

О.Я. Кухленко, к.м.н., кафедра невропатології і нейрохірургії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

IV міжнародний навчальний курс «Фармакологічне лікування епілепсії»

18-25 вересня 2011 р. в м. Ейлаті (Ізраїль) відбувся IV міжнародний навчальний курс «Фармакологічне лікування епілепсії», який був організований під егідою Міжнародної протиепілептичної ліги. Місцем проведення курсу став готель Princess, розташований неподалік м. Ейлата на березі Червоного моря з видом на Червоні гори Йорданії. Це ізольоване мальовниче місце ідеально підходило для інтенсивної наукової та навчальної програми, і водночас усе те, чим турист може насолоджуватися в Ейлаті, знаходилося зовсім поруч.

Навчальний курс став традиційною освітньою ініціативою, орієнтованою на молодих неврологів та епілептологів. У цьогорічному курсі взяла участь 120 студентів з 34 країн світу. Україну представили троє учасників. Програма курсу складалася з лекцій, семінарських занять, клінічного клубу, де розглядали важкі для діагностики й лікування клінічні випадки, та журнального клубу, у рамках якого студенти навчалися оцінювати якість, сильні і слабкі сторони опублікованих результатів клінічних досліджень протиепілептичних препаратів (ПЕП). Важливою частиною курсу була презентація наукових робіт молодих учених, яка проходила у формі стендових і усних доповідей кожного учасника.

Відкрила навчальну програму лекція **екс-президента Міжнародної проти-епілептичної ліги, професора Р. Wolf (Данія)**, яка була присвячена класифікації й епідеміології епілептичних нападів та епілепсії. Професор Р. Wolf зазначив, що сучасна класифікація епілепсії й епілептичних синдромів недосконала. Завдяки досягненням у виявленні генетичних причин ідіопатичних форм епілепсій, покращенню діагностики різних типів епілептичних нападів за допомогою відео-ЕЕГ-моніторингу, уточненні причин симптоматичних епілепсій сучасну класифікацію епілепсії й епілептичних синдромів буде переглянуто.

Цікавою виявилася лекція **професора S. White (США)**, присвячена експериментальним моделям епілепсії і їх використанню для доклінічної апробації ПЕП. Лектор зазначив, що доклінічну апробацію ефективності ПЕП вперше було проведено ще 1938 року, коли американські вчені Merrit і Putnam розробили фенітоїн. З того часу було створено чимало експериментальних моделей епілепсії, які використовують для оцінки протиепілептичної ефективності фармакологічних засобів на доклінічному етапі. У наш час існують експериментальні моделі генералізованих епілепсій, фокальних з простими і складними парціальними нападами тощо. Проте наявних моделей недостатньо для того, щоб з високою точністю спрогнозувати ефективність ПЕП у клініці. Насамперед це стосується фармакорезистентних форм епілепсій у дорослих, катастрофічних епілептичних енцефалопатій у дітей і різних форм епілепсій у літніх пацієнтів. S. White наголосив, що експериментальному вивченню механізмів фармакорезистентності приділять особливу увагу.

Відомо принаймні три основних шляхи розвитку резистентності до ПЕП:

– підвищення синтезу ендogenous транспортерів ПЕП, які підвищують елімінацію препаратів з ЦНС;

– порушення синтезу (структури) або функції мішеней ПЕП (іонних каналів, рецепторів тощо);

– механізми, які безпосередньо не пов'язані з дією ПЕП (розвиток мітохондріальної дисфункції, синтез аутоантитіл до рецепторів ЦНС, іонних каналів).

Закінчуючи свою лекцію, професор S. White зазначив, що найбільш перспективним напрямом у розробці ПЕП нових поколінь є досягнення не лише прямої протиепілептичної активності, а й багатофакторного впливу і здатності препаратів модифікувати патогенез самого захворювання.

