

Рациональная политерапия эпилепсии у детей: миф или реальность?

*Т.А. Литовченко, О.Ю. Сухоносова,
Харьковская медицинская академия
последипломного образования, г. Харьков*

Рациональная политерапия эпилепсии у детей: миф или реальность?

*Т.А. Литовченко, О.Ю. Сухоносова,
Харьковская медицинская академия последипломного образования,
г. Харьков*

В современной эпилептологии существует мнение о наличии преимуществ политерапии (конкурентное лечение двумя или более АЭП) перед монотерапией, особенно в лечении резистентных эпилепсий, основанное на наличии синергизма ряда антиэпилептических препаратов (АЭП) с различным механизмом действия. Известно, что около 25-30% эпилепсий и эпилептических синдромов являются труднокурабельными. Особую проблему это представляет у пациентов детского возраста. Резистентные к терапии эпилептические припадки приводят к задержке развития, формированию глубокого неврологического и когнитивного дефекта, к ряду соматических осложнений, социальным проблемам и, более того, являются жизнеугрожающим состоянием.

В Унифицированном клиническом протоколе («Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим і дітям з епілепсією МОЗ України», затверджений Наказом МОЗ України № 276 від 17.04.2014 р.) (далі – Протокол) положение, определяющее применение политерапии, звучит следующим образом: «При неэффективности монотерапии вторым АЭП переход на приём третьего препарата в качестве монотерапии возможен только при очень редких припадках. Обычно переходят на терапию двумя АЭП. Из первых двух препаратов выбирают тот, который был более эффективным и лучше переносился больными. К нему добавляют препарат 1-й или 2-й линии выбора, возможна комбинация ранее назначенных АЭП, или одного из них, с каким-либо препаратом 1-й или 2-й линии выбора с учетом их фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий. Комбинации более трех АЭП считают неэффективными вследствие невозможности оценить их взаимодействие с неизбежным суммированием побочных эффектов». Это требования подчеркивают необходимость очень взвешенного подхода при назначении политерапии, особенно у пациентов детского возраста.

Исторические данные

Первые достоверные научные исследования преимуществ и недостатков политерапии перед монотерапией были сделаны еще в конце IX – первой половине XX века. Английский невролог W.A. Turner (1864-1945) провел многолетний анализ результатов лечения 366 пациентов с эпилепсией по данным Национального госпиталя и больницы Королевского колледжа в Лондоне. Тернер анализировал

исходы лечения в основном бромидами (одним из первых препаратов для лечения эпилепсии), а также сочетанием бромидов с другими лекарственными средствами по результатам двухлетней ремиссии. В своих трудах и многочисленных докладах он сделал вывод о том, что «комбинации солей бромида с другими препаратами, в некоторых случаях могут быть полезными», и тут же отметил, что у него «не было достаточно опыта», чтобы однозначно сказать, является ли такая комбинация более эффективной во всех случаях. Ученый предложил также, что сочетание бромида и белладонны (которая была одним из основных АЭП в «добромидную эру») может быть полезно в случаях некурабельных полиморфных припадков.

Известный британский невролог W.R. Gowers (1845-1915) опубликовал много работ по проблеме эпилепсии. Он отметил, что «комбинации бромида с другими лекарственными средствами имеют большую ценность при лечении эпилепсии во многих случаях, чем по отдельности». В тоже время ученый обратил внимание, что начало лечения с комбинации препаратов без попыток монотерапии является недопустимым, «хотя они заслуживают упоминания как объяснение удовлетворительных терапевтических результатов».

Взгляд современных экспертов с акцентом на механизм действия

По мнению современных эпилептологов P. Kwan и M.J. Brodie (2000), более чем у 50% пациентов с впервые выявленной эпилепсией можно достичь долгосрочной ремиссии с первым АЭП в качестве монотерапии. Речь идет о правильно подобранном, хорошо переносимом и адекватно применяемом препарате, достаточность дозировки которого подтверждена исследованием концентрации препарата в плазме крови. Нет никаких научных доказательств того, что политерапия может быть более эффективна и оправдана для дебюта эпилепсии. Половину больных, которые не достигают ремиссии при первой монотерапии, переводят на другие АЭП, обычно методом проб и ошибок. В Протоколе же рекомендуется переводить пациента на другой монопрепарат, и только в некоторых случаях проводить терапию двумя препаратами сразу после первого АЭП. Такой подход является успешным в 30% случаев. Таким образом, остается около 20% пациентов, не в полной мере отвечающих на лечение несколькими АЭП, которые используются в монотерапии или в комбинации. Хотя политерапия для пациентов, не ответивших на монотерапию, универсально рекомендуется как стандарт, информации о том, какие АЭП могут работать лучше всего в комбинации недостаточно.

