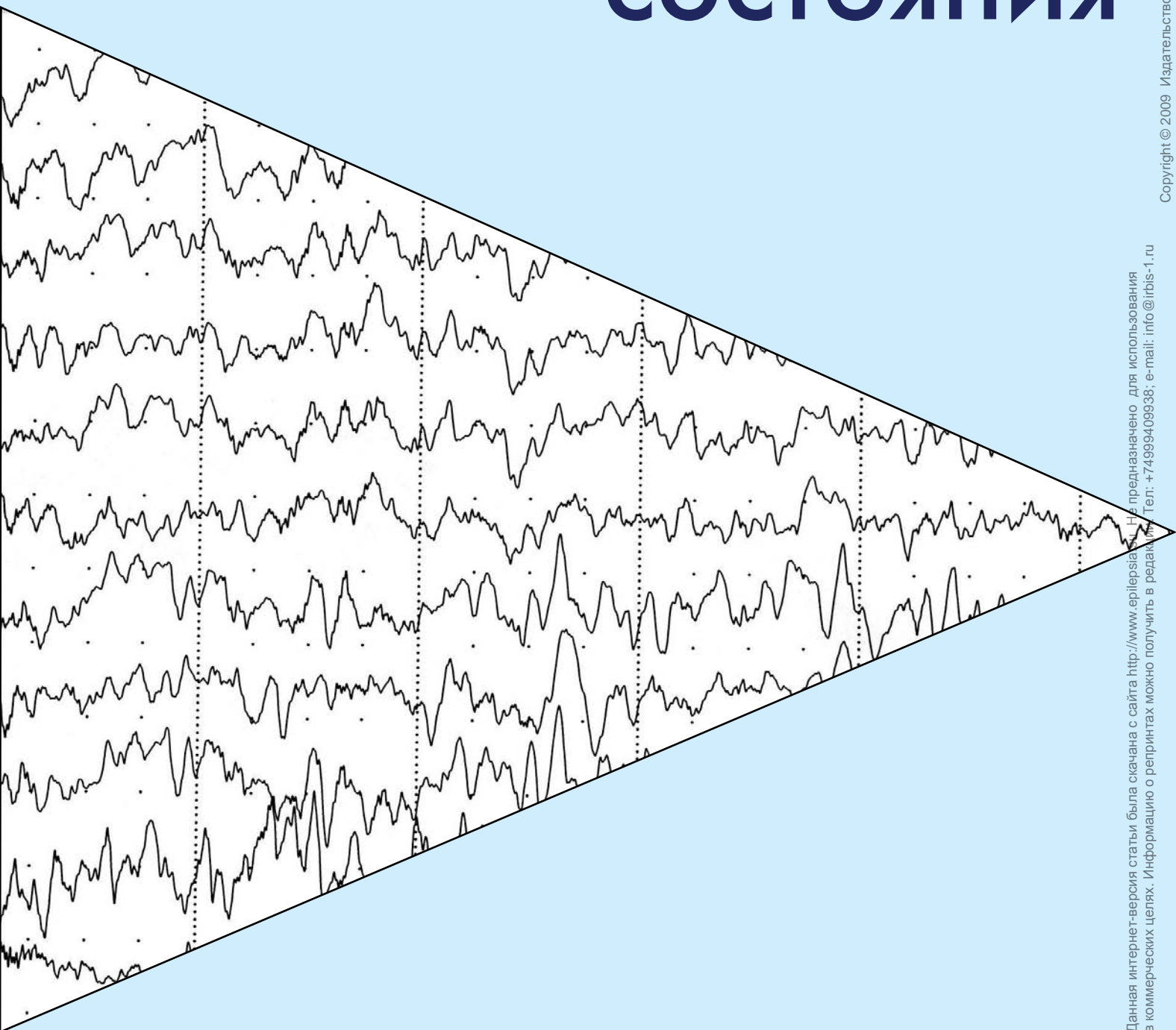


ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакцию. Тел.: +74999409938; e-mail: info@ibis-1.ru

Copyright © 2009 Издательство ИРБИС

2009 Том 1 №1

ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ: СПЕЦИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Белоусова Е.Д.