Лекції **професорів M. Bialer (Ізраїль) і S. Johannessen (Норвегія)** висвітлювали основні принципи фармакокінетики ПЕП. До основних процесів, які впливають на фармакокінетику будь-якого препарату, належать абсорбція, розподіл препарату в організмі, метаболізм та екскреція. S. Johannessen зазначив, що більшість ПЕП старого й нового поколінь всмоктуються з шлунково-кишкового тракту шляхом пасивної дифузії (винятком є габапентин і руфінамід). Тому на рівні абсорбції взаємодія ПЕП з іншими лікарськими засобами практично відсутня. Для протисудомних препаратів не характерний високий ступінь зв'язування з білками плазми крові, тому фармакологічні взаємодії на цьому етапі спостерігаються рідко. Найчастіше взаємодія ПЕП з іншими групами лікарських засобів відбувається на етапі їх метаболізму.

Професор R. Levi (США) у своїй лекції зазначив, що більшість ПЕП трансформуються в печінці за допомогою різних систем цитохромів або через ферментні системи зв'язування з глюкуроною кислотою в печінці. Так, за допомогою цитохрому P450 метаболізуються такі препарати, як карбамазепін, фелбамат, тіагабін, топірамат. Завдяки ферменту уридинглюкуронілтрансферазі метаболізуються ламотриджин, ретигабін, вігабатрин. Деякі лікарські засоби (наприклад, вальпроєва кислота) мають комбінований тип біотрансформації в печінці і залучають обидві ферментні системи. Існує невелика кількість ПЕП, які практично не зазнають метаболічних перетворень в організмі людини і виводяться в незміненому вигляді (леветирацетам, габапентин, лакосамід). Знання особливостей взаємодій ПЕП з іншими препаратами необхідні клініцисту з огляду на те, що деякі з них є клінічно важливими. Треба пам'ятати, що такі антидепресанти, як флуоксетин і флуоксамін, можуть підвищувати концентрацію карбамазепіну і фенітоїну у крові.

Підвищення рівня карбамазепіну можна спостерігати також і при комбінованому призначенні макролідних антибіотиків, протигрибкових і протитуберкульозних препаратів, антиретровірусних лікарських засобів (ритонавіру, нелфінавіру, лопінавіру). Проте варто зазначити, що більшість антиретровірусних препаратів знижують сироваткову концентрацію фенітоїну і вальпроєвої кислоти, а лопінавір впливає і на концентрацію ламотриджину. Такі ПЕП, як карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, окскарбазепін, топірамат і ламотриджин, здатні знижувати ефективність оральних контрацептивів шляхом пришвидшення їх виведення у зв'язку з тим, що вони інтенсифікують виведення естрогенового і прогестеронового компонентів цієї групи препаратів. Карбамазепін і фенітоїн можуть звужувати терапевтичне вікно протимігренозних препаратів (дигідроерготаміну, суматриптану, елетриптану).

S. Johannessen приділив увагу моніторингу сироваткових концентрацій ПЕП. Основна теза лекції «Лікуйте пацієнта, а не сироватковий рівень ПЕП!» Проте у певних категорій хворих на епілепсію цей вид лабораторного обстеження є необхідним. До них належать діти, вагітні жінки й пацієнти похилого віку, у яких істотно змінюються основні параметри фармакокінетики препаратів. Показаннями до визначення концентрації ПЕП у крові є також початок лікування епілепсії, зміна дози препарату, фармакорезистентність, імовірна взаємодія ПЕП з іншими лікарськими засобами, поява побічних дій та ознак інтоксикації, зміна брендового ПЕП на генерик, а також у ході спостереження за пацієнтом, який приймає ПЕП з ефектом аутоіндукції ферментів печінки (унаслідок чого через певний проміжок часу змінюються параметри фармакокінетики цього препарату), наприклад у випадку карбамазепіну.