Традиционные АЭП действуют путем блокирования натриевых каналов или усиления функции α -аминомасляной кислоты. Некоторые АЭП последнего поколения имеют новые механизмы действия, в том числе нарушения медленной инактивации натриевых каналов, связывание с пресинаптическими везикулами протеина SV2A, соединение с α -2-дельта субъединицей кальциевых каналов, и открытие селективных калиевых каналов. Несколько АЭП имеют множественные или неопределенные механизмы действия. Эффективность новых АЭП на животных обычно тестируется без применения конкурентного лечения.

Оценки сверхаддитивных эффектов или синергизма по кривой зависимости эффекта от дозы далеко не всегда однозначны, как это показано в работах 1980-х годов. В большинстве экспериментальных исследований, оценивающих эффективность препаратов, сочетание двух АЭП было лишь аддитивным. По предположениям некоторых ученых, относительно лечения эпилепсии, политерапия

по сравнению с монотерапией не может иметь лучшего терапевтического ответа. Подобные данные имеются для таких АЭП:

- вальпроат с фенобарбиталом или карбамазепином (Bourgeois, 1988);
- фенитоин и фенобарбитал (Bourgeois, 1986);
- карбамазепин и фенобарбитал (Bourgeois, Wad, 1984);
- вальпроат в сочетании с этосуксимидом (Bourgeois, 1988);
- топирамат с фенитоином (Shank et al., 1994);
- тиагабин с ламотриджином или топираматом (Luszczki et al., 2002).

Сверхаддитивность была показана для фенобарбитала и фенитоина у мышей и кроликов при электросудорожных припадках, но нейротоксичность этой комбинации не была изучена (Masuda et al., 1981). Отчетливая синергия прослеживается для комбинаций топирамата с карбамазепином или фенобарбиталом, габапентина с карбамазепином, вальпроатом, фенитоином и фенобарбиталом (Bogowicz et al., 2000), а также для ламотриджина и топирамата. Тем не менее эффективность таких соединений, возможно за исключением ламотриджина и вальпроата (Brodie et al., 2011), не была доказана, по сравнению с использованием этих препаратов в монотерапии при лечении больших эпилепсий. Основным недостатком дизайна этих исследований, в попытке продемонстрировать доказательство синергии, является существование альтернативных или конкурирующих объяснений успешного применения комбинаций. Увеличение суточной дозы ламотриджина, возможно, было бы так же эффективно, как и добавление вальпроата. Именно поэтому результаты указанных исследований не могут быть свидетельством синергии комбинаций обоих препаратов. Таким образом, отсутствие надежных экспериментальных данных о преимуществах политерапии над монотерапией и доказательств синергии, не позволяет обоснованно подходить к политерапии в клинической практике.

Роль механизма действия АЭП в эффективности терапии

Ученые разных стран активно обсуждают вопрос том, является ли предиктором клинического успеха отдельных комбинаций АЭП противоэпилептический механизм действия препаратов (Brodie et al., 2011). Так, если при терапии АЭП наблюдается плохая переносимость или, что более вероятно, отсутствие эффективности, логичнее использовать средства, обладающие различными механизмами действия (Kwan, Brodie, 2000). Существует ряд исследований, посвященных эффективности комбинации блокаторов натриевых каналов с АЭП, которые имеют ГАВА-эргические свойства, или препаратами с несколькими механизмами действия (Kwan, Brodie, 2000). В качестве доказательства эффективности объединения двух препаратов с различными механизмами действия часто приводится пример добавления вальпроата к ламотриджину. В исследовании M.J. Brodie et al. (2013) показатели респондентов в группе приема вальпроевой кислоты (которая ингибирует метаболизм ламотриджина) были значительно выше, чем у пациентов, принимавших ламотриджин с карбамазепином или фенитоином (оба индукторы фермента, которые стимулируют метаболизм ламотриджина). Таким образом, фармакокинетическое взаимодействие может помешать синергии, что объясняет клиническую эффективность сочетания вальпроата и ламотриджина. Ряд рекомендуемых комбинаций в значительной степени основан на единичных наблюдениях или небольших исследованиях. К сожалению, такие данные не могут быть приняты как безусловное доказательство клинической эффективности.

Международная противоэпилептическая лига определяет лекарственную устойчивость при эпилепсии (медикаментозная резистентность) как «провал адекватного применения двух переносимыми, правильно подобранных и использованных АЭП (будь то в качестве монотерапии или в комбинации)» (Kwan et al., 2010). Это является весомым поводом для более раннего направления пациента в специализированные центры, а также может быть основанием для применения комбинированной терапии и, при необходимости, хирургического лечения.

На основании практического опыта и наблюдений, может быть рекомендовано использование препаратов или АЭП с различными механизмами действия, таких как вальпроевая кислота, леветирацетам, топирамат (Brodie et al., 2011). Однако до сих пор нет никаких достоверных доказательств того, что какой-либо из этих препаратов является более эффективным, чем другой, а также, что любая комбинация лучше, чем монотерапия. Если пациент переносит первый или второй препарат с положительным, но субоптимальным ответом, можно рассмотреть применение комбинированной терапии, к примеру, когда существует высокая частота припадков и доказано наличие вызвавшей их патологии, такой как медиальный височный склероз или корковая дисплазия (Schmidt, Schachter, 2014). Перед назначением третьего препарата необходимо проверить несколько вариантов дуотерапии. Нежелательно использовать большое количество медикаментов, поскольку маловероятно, что эта стратегия будет эффективна для редукции припадков, к тому же значительно увеличивается риск развития побочных явлений.

D. Schmidt и S.C. Schachter (2014) высказали предположение, что комбинация двух препаратов в низких дозах может лучше переноситься и быть более эффективной, чем высокие дозы одного АЭП.

Таким образом, оценка механизмов действия АЭП до сих пор не является эффективным инструментом в прогнозировании клинических преимуществ препаратов при политерапии. Выбор АЭП у больных с эпилепсией остается эмпирическим, а экспериментальная база политерапии не имеет достаточного значения.

Доказательная база

В последние годы проведено несколько рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности политерапии и альтернативной монотерапии у пациентов с неэффективной первой монотерапией. Несмотря на то, что небольшой объем исследований не позволяет сделать окончательный вывод, тем не менее, согласно полученным данным, эффективность политерапии незначительно превышала эффективность альтернативной монотерапии (удержание на терапии 65% и 55% соответственно), при вероятности отсутствия припадков для политерапии – 16% и монотерапии – 14%. При оценке нежелательных явлений по ливерпульской шкале пациенты, получавшие политерапию, имели более высокий балл (Andrew et al., 2012).

Исходя из вышесказанного, можно сделать такие выводы:

- Политерапия применяется после неэффективного лечения двумя (реже тремя) препаратами первой линии в максимально переносимых дозировках.
- Комбинации АЭП с различными механизмами действия обладают преимуществами скорее теоретически, это предположение пока не подтверждено достоверными исследованиями.

- Доза первого из назначенных препаратов должна быть адаптирована с учетом возможных лекарственных взаимодействий со вторым.
- Взаимодействия фермент-индуцирующих препаратов (КБ, ФТ, ФБ) в значительной мере непредсказуемы.
- В политерапии не следует применять более трех средств.
- Использование фиксированных комбинаций препаратов является устаревшим.
- В большинстве случаев необходим мониторинг концентрации АЭП в плазме крови.

Однако и эти рекомендации имеют исключения. Так, начинать лечение с дуотерапии целесообразно при эпилепсиях с сочетанием нескольких типов припадков и некоторых «катастрофических эпилепсиях детства», таких как синдром Леннокса-Гасто и миоклонически-астатическая эпилепсия. Хотя при эпилептических энцефалопатиях II типа (только речевые, когнитивные, поведенческие нарушения) эффективна монотерапия вальпроатами. В монотерапии при энцефалопатиях I типа с эпилептическими припадками вследствие туберозного склероза эффективность может продемонстрировать вигабатрин.