**Отдел психоневрологии и эпилептологии МНИИ педиатрии
и детской хирургии Росмедтехнологий**

Лечение эпилепсии у детей представляет определенные сложности. Это связано, с многообразием эпилептических синдромов и форм эпилепсии в детском возрасте и с проблемой возрастных ограничений при назначении антиэпилептических препаратов (АЭП). Нередко прием таблетированных форм представляет определенные трудности у детей раннего возраста. АЭП в виде таблеток иногда бывают неделимыми или делятся только пополам. Этого часто недостаточно, чтобы ввести ребенку начальную дозу препарата. Вместе с этим, у детей существуют особенности метаболизма АЭП, которые позволяют применение более высоких суточных доз, чем у взрослых пациентов. Поэтому целесообразно применять АЭП препараты в виде специальных лекарственных форм, в т.ч. и с пролонгированным высвобождением активного вещества. В статье приводится информация о современных АЭП, имеющих специальные формы для лечения эпилепсии у детей.

Ключевые слова: АЭП, эпилепсия, пролонгированная форма вальпроата

Известно, что в развитых странах (там, где давно занимаются диагностикой и лечением эпилепсии) эпилепсией страдает около 4 % детей. Заболеваемость и распространенность эпилепсии у детей выше, чем у взрослых [1]. Лечение эпилепсии у детей представляет определенные сложности. Это связано, во-первых, с многообразием эпилептических синдромов и форм эпилепсии именно в детском возрасте. Только для детей характерны как очень тяжелые катастрофически текущие эпилептические синдромы (синдром Веста, синдром Леннокса-Гасто, синдром Расмуссена-Кожевникова, электрический эпилептический статус в фазу медленного сна), так и доброкачественные синдромы, из которых пациент выходит без последствий для себя, то есть, выздоравливает. К доброкачественным синдромам, присущим только детскому возрасту, относятся две доброкачественные затылочные эпилепсии (с ранним началом – синдром Панайотопулоса, и с поздним началом –

синдром Гасто), доброкачественная фокальная эпилепсия детского возраста с centro-temporal-ными спайками и детская абсансная эпилепсия. Таким образом, применение антиэпилептических препаратов у детей в значительной степени индивидуализировано, то есть, зависит от наличия конкретного эпилептического синдрома, возраста, пола, веса и других характеристик пациента.

Кроме того, применяя антиэпилептические препараты (АЭП) у детей, мы можем столкнуться с проблемой возрастных ограничений. Как правило, по отношению к началу заболевания, АЭП разрешаются к применению у детей позже, чем у взрослых пациентов с эпилепсией. Возникает вопрос, всегда ли доктор обязан придерживаться возрастных показаний? Формально, да. Но клиническая практика показывает, что это не всегда возможно. Например, в ситуации резистентной терапии, когда другие АЭП неэффективны и/или плохо переносятся. Или ситуация, когда врач считает, что этому конкретному пациенту необходим именно данный АЭП, а не какой-то другой. В такой клинической ситуации мы должны предупредить родителей пациента о том, что мы выходим за рамки возрастных ограничений, и объяснить, почему мы это делаем. Еще лучше – получить информированное согласие родителей на использование АЭП вне возрастных показаний.

И, наконец, АЭП препараты должны применяться у детей младшего и дошкольного возраста в виде специальных лекарственных форм. Хорошо известно, что дети этой возрастной группы плохо глотают таблетки. АЭП в виде таблеток иногда бывают неделимыми, как, например, таблетированные формы топирамата и леветирацетама. Остальные таблетки делятся только пополам (вальпроат натрия). Этого часто недостаточно, чтобы ввести ребенку начальную дозу препарата. Если таблетка измельчается, то мы не можем предсказать, какой будет концентрация препарата в крови, и, соответственно, не контролируем лечение. У детей, особенно маленьких, отсутствует четкая мотивация по необходимости постоянного приема препарата, и родители испытывают значительные трудности, заставляя ребенка глотать таблетки. Поэтому все компании-производители АЭП

стремятся разработать специальные лекарственные формы, удобные в применении у детей. Существуют разные подходы к производству «детских» лекарственных форм. Можно создать раствор для внутреннего применения, сделать сироп или суспензию, порошок или микрогранулы для добавления в пищу ребенка. Ниже в алфавитном порядке

приведены лекарственные формы различных АЭП, специально созданные для детей младшего и дошкольного возраста и зарегистрированные в России. Следует отметить, что раствор для приема внутрь леветирацетама (Кеппра®) был зарегистрирован недавно – 24.04.2009.

