спостерігається при прийомі вальпроатів і можуть розвиватися в різні строки терапії (частіше з 2-го по 12-ий тиждень). Зазвичай вони пов'язані з підвищенням дози (ці ПЕ, як правило, дозозалежні) або з дією провокуючих факторів. В більшості випадків тромбоцитопенія не проявляється клінічно і виявляється тільки при плановому лабораторному обстеженні. Однак під дією провокуючих факторів можуть виникати клінічні прояви.

Нейроендокринні порушення (частіше підвищення ваги) і алопеція (ці ПЕ частіше пов'язані з прийомом вальпроатів) стають помітними протягом перших 6 міс. терапії (як правило, вже через 1-3 міс). Протягом першого року терапії вираженість цих нейроендокринних побічних ефектів зростає, згодом стан стабілізується навіть без відміни препарату або зниження дози (Мухин К.Ю. і співавт., 1997), однак надлишкова вага тіла зберігається протягом всього періоду лікування. Алопеція також зменшується або самовільно проходить через 8-12 міс. терапії (Темін П.А., Ніканорова М.Ю., 1999; Gollnik H., 1990; Warnock J.K., 1991; Hopkins S.J., 1993; Tosi A., 1994; Fatemi S.H., 1995; Pillans P.I., Woods D.J., 1995; Van den Bemt P.M., 1999; Gautam M., 1999; Mercke Y. і співавт., 2000).

Порушення функції печінки (при прийомі вальпроатів, рідше карбамазепіну) спостерігається в межах 2-6 міс і проявляється переважно зміною лабораторних показників (безсимптомне підвищення рівня ферментів печінки – АЛТ, АСТ, ЛФ, ЛДГ – в 1,5-2 рази). Медикаментозний гепатит при прийомі вальпроатів частіше розвивається через 3-4 міс після призначення препарату, однак може виникати і на більш пізніх строках терапії. Особливо ретельний регулярний контроль рівня ферментів печінки в крові необхідний в перші 6 міс. терапії.

Можливі варіанти заміни препарату при розвитку виражених побічних ефектів терапії

Побічний ефект	Препарат, що викликав ПЕ	Варіанти заміни препаратів
Тромбоцитопенія	Вальпроати, рідше	Бензодіазепіни,

	карбамазепін	фенітоїн, барбітурати, ламотриджин, топірамат, леветірацетам (карбамазепін також може викликати тромбоцитопенію, але рідше ніж вальпроати)
Лейкопенія	Карбамазепін	Вальпроати, бензодіазепіни, фенітоїн, барбітурати, ламотриджин, леветірацетам, топірамат
Синдром Стівенса – Джонсона	Карбамазепін, ламотриджин, вкрай рідко вальпроати	На будь-який препарат іншої групи
Плямисто – папульозний висип	Частіше карбамазепін, ламотриджин, рідше – фенітоїн, бензодіазепінові похідні, вкрай рідко – вальпроати і «нові» АЕП	На будь-який препарат іншої групи
Панкреатит	Карбамазепін, вальпроати	Бензодіазепіни, фенітоїн, барбітурати, ламотриджин, леветірацетам, топірамат
Медикаментозний гепатит	Вальпроати, карбамазепін	Бензодіазепіни, фенітоїн, барбітурати, ламотриджин, леветірацетам, топірамат (карбамазепін також може викликати гепатит, але рідше ніж вальпроати)
Гематурія	Топірамат, рідко карбамазепін і вальпроати	Вальпроати, бензодіазепін, фенітоїн, барбітурати, ламотриджин, леветірацетам
Бронхорея	Бензодіазепінові похідні	Інші АЕП
Психічні порушення	Сукциніміди, топірамат	Всі інші АЕП

(синдром Ландольта)		
Когнітивні розлади	Барбітурати, бензодіазепіни, топірамат	Вальпроати, карбамазепін, ламотриджин
Симптоми, асоційовані з гіперандрогенією (розлади менструального циклу, збільшення ваги, акне, гірсутизм, полікістозні зміни яєчників)	Вальпроати	Ламотриджин, топірамат, леветірацетам