Особенности назначения терапии

После каждой неудачной попытки применения АЭП снижается статистическая вероятность достижения контроля над припадками следующим препаратом. Так, по данным M.J. Brodie и P. Kwan (2001), возможность контроля над припадками после трех неудачных попыток составляет не более 5%. Поэтому после неэффективности первой монотерапии следует рассмотреть вопрос о попытке второй монотерапии или применении двух АЭП. По результатам ряда исследований, переход на альтернативную монотерапию или добавление второго препарата к первому (дуотерапия) имеют одинаковую клиническую эффективность (Loshner, Shmidt, 2004; Brodie, 2005).

При назначении двух (трех) АЭП одновременно врач должен учитывать ряд особенностей препаратов: специфика воздействия на определенный тип припадков, эффективность, спектр эффективности, безопасность, переносимость, побочные реакции, фармакокинетика, фармакодинамика, межлекарственные взаимодействия, механизм действия, скорость титрации (скорость достижения эффективной дозы), необходимость лабораторных тестов, частота приема и удобство использования, стоимость лечения. Механизмы действия препаратов могут быть аддитивными, антагонистическими и синергичными.

Метаболизм АЭП

При назначении нескольких АЭП значительную роль играют фармакокинетические взаимодействия. Основные фармакокинетические факторы это абсорбция и распределение, связывание с белками, и для большинства АЭП – печеночный метаболизм.

Действующей фракцией препаратов является фракция не связанная с белками – свободная. Для АЭП с высокой связываемостью (ФТ, ВПА, тиагабин) один из препаратов может вытеснять другой из мест связывания и повышать свободную фракцию в крови (фармакокинетика насыщения), создавая условия для увеличения эффективности вытесняемого АЭП и увеличения побочных явлений.

Печеночный метаболизм имеет несколько звеньев:

- Окислительный метаболизм посредством системы цитохрома Р450 – для АЭП наиболее значимы изоферменты СУР 2С9 (ФТ, ФБ, ВПА), СУР 2С19 (КБЗ), СУР 3СА4 (КБЗ, ЭТ, ЗНЗ).
- Конъюгация с глюкуроновой кислотой посредством уридиндифосфат-глюкуроносилтрансферазы (ВПА, ЛТ, лоразепам).
- Эпоксид-гидролазный механизм.
- «Нулевой механизм» – отсутствие печеночного метаболизма.

При назначении несколько препаратов желательно, чтобы хотя бы у одного из них отсутствовал печеночный метаболизм («нулевой механизм»). Это даст возможность снизить риск неконтролируемых изменений концентрации, лекарственных взаимодействий и соответственно побочных эффектов.

Наибольшее значение имеет взаимодействие АЭП, использующих единые механизмы биотрансформации. Стоит отметить, что важную роль играет генетический полиморфизм метаболизирующих систем. При генетических мутациях возможны значительные вариации эффективности АЭП. Кроме того, следует учитывать направленность действия: индукция или ингибирование.

Феномен индукции, по-видимому, связан с использованием различных изоэнзимов Р450 и может иметь избирательное действие. Необходимо принимать во внимание, что ферментная индукция – дозозависимый и обратимый процесс. У АЭП, имеющих активные метаболиты, индукция может повышать их образование и снижать концентрацию содержания основного препарата, что сопровождается усилением побочных эффектов без нарастания в плазме крови концентрации исходного АЭП (ареноксид – метаболит КБЗ, ФБ, ФТ). Индуцирующие АЭП могут значительно уменьшать период полужизни других препаратов. При приеме любого индуктора энзимов клиренс карбамазепина, фенитоина, вальпроата, ламотриджина, топирамата значимо повышается, и дозу необходимо значительно увеличивать.

Когда два препарата конкурируют за связывание одних и тех же ферментных участков, замедляя метаболизм друг друга, возникает **ферментное ингибирование** – дозозависимый обратимый и достаточно быстрый процесс (изменения происходят в течение 24 часов). К ингибиторам относятся вальпроаты, топирамат и фелбамат. Вальпроат ингибирует три пути метаболизма: оксидантный, конъюгирование с глюкуроновой кислотой и эпоксидгидролазный, тем самым задерживает метаболизм фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина.