Таблица 1

Лекарственные формы для детей младшего и дошкольного возраста, зарегистрированные в лечении эпилепсии у детей [2,3-8]

Международное название АЭП	Торговое название АЭП	Фирма и страна-производитель	Зарегистрированные лекарственные формы
Вальпроевая кислота	Депакин	Санofi Винтроп Индустрия, Франция	Сироп - флаконы по 150 мл, в 1 мл 57,64 мг
	Депакин	Санofi Винтроп Индустрия, Франция	Гранулы пролонгированного действия (в 1 пакете) по 100, 250 и 500 мг*
	Хроносфера	Gerot Pharmazeutica, Австрия	Капли для приема внутрь - флаконы по 100 мл; в 1 мл – 300 мг вальпроата натрия, в 1 капле -10 мг
	Конвулекс	Gerot Pharmazeutica, Австрия	Сироп - флаконы по 100 мл; в 1 мл 50 мг
Ламотриджин	Ламиктал **	ГлаксoСмитКляйн Хелскер, Великобритания	Таблетки жевательные/растворимые по 5, 25 и 100 мг
Леветирацетам	Кеппра	ЮСБ Фарма С.А., Бельгия	Раствор для приема внутрь. Флаконы по 300 мл, в 1 мл 100 мг
Окскарбазепин	Трилептал	Novartis Pharma, Швейцария	Суспензия для приема внутрь, в 1 мл 60 мг
Топирамат	Топамакс	Янссен-Силаг, Бельгия	Капсулы по 15, 25 и 50 мг

* есть пакетики по 1000 мг, но они применяются только у взрослых;

** у дженериков Ламиктала нет специальных форм для применения у детей.

Показания и возрастные ограничения к применению АЭП в раннем детском возрасте приведены в таблице 2.

Таблица 2

Показания к применению и возрастные ограничения для применения АЭП у детей [2-8]

Торговое название/ лекарственная форма	Возрастные ограничения и показания к применению АЭП в моно - и комбинированной терапии
Депакин (сироп) Депакин Хроносфера (микрогранулы)	начиная с 6-го месяца жизни монотерапия или комбинированная терапия генерализованных эпилептических приступов (клонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических, при синдроме Леннокса-Гасто), а также парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее
Кеппра (раствор для приема внутрь)	старше 4-х лет комплексная терапия парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее
Конвулекс (капли для приема внутрь) Конвулекс (сироп)	начиная с 6-го месяца жизни монотерапия или комбинированная терапия эпилептических генерализованных и парциальных приступов
Ламиктал (таблетки жевательные/растворимые)	старше 2-х лет монотерапия абсансов комбинированная терапия парциальных и генерализованных эпилептических приступов, включая тонико-клонические и приступы при синдроме Леннокса-Гасто*
Трилептал (суспензия)	старше 1 мес. монотерапия или комбинированная терапия парциальных приступов с 2-х лет и старше монотерапия или комбинированная терапия генерализованных тонико-клонических приступов**
Топамакс (капсулы)	старше 2-х лет монотерапия или комбинированная терапия парциальных и генерализованных тонико-клонических приступов, а также приступов, связанных с синдромом Леннокса-Гасто

* после достижения контроля над эпилептическими приступами сопутствующие АЭП могут быть отменены, и Ламиктал может приниматься как единственный АЭП;

** на взгляд автора, назначать Трилептал при генерализованных тонико-клонических приступах у детей нецелесообразно. Генерализованные тонико-клонические приступы у детей крайне редко бывают изолированными, часто сочетаются с другими генерализованными приступами – абсансами и миоклониями, которые могут агравироваться окскарбазепином.