Професор S. Shorvon (Великобританія) розповів про сучасні досягнення в лікуванні епілептичного статусу. Препаратом першого вибору при епілептичному статусі в більшості клінік Європи залишається лоразепам, який вводять у дозі 4 мг внутрішньовенно болюсно. Альтернативним препаратом є діазепам, який вводять внутрішньовенно повільно в дозі 10-20 мг. На другому етапі у разі неефективності вищезазначених препаратів рекомендовано введення фенобарбіталу або фенітоїну, або фосфенітоїну. Третій етап протисудомної терапії епілептичного статусу передбачає застосування тіопенталу, пропофолу або мідазоламу. Треба зазначити, що нещодавно з'явилися внутрішньовенні форми



О.Я. Кухленко

вальпроату натрію, леветирацетаму й лакосаміду, які сьогодні використовують як альтернативні препарати на першому і другому етапах надання невідкладної допомоги при епілептичному статусі. Складною залишається проблема лікування рефрактерного епілептичного статусу. У цьому випадку ефективними допоміжними терапевтичними заходами можуть стати кеторолана гіпотермія, кетогенна дієта, невідкладне нейрохірургічне втручання, глибока стимуляція головного мозку й інші.

Велику клінічну цінність мала лекція **професора E. Trinka (Австрія)**, присвячена побічним ефектам ПЕП. Професор зазначив, що всі побічні дії ПЕП можна розділити на реакції ідіосинкразії, дозозалежні побічні дії, ефекти кумуляції препаратів при їх довготривалому застосуванні й тератогенні/канцерогенні ефекти. До реакцій гіперчутливості необхідно віднести макулопапульозну екзантему і її важкі форми – синдром Стівенса-Джонса й токсичний епідермальний некроліз, а також синдром гіперчутливості до ПЕП, який проявляється гарячкою, еозинофілією в периферичній крові, артралгіями, синдромом поліорганної недостатності. Найбільш важкою формою ідіосинкразії при використанні ПЕП є токсичний гепатит з розвитком гострої печінкової недостатності. Часте виникнення таких побічних дій реєструють переважно під час застосування карбамазепіну, фенітоїну, окскарбазепіну, ламотриджину. Ризик розвитку реакції ідіосинкразії в пацієнта значно зменшується, якщо призначати зазначені препарати в режимі титрування терапевтичної дози. До дозозалежних побічних дій відносять седативний ефект, дефект полів зору, запаморочення, ниркові камені, безсудомний епілептичний статус.

Кожна з представлених у навчальному курсі лекцій надзвичайно цікава, має важливе клінічне значення. Для молодих неврологів така освітня ініціатива стала чудовою нагодою за короткий час ознайомитися з численними науковими досягненнями клінічної епілептології, закріпити свої знання й вміння, отримати відповіді на складні клінічні питання й поради від провідних фахівців галузі, налагодити цінні професійні контакти.

31

Цефавора

Cefavora

Сохраняет активность мозга



- Оригинальная комбинация 3 активных ингредиентов растительного происхождения Гинкго билоба (*Ginkgo biloba*), Омелы белой (*Viscum Album L.*) и Боярышника (*Crataegus laevigata and monogyna*).
- Высокая эффективность (95,5%) в устранении симптомов нарушения мозгового и периферического кровообращения*
- 98% пациентов отмечают переносимость препарата как очень хорошая или хорошая*

* Enclosure to DBI - Der Bayerische Internist 4/08, August/September 2008: „For the support of blood flow - Cefavora®. Results of a multicentre drug monitoring“. Jurgen Hartmann Verlag GmbH, D-91093 Hebdorf-Klebheim.

Информация для специалистов.

С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции для медицинского использования.
Р.с.: № UA/10843/01/01



краплі оральні
100 мл

Активні речовини:
Гінкго білоба, Омела біла,
Глід

Порушення
артеріального тиску
та системи
кровообігу, що
супроводжуються
головним болем.

Цефавора

Гомеопатичний препарат