Повышение эффективности и, соответственно, токсичности при одновременном применении двух АЭП может происходить и без изменения сывороточной концентрации препаратов за счет фармакодинамического взаимодействия. Побочные эффекты также могут суммироваться при сочетании средств со схожими дозозависимыми побочными эффектами. Обобщаются также эффекты препаратов с различными механизмами действия, но ведущими к одному результату (суммация ГАМК-эффектов при воздействии на систему трансаминаз и на обратный захват).

Анализ эффективности в клиническом исследовании

Несмотря на долгую историю изучения проблемы моно- и политерапии эпилепсии, на сегодняшний день, к сожалению, нет обоснованных практических рекомендаций по применению комбинаций АЭП, срокам и показаниям к политерапии.

Нами было проведено нерандомизированное наблюдательное исследование с целью анализа эффективности и безопасности моно- и политерапии у детей, страдающих эпилепсией.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 317 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, страдающих эпилепсией. По форме эпилепсии пациентов распределили в группы следующим образом: симптоматическая эпилепсия – 278 (87,7%) больных, идиопатическая – 25 (8%), криптогенная – 14 (4%).

Этиологическими факторами симптоматической эпилепсии у 74 (26,6%) больных были перинатальные патологии, у 87 (31,3%) – врожденные аномалии развития головного мозга, у 4 (1,4%) сосудистые мальформации, у 59 (21,2%) – черепно-мозговая травма, у 8 (2,9%) – туберозный склероз, у 36 (12,9%) – перенесенные инфекционные заболевания нервной системы, еще у 8 (2,4%) – факотомозы и опухоли, у 8 больных (2,4%) – обменные нарушения. У пациентов преобладали врожденные аномалии развития головного мозга и перинатальные поражения ЦНС. Все участники находились под наблюдением не менее 1 года, в среднем $5,4 \pm 0,7$ лет.

При анализе эффективности терапии **позитивным результатом считалось достижение ремиссии или сокращение количества припадков более чем на 50%, отсутствие значимых побочных эффектов и удержание на терапии более 6 месяцев;** негативным результатом – неэффективность терапии (рост числа и тяжести припадков, отсутствие эффекта), использование терапии менее 6 месяцев даже при сокращении количества припадков по различным причинам, наличие неприемлемых побочных эффектов.

Пациенты, которые были включены в исследование, получали определенные препараты: карбамазепин, окскарбазепин, вальпроаты, ламотриджин, топирамат, леветирацетам. На момент исследования 175 больных находились на монотерапии (55%), 122 – на дуотерапии (39%), 20 (6%) получали три антиконвульсанта.

На монотерапии положительный эффект был достигнут в 70,8% случаев, однако медикаментозная ремиссия припадков наблюдалась у 53,6% пациентов. У 17,2% лиц наблюдалось снижение частоты припадков $> 50\%$ и удержание на терапии более 6 месяцев, но припадки с более низкой частотой продолжали персистировать. В 11,4% случаев это было обусловлено недостаточной дозой АЭП, что подтверждалось показателями концентрации препарата в плазме крови (непереносимость более высоких доз, неправильный подбор дозировки препарата, нарушения режима лечения, причины материального характера), а в 5,8% – недостаточной эффективностью АЭП. Причем полная ремиссия припадков чаще всего наблюдалась у пациентов, принимавших вальпроаты, леветирацетам, карбамазепин и топирамат в адекватных дозировках.

Анализ группы пациентов с неудовлетворительной эффективностью монотерапии (29,2%) позволил выделить основные причины неудачных результатов монотерапии, а именно: течение заболевания («заведомо резистентные» формы эпилепсии, наличие значимого структурного или метаболического дефекта, не поддающегося адекватной коррекции) – 8%, неправильный подбор АЭП в соответствии с формой эпилепсии и типом припадков – 7,8%, недостаточная дозировка

препарата – 7,4% (как в связи с непереносимостью более высоких доз, так и по причине неправильного расчёта дозы), нарушения режима лечения – 6% (по разным причинам).

У 45% больных, получавших два (39%) или больше АЭП (6%), эффективность лечения была ниже, чем в группе монотерапии. Медикаментозная ремиссия (при хорошей переносимости препаратов и удержании на терапии) была достигнута у 27,5% (39 больных), сокращение количества припадков > 50% у 28,9% (41 больной), отсутствие эффекта от терапии наблюдалось у 43,6% (82 больных). Пациенты из группы политерапии в отличие от пациентов, принимавших монотерапию, имели больший период длительности заболевания (в среднем на $3,6 \pm 0,7$ лет), достаточно долго применяли АЭП в монотерапии (не менее двух неэффективных препаратов), у них часто отмечалось наличие органического повреждения головного мозга и/или значимые метаболические нарушения (подтвержденные нейровизуализацией и лабораторными данными), нередко они имели задержки в развитии.

Результаты исследования

Согласно полученным данным, наиболее эффективными оказались комбинации таких препаратов, как вальпроаты с леветирацетамом, ламотриджин с вальпроатами, вальпроаты с топираматом. Медикаментозная ремиссия припадков была отмечена у 18 пациентов, получавших вальпроаты с леветирацетамом, у 11 пациентов – вальпроаты с ламотриджином, у 10 пациентов – вальпроаты с топираматом. Ни у одного из больных, получавших терапию тремя и более препаратами, ремиссии достичь не удалось.

Лучший профиль безопасности отмечался при сочетании вальпроатов с леветирацетамом (незначительные побочные эффекты отмечались только у двух больных [11%] и не требовали дополнительного лечения или коррекции дозы). При применении вальпроатов и ламотриджина побочные эффекты наблюдались в 18% случаев; прием вальпроатов и топирамата сопровождался нежелательными явлениями у 30% наблюдений, 20% из которых были достаточно значимые, что привело к изменению лечения.

Высокая эффективность и хорошая переносимость комбинации вальпроата и леветирацетама объясняется их поливалентными механизмами действия, которые реализуются различными путями, а также совершенно различным метаболизмом (леветирацетам – один из немногих препаратов, имеющих незначительный печеночный метаболизм), что предотвращает суммирование побочных эффектов.

Неэффективность политерапии наблюдалась в 43,6% случаев и в 11,3% из них была обусловлена неэффективными или плохо переносимыми сочетаниями препаратов: комбинация средств, имеющих сходные побочные действия, что привело к снижению профиля безопасности; назначения индукторов печеночных ферментов без коррекции дозы первого АЭП и снижение концентрации препаратов в плазме крови; неправильные дозировки и режим приема препаратов; назначение медикаментов без учета сопутствующих заболеваний и принимаемой терапии (кроме АЭП); игнорирование этиологии заболевания, требующей специфического лечения (нередко хирургического). Использование ряда правил и принципов назначения политерапии могло бы повысить ее эффективность лечения более чем на 10%.

Среди возможных отрицательных аспектов политерапии (комбинированная, дополнительная [«add-on»] терапия) следует выделить такие как:

- большое количество побочных эффектов АЭП;
- взаимодействие с другими препаратами;
- повышение риска тератогенности;
- отсутствие оценки эффективности и побочные действия каждого из АЭП;
- низкий комплаенс;
- высокая стоимость.

В тоже время, несмотря на вышеуказанное, необходимо правильно оценивать и учитывать особенности данного подхода:

- Политерапия необходима 30-50% пациентов с плохим контролем припадков при монотерапии.
- Выбор второго препарата зависит от ряда объективных и субъективных факторов.
- Как правило, используются комбинации АЭП с различными (по возможности с антагонистическими) побочными эффектами.

Таким образом, на основании проведенного анализа литературных источников и собственных данных исследования, мы пришли к определенным выводам.

- Применять дуотерапию следует (в некоторых случаях сочетание трех АЭП) только после того, как возможности монотерапии исчерпаны, исключением могут быть некоторые заведомо резистентные «катастрофические эпилепсии» детского возраста, требующие в дебюте назначения нескольких АЭП.
- Бесплезно годами применять неэффективную монотерапию, такие случаи требуют пересмотра стратегии лечения и решения вопроса о необходимости политерапии или применения нефармакологических методов лечения (хирургия эпилепсии, кетогенная диета и т.д.).
- При выборе сочетания препаратов необходимо ориентироваться, в первую очередь, на различные пути метаболизма и избегать суммирования подобных побочных эффектов.
- Обязательно нужно определять концентрацию АЭП в плазме крови, особенно в случаях недостаточной эффективности и наличия значимых побочных эффектов.
- Эффективными могут быть такие комбинации: вальпроат + левитирацетам, вальпроат + ламотриджин, вальпроат + топирамат (это сочетание дает достаточно высокий риск побочных эффектов).
- При политерапии необходим регулярный лабораторный контроль и учет всех побочных эффектов.