Из таблицы 2 следует, что самые широкие возрастные показания имеет Трилептал – он может применяться с месячного возраста. Тем не менее, данные по эффективности и безопасности как Трилептала, так и других вышеупомянутых АЭП, в неонатальном периоде недостаточны. В связи с этим до сих пор препаратами первой очереди выбора в лечении эпилептических приступов у новорожденных остаются фенобарбитал и фенитоин.

У детей существуют особенности метаболизма

АЭП, которые позволяют применение более высоких суточных доз, чем у взрослых пациентов. Так, например, для Трилептала клиренс, скорректированный по массе тела, у детей в возрасте от 1 мес. до 4-х лет в среднем превышает таковой у взрослых на 93 %. Суточная доза Трилептала на кг веса у младенца может в два раза превышать таковую у взрослого пациента. Относительно более высокие дозы АЭП у младенцев и детей раннего возраста, как правило, хорошо переносятся.

Таблица 3

Стартовая доза, темп титрации, средняя и максимальная суточные дозы АЭП у детей раннего и дошкольного возраста [2-8]

	Стартовая доза (мг/кг в сутки)	Темп титрации (мг/кг в сутки)	Средняя доза (мг/кг в сутки)	Максимальная доза (мг/кг в сутки)
Депакин (сироп) Депакин Хроносфера (микрогранулы)	10-15 10-15	5-10 каждые 2-3 дня 5-10 1 раз в неделю	20-30 30	30* 30*
Кеппра (раствор для приема внутрь)	20	20 1 раз в 2 недели	40	60
Конвулекс (капли для приема внутрь) Конвулекс (сироп)	5-15	5-10 1 раз в неделю	15-45	50-60
Ламиктал** (таблетки жевательные/растворимые)	Монотерапия 0,3 Комбинация с вальпроевой кислотой 0,15*** Комбинация с АЭП индукторами ферментов печени 0,6	0,3 1 раз в 2 недели 0,3 1 раз в две недели 1,2 1 раз в две недели	1-10 1 – 5 5-15	10 5 400 мг в сутки
Трилептал (суспензия)	8-10	10 1 раз в неделю	30-40 ****	60
Топамакс (капсулы)	Монотерапия 0,5-1 однократно Комбинированная терапия 1-3	0,5-1 1 раз в 1-2 недели 1-3 1 раз в 1-2 недели	3-6 5-9	до 500 мг в сутки 30*****

* при отсутствии адекватного ответа доза может быть увеличена до 50-60 мг на кг веса под тщательным контролем состояния пациента;

** из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу и рекомендованный режим повышения доз;

*** если рассчитанная стартовая доза менее 5 мг, например, 2,5 мг, то первые две недели можно принимать по 5 мг Ламиктала через день;

**** у детей в возрасте от 1 месяца до 4-х лет при совместном применении с АЭП индукторами ферментов печени может потребоваться увеличение дозы Трилептала на 60% по сравнению с дозой при монотерапии.

***** суточная доза Топамакса в 30 мг на кг веса у детей старше двух лет в режиме комбинированной терапии хорошо переносится [2].

Если Ламиктал применялся в комбинации с другими АЭП, которые затем были отменены, то пациенту снова потребуются коррекция суточной дозы Ламиктала. Если была отменена вальпроевая кислота, то доза Ламиктала должна быть удвоена. Если

были отменены индукторы ферментов печени (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал), то доза Ламиктала после их отмены должна быть постепенно снижена.

Кратность применения и особенности приема АЭП у детей раннего и дошкольного возраста [2-8]

Название	Кратность применения	Особенности приема АЭП
Депакин (сироп) Депакин Хроносфера* (микрогранулы)	До 1 года – 2 раза в день, после 1 года - 3 раза в день 1** - 2 раза в день	Внутрь, во время или сразу после еды Прием с пищей: насыпается на поверхность мягкой пищи или напитка холодной или комнатной температуры (йогурт, апельсиновый сок, фруктовