



ФАРМАСТАРТ

неврология • психиатрия

ЛЕВИЦИТАМ

(ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ)



- **Доказанная эффективность при парциальных и генерализованных (в том числе миоклонических) типах припадков**^{1,2}
- **Достоверно уменьшает частоту припадков у взрослых и детей с рефрактерной эпилепсией**^{3,4}
- **Высокий профиль безопасности**⁵
- **Самый доступный по цене леветирацетам в Украине**⁶

¹ Lyseng-Williamson KA. Drugs. 2011 Mar 5; 71(4):489-514

² Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan;4(1):47-62.

³ French J, Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb;46(2):324-6.

⁴ Tonekaboni SH, Ghazavi M, Karimzadeh P, et al. 2010 Aug; 90(3):273-7.

⁵ French J, Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb; 46(2):324-6.

⁶ Ежедневник «Аптека», № 19 (990), 18 мая 2015 г.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата

Состав. Действующее вещество: леветирацетам; 1 таблетка содержит леветирацетаму 250 мг или 500 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Противосудорожные средства. Леветирацетам. **Код АТС** N03A X. **Показания.** Эпилепсия: монотерапия (препарат первого выбора) у взрослых и детей старше 16 лет; в составе комплексной терапии у взрослых и детей старше 4 лет. **Побочные реакции.** К самым частым побочным реакциям относятся: нарушение общего характера: астения, утомляемость; со стороны центральной нервной системы: сонливость, головная боль, амнезия, атаксия, судороги, гиперкинезия, тремор, нарушение равновесия, спутанность сознания, ухудшение памяти, парестезия; со стороны психики: возбуждение, депрессия, эмоциональная нестабильность, изменение настроения, враждебность, агрессивность, бессонница, нервозность, раздражительность, галлюцинации, психотические расстройства, самоубийство, попытки самоубийства и мысли о суициде. **Фармакодинамика.** Леветирацетам – производный пирролидона (S-энантиомер альфа-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида), по химической структуре отличается от известных противосудорожных лекарственных средств. Механизм действия леветирацетама недостаточно изучен, но установлено, что он отличается от механизма действия от известных противосудорожных препаратов. **Категория отпуска.** По рецепту.

Информация для медицинских и фармацевтических специалистов. Перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией для медицинского применения. О нежелательном проявлении или жалобе на качество препарата вы можете обратиться в ООО «Фармастарт» по телефону (044) 281-23-33



Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО «Фарма Старт», Украина, 03124,
г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8;
Тел.: (+38-044) 281-23-33;
www.phs.com.ua

О.П. Мостовая, д.м.н., руководитель нейропсихологического отдела медицинского центра «Пульс», г. Винница

CONy – Всемирный конгресс противоречий в неврологии

26-28 марта в г. Будапеште (Венгрия) состоялся 9-й Всемирный конгресс противоречий в неврологии (World Congress on Controversies in Neurology, CONy) – один из самых интересных научных форумов не только для неврологов, но и для психиатров, психологов, офтальмологов и других специалистов, работающих с расстройствами нервной деятельности. Конгресс с каждым годом становится все более популярным. В этот раз его участниками стали более 2 тыс. специалистов из 60 стран, в том числе 12 из Украины. Традиционно, как предусматривает концепция конгресса, обсуждались самые дискуссионные темы неврологии и смежных дисциплин, противоречивые гипотезы и данные доказательной медицины. Особое внимание уделялось расстройствам и заболеваниям с неуточненной этиологией и патогенезом, для которых не разработано эффективного лечения.



О.П. Мостовая

В течение трех дней проходили тематические секции по деменции и болезни Альцгеймера, эпилепсии, головной боли, расстройствам сна, двигательным расстройствам, рассеянному склерозу, проблемам нейроофтальмологии, реабилитологии и др. Уже в первый день были представлены доклады, которые во всех отношениях являются программными. В докладе сопредседателя конгресса, профессора Laszlo Vecsei (Венгрия) о роли кинурениновой системы в патогенезе неврологических расстройств были рассмотрены механизмы воспаления, обусловленные нейромедиаторными нарушениями. Кинуренин – промежуточный продукт ферментативного распада аминокислоты триптофана в биосинтезе никотиновой кислоты и серотонина. Избыток кинуренина становится источником нейротоксичных метаболитов, таких как хинолиновая и кантуреновая кислоты, которые вызывают неврологическое воспаление. Активация провоспалительных факторов в нервной ткани играет роль в происхождении депрессии, хронических болевых синдромов, лихорадочных состояний, нарушает способность мозга к развитию. В нейропсихологии фенотипами этой группы расстройств являются пессимистический способ переживания жизненных событий, нарушение регуляции эмоций, личностных границ.