В 2002 г. С. Deekers писал: «Провозглашение, что механизм действия – один из основополагающих критериев для выбора АЭП – это концепция, которая в настоящее время малоупотребима. Причины: поливалентность действия всех АЭП, в том числе и наличие дополнительных неизученных механизмов; отсутствие конкретных данных о клеточных эффектах индивидуальных АЭП. В результате основным является эмпирический опыт врача».

Список литературы находится в редакции.

Приборкай енергію ХВИЛІ



ЛЕВІЦИТАМ

Леветирацетам

- Доведена ефективність при парціальних і генералізованих (у тому числі міоклонічних) типах епілептичних нападів ^{1,2}
- Достовірно зменшує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії ³⁻⁵
- Один з найдоступніших за ціною леветирацетамів в Україні ⁶



Препарат року 2017



Швейцарські стандарти якості

UA-LEVIC-IMP-C02019-413

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ
Діюча речовина: Леветирацетам; Ледяжка форми: Таблетки, аерозоль плавленого обліскуно, по 250 мг або 500 мг; Фармакотерапевтична група: Протиепілептичні засоби; Леветирацетам; Фармакологічні властивості: Леветирацетам впливає на ендральні-міжнародні ринні Саз2 - шляхом часткового пригнічення току через СаГ2-затримувачів і змінює вивільнення СаГ2 з інтравільозальних ділел, частково нівелює пригнічення ГАМК-1 гліцинергульозного току, зумовлено двою щинку і фероблікує, а також залучає до специфічних ділянок в мозку кальцій, який залучає в ділок симпатичних ваюмел 2А, який бере участь у злотті ваюмелі і впливає на ниротранспортер. **Показання:** Мониторинг препарату неродило епілепсії при первинні пацієнтальної епілепсії або вторинної генералізації; у дорослих і дітей ваюм від 16 років, у яких епілепсія для контролю епілепсії; Як додаткова терапія при ліуванні нє-ідиабетичної епілепсії або вторинної генералізації у дорослих і дітей ваюм від 6 років, ваюм на епілепсію, міоклонічних судок і дорослих і дітей ваюм від 12 років, ваюм на допотуну генералізовану епілепсію. **Протипоказання:** Порушення чутливості до леветирацетаму або інших складоків гіперлодію; а також до будь-якого компоненту препарату. **Побічні реакції:** Сомнольція, головний біль, запаморочення, ларингіт, судороги, тремор, порушення рівноваги, діарея, артеріальна гіпотензія, тривожність, тривожність, фобічний, зморозковитість, дратвованість, ірраціональний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювотина, акрорух (ваюм парувальються при синдромі акинезу застосовуванні з трипаламінол, аерозолем, ваюмел, нанофосфорит кальцій, шкідливі впливання, астенія/столомавість тощо. **Категорія ваюмелу:** За рейтингом, В, П, МОЗ України; Поділених: NADA 11396/01/01; NADA 11396/01/02; Назва МОЗ України від 01.02.2016 №33; Рішення: NADA 11396/02/01; Назва МОЗ України від 16.03.2016 №197; **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна; 03124 м. Київ, бульвар В. Гавела, 8; ТОВ «Фарма Старт» офіс для друку колегій Асно, Швейцарія; Інша інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату; Інформація для медичних фахівців та лікарів; для розширення в стандартніс виданнях для медичних установ та лікарів; для розширення на сайтах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Lysauer-Milliamon K.A. Drugs, 2011 Mar 5; 71(4):489-514; 2. Kovicic M, et al. Ther Adv Neurol Disord, 2011 Jan;4(1):47-62; 3. French J, Ariga C, Epteriaia, 2005 Feb;46(2):334-6; 4. Tonkeaboni S.H, et al. 2010 Aug; 90(3):273-7; 5. Chen J, et al. The clinical efficacy and safety of Kevigactam as add-on therapy for child refractory epilepsy, Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016 Jun;20(12):2683-84; 6. Тисичак - Armon - <http://www.potek.ua>.