Доклад президента конгресса Amos D. Korczyn (Израиль) был посвящен необъяснимым с точки зрения медицины симптомам (medically unexplained symptoms, MUS). Этим термином объединяют группу расстройств, которые относятся к психиатрическим и неврологическим классификациям; симптомы которых не удается полностью объяснить органическими или метаболическими нарушениями с точки зрения современных научных представлений (невроз; неврастения; истерия; ипохондрия; конверсионные, соматоформные расстройства; функциональные неврологические симптомы и др.). А. Korczyn отнес к MUS такие специфические расстройства, как «солдатское сердце», «военная усталость», «военный невроз», а также посттравматическое стрессовое расстройство. К этому перечню присоединяются все новые расстройства (Modern MUS), которым так и не найдено удовлетворительного объяснения: фибромиалгия, болезнь системного невыносимого напряжения (systemic exertion intolerance disease), местный болевой синдром, головная боль напряжения, хроническая боль в спине, головокружение, синдром хронической усталости, синдром Мюнхгаузена (навязчивое желание лечиться от вымышленных заболеваний).

Расстройства, относимые к MUS, являются сложными для диагностики, дорогостоящими для общества и систем здравоохранения и не всегда доброкачественными. Являются ли эти расстройства органическими или функциональными? Дискуссии по этому вопросу продолжаются. Существует стереотипная дихотомия: «органическое – это неврологическое», а «функциональное – это психиатрическое». Но всегда ли возможно сделать такое разграничение? Например, посттравматическое стрессовое расстройство – органическое или функциональное? Обсуждались предполагаемые механизмы и причины, лежащие в основе MUS: разрешение внутренних конфликтов, вторичная выгода, стресс, депрессия. Для некоторых MUS характерны отрицание болезни, анозогнозия, особенно при таких расстройствах, как шизофрения, паранойя, нервная анорексия, деменция. В меньшей степени это наблюдается при психосоматических расстройствах,

таких как астма, синдром раздраженного кишечника; при сексуальных расстройствах (импотенции и диспареунии).

Еще один неразрешенный вопрос: как связаны между собой депрессия и тревога, которые часто наблюдаются вместе? Какая между ними связь: ассоциативная или причинная? Не ясна роль стресса, в каких случаях и по какому закону возникают посттравматическое стрессовое расстройство, множество психогенных заболеваний. При оценке состояния пациента и анализе причин, которые могли бы вызвать MUS, возникают различные версии, например, что это: симуляция или соматическое симптоматическое расстройство? Однако вызывают недоумение несоответствие наивности способа получения вторичной выгоды и высокого умственного уровня пациента, когнитивный диссонанс.

Расстройства MUS необъяснимы с медицинской точки зрения. Объяснимы ли они с точки зрения психиатрической? В конце концов многим пациентам ставятся диагнозы «истерия», «ипохондрия», при которых нет эффективных способов лечения. Эта проблема существует еще со времен великого французского невролога Ж. Шарко, который искал психотерапевтические подходы к пониманию истерии, а впоследствии этот вопрос изучал его ученик, также невролог, З. Фрейд. Нет достаточного количества данных, чтобы обобщить историю изучения MUS. Не разработано также и достаточно эффективного лечения.

В секции головной боли наибольший интерес вызвали выступления президента Европейского общества головной боли Dimos Mitsikostas (Греция) и Marcelo Bigal (США). Речь шла о концепции моноклональных антител к кальцитонин ген-родственному пептиду (Calcitonin Gene-Related peptide, CGRP). Этот пептид является сосудорасширяющим и участвует в механизмах возникновения головной боли. Препараты на основе антител к данной молекуле изучаются как перспективные для превентивного лечения мигрени. В дебатах также обсуждалась роль нарушений сна в возникновении приступов мигрени. Она беспорочна, но признана не основной. Также обсуждался феномен кортикальной распространяющейся депрессии (cortical spreading depression, CSD). Это волна вазоконстрикции, которая охватывает часть коры головного мозга, как правило, в зрительной области. Эксперты сошлись во мнении о том, что этот процесс играет важную роль в патогенезе мигрени с аурой и нуждается в дальнейшем изучении при мигрени без ауры.

Уже традиционным для CONy стало обсуждение проблем диагностики и лечения эпилепсии, которая и в наше время, несмотря на появление новых, более совершенных молекул противосудорожных препаратов (ПЭП), остается труднокурабельным и неизлечимым заболеванием. Международная противосудорожная лига (ILAE) внесла предложение о том, чтобы диагностировать эпилепсию уже после первого эпилептического припадка, так как в 60% случаев припадок повторяется. Это может быть целесообразным с точки зрения более раннего принятия решения о начале терапии. В то же время диагноз эпилепсии влечет за собой серьезные последствия для пациента в социальной и правовой сферах. Можно ли согласиться с новым критерием ILAE, или мы должны поддержать требование, чтобы диагноз эпилепсии ставился после двух припадков? Исследование 926 случаев диагностирования эпилепсии после одного припадка показало, что при фокальных припадках это

происходило в 34% случаев, при генерализованных – в 17%, а при специализованных, изолированных припадках – в 47% случаев, что подтверждает такую возможность. В то же время среди этих форм есть доброкачественные. Высокий риск эпилепсии существует при различных клинических состояниях. Это церебральные параличи, задержка умственного развития, травматические повреждения мозга, инсульты, деменция, энцефалиты, бактериальные и вирусные менингиты, рассеянный склероз.

Действующее определение эпилепсии предусматривает для постановки диагноза наличие двух или более неспровоцированных припадков. В пользу вероятного диагноза эпилепсии свидетельствуют один неспровоцированный припадок с вторичными (суррогатными) маркерами, такими как отклонения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ); видимые поражения мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ); генетическая предрасположенность; количество клинических данных. Предположительно эпилепсия – один неспровоцированный припадок и похоже на вторичные (суррогатные) маркеры, свидетельствующие о возможности повторения припадков.

Когда врач поставлен в условия принятия решения – это эпилепсия или не эпилепсия, ему приходится решать несколько вопросов. Первый: приступ, который вызывает подозрения, эпилептический или неэпилептический? Далее необходимо оценить следующее: каковы шансы повторения; приступ был спровоцированным или нет; фокальный или генерализованный; первый эпизод или эпилепсия. Алгоритм поиска ответов на эти вопросы предусматривает три шага: сбор анамнеза, объективное обследование, дополнительные методы исследования. При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на перенесенные заболевания или события, семейную историю, предшествующее медикаментозное лечение. Выявить возможные причины припадков можно при проведении общесоматического и неврологического обследования. Дополнительные исследования – ЭЭГ (межприступная/в момент приступа), видеозаписи приступа, компьютерная томография (КТ), МРТ и специфическая функциональная визуализация (однофотонная эмиссионная КТ, позитронно-эмиссионная томография), метаболический скрининг, психометрия.

Очень показательно исследование, которое продемонстрировало связь между стигмой и качеством жизни при эпилепсии. При всей роли генетических факторов, повреждений головного мозга (в том числе пренатальных), метаболических нарушений, нарушений развития восприятие эпилепсии сильно зависит от хорошего нейропсихологического и физического самочувствия пациента, его материального состояния, социального положения. Психологическое консультирование, помощь в стабилизации жизни могут сыграть роль сдерживания эпилептогенеза после первого припадков.

Установленный диагноз эпилепсии вносит значительные изменения в жизнь человека: стигматизация; дискриминация в обществе; ограничения в вождении транспорта, получении образования и профессии, трудоустройстве. Общество получает экономическую нагрузку в виде расходов на лечение. Терапия эпилепсии дорогостоящая, длительная, недостаточно эффективная.

Мнения аудитории разделились. Я лично до этой дискуссии придерживалась мнения о пользе установления диагноза эпилепсии после одного припадков, но в конце дебатов стала принадлежать к числу противников этой идеи. Еще больше в этом мнении меня утвердила тема эффективности ПЭП. Несмотря на большой оптимизм, который вызвало появление новых препаратов в последние два десятилетия, их эффективность составляет 50-75% в режиме моно- или дуотерапии по сравнению с плацебо. То есть такая цель лечения, как «путь к нулю», полному освобождению от припадков, является практически недостижимой, хотя широко пропагандируется на основании результатов клинических исследований. Но эти результаты получены в искусственно созданных условиях, а не в реальной практике. В клинических исследованиях эффективность лечения, как правило, выше на 25%. То есть по данным клинических исследований мы получаем ориентир, что правильный диагноз, правильное определение типа припадков и исходящий отсюда правильный выбор ПЭП могут полностью устранить припадков. Но на деле это далеко не так. Из дебатов о том, важно ли устанавливать тип припадков и эпилепсии, было понятно, что это действительно необходимо. Но в то же время очень неубедительно выглядят критерии назначения терапии. Спектр действия препаратов широк, то есть не определен, эффект лечения одним препаратом в среднем достигает 60%, двумя – 75%, тремя – плюс еще 5%. При этом назначение более одного ПЭП повышает риск побочных эффектов, которых так много, учитывая, что препараты нужно принимать много лет, а по многочисленным данным – пожизненно.

По рекомендациям ILAE, выбор ПЭП определяется с учетом классификации припадков и возраста пациента (T. Glauser et al., 2013). Эти таблицы в согласительном документе хорошо известны эпилептологам. В то же время они предлагают выбор из нескольких ПЭП при одной ситуации. Отсюда дебаты на тему лечения: что делать, если первый препарат не подошел, как быть со вторым или третьим? Очевидно, выбор должен происходить по более сложным правилам. Какой препарат лучше выбрать, если их можно выбрать несколько? Так, при фокальных припадках у взрослых первый выбор происходит между карбамазепином, леветирацетамом, фенитоином, зонисамидом, причем всем перечисленным ПЭП присвоен уровень доказательств А. При генерализованных припадках нет рекомендаций с уровнем доказательств А и В. Предлагается выбор между карбамазепином, вальпроатами, ламотриджином и другими ПЭП с уровнем доказательств С. У детей при фокальных припадках в качестве препарата первой линии с уровнем доказательств А используется только окскарбазепин, при генерализованных – такая же неопределенность при широком выборе, как у взрослых.

Клинический опыт и реалии с этими рекомендациями не совсем сходятся. Например, в нашей стране нет этосукцимидов. У детей в качестве ПЭП первой линии используется не только окскарбазепин. Нельзя утверждать, что фенитоин – действительно хороший выбор. Доказательные данные очень важны, но и очень неоднозначны. И выбор первого препарата остается проблематичным. Следует помнить о том, что выбор препарата и реакция на лечение определяют и такой фатальный исход эпилепсии, как смерть в результате эпилептического припадков (SUDEP). Предрасполагают к этому продолжительность эпилепсии более 15 лет, политерапия, генерализованные тоникоклонические припадки, симптоматические эпилепсии.

Особая ситуация наблюдается в странах с низким экономическим уровнем, к которым, к слову, отнесли Украину по условиям оплаты регистрационного взноса на этот и другие конгрессы такого уровня. Это меняет всю картину диагностики и лечения эпилепсии. Недоступность МРТ, недоиспользование ночной ЭЭГ и ЭЭГ в целом для уточнения диагноза и оценки эффективности лечения в необходимом объеме, назначение некачественных препаратов ведет к хронизации и утяжелению заболевания. Хотя в экономически развитых странах также есть погрешности в определении типа припадков у 20-30% пациентов.

Отдельной проблемой в лечении эпилепсии являются побочные действия препаратов, которые приходится применять очень долго. Например, вальпроевая кислота, которая находится в первом выборе при генерализованных судорожных припадках, а также, по некоторым исследованиям, в первом выборе (уровень доказательств В) – при парциальных. Но вальпроаты нежелательно назначать женщинам репродуктивного возраста, так как эти препараты обладают фетотоксичностью и могут понижать IQ будущего ребенка. На этом фоне усилились позиции леветирацетама: это ПЭП первого выбора при фокальной эпилепсии с уровнем доказательств А (T. Glauser et al., 2013) и при генерализованных судорожных припадках с уровнем доказательств D.

Еще одни дебаты проводились по вопросу о том, применять или не применять ПЭП при травматических повреждениях головного мозга. Посттравматические припадки, которые возникают в первые 7 дней, – это острые симптоматические припадки, но не эпилепсия. В более позднем периоде может начинаться эпилептогенез, возникают неспровоцированные припадки, развивается эпилепсия. Риск развития эпилепсии в течение 10 лет при первых острых симптоматических припадках оценивается в 33%, после инсульта – в 71,5%. Острые симптоматические припадки при черепно-мозговой травме возникают в 13,4% случаев, риск развития эпилепсии составляет 46,6% в течение 10 лет. После инфекционных поражений ЦНС симптоматические припадки регистрируются у 16,6% больных, а десятилетний риск развития эпилепсии составляет 63,5%. Поэтому при возникновении припадков в первые 7 дней рекомендуется назначать ПЭП: фенитоин, карбамазепин, леветирацетам, но только для превенции на этот период (1 нед). Невозможно предотвратить эпилептогенез при перенесенной черепно-мозговой травме, у 86% пациентов возникает второй неспровоцированный припадок в течение двух лет. Нет препаратов, предотвращающих эпилептогенез.

Особенно интересной была секция разбора сложных клинических случаев. На этих примерах можно было увидеть, какие высокие дозы новых ПЭП могут назначаться пациентам для достижения эффекта, например леветирацетама в дозе 2-3000 мг.

Формат дискуссий и дебатов очень полезен как вариант «мозгового штурма», помогает по-новому взглянуть на старые проблемы. Такие дискуссии могут с пользой проводиться и на заседаниях Украинской противоэпилептической лиги.



Первая Национальная Социальная Программа
«С заботой о соотечественнике»

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ

ЛАМОТРИН ЛАМОТРИДИН



Р.с. №UA/2112/01/02, UA/2112/01/01, UA/2112/01/03

Препарат выбора для лечения всех форм эпилепсии (за исключением миоклонических припадков), особенно у женщин и девочек в возрасте старше 12 лет^{1,2}

¹ NICE Guidelines, 2006.
² Morrell M.J., Montouris G.D. Cleveland clinic journal of medicine 2004; 71(Suppl. 2):19-24

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЛАМОТРИН 25, 50, 100 (ЛАМОТРИДИН 25, 50, 100)
Состав. Действующее вещество: ламотридин; 1 таблетка содержит ламотридина 25 мг, 50 мг или 100 мг. Фармакотерапевтическая группа. Противосудорожные средства. Код АТС N02A X03. Показания: эпилепсия; биполярные нарушения у взрослых старше 18 лет. Побочные реакции. Со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь. Психические нарушения: часто – раздражительность. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, инстагм, тремор, сонливость, бессонница. Фармакодинамика. Ламотридин – производное фенитрина – противосудорожное средство, механизм действия которого связан с блокадой потенциалзависимых натриевых каналов пресинаптических мембран нейронов и угнетением окружающего высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров, прежде всего глутамата. Категория отпуска. По рецепту.

ВАЛЬПРОКОМ 300/500 хроно

ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА + ВАЛЬПРОАТ НАТРИЯ



Р.с. №UA/2169/01/02, UA/2169/01/01

Доказанная эффективность при всех типах припадков¹
Единственный отечественный вальпроат
Наиболее доступный по цене вальпроат в Украине²

¹ Руководство ILAE, 2013
² Ежедневник «Аптека», № 19 (990), 18 мая 2015 г.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ВАЛЬПРОКОМ 300, 500 ХРОНО (ВАЛЬПРОКОМ 300, 500 CHRONO)
Состав. Действующее вещество: вальпроат натрия/вальпроевая кислота; 1 таблетка Вальпрокома 300 хроно содержит вальпроат натрия/вальпроевую кислоту 87 мг (что соответствует 300 мг вальпроата натрия на 1 таблетку); 1 таблетка Вальпрокома 500 хроно содержит вальпроат натрия 333 мг и вальпроевую кислоту 145 мг (что соответствует 500 мг вальпроата натрия на 1 таблетку). Фармакотерапевтическая группа. Противосудорожные средства. Код АТС N02A C01. Показания. Для лечения эпилепсии у взрослых и детей: как монотерапия или в комбинации с другими противосудорожными препаратами. Лечение маниакального синдрома при биполярных нарушениях. Побочные реакции. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея и другие диспептические нарушения. Со стороны ЦНС: затуманенность сознания, летаргия, изолированные спутанные состояния, обратимая деменция, изолированный обратимый паркинсонизм, тремор, сонливость, головная боль, атансия, острое снижение слуха, потеря слуха как обратимая, так и необратимая. Фармакодинамика. Противосудорожный препарат – пролонгированного действия. Ингибирует ГАМК-трансферазу, тормозит биотрансформацию ГАМК (инактивацию), стабилизирует и повышает ее содержание в ЦНС. Стимулирует центральные ГАМК-ергические процессы (в т.ч. тормозные стресс-лимитирующие), уменьшает возбудимость и судорожную готовность моторных зон головного мозга. Категория отпуска. По рецепту.

Информация для медицинских и фармацевтических специалистов. Перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией для медицинского применения. О нежелательном проявлении или жалобе на качество препарата вы можете обратиться в ООО «ФармаСтарт» по телефону (044) 281-23-33



ФАРМАСТАРТ
НЕВРОЛОГИЯ • ПСИХИАТРИЯ

Мы делаем качественное лечение доступным!

**ООО «Фарма Старт», Украина, 03124,
г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8
Тел.: (+38 044) 281-23-33
www.phs.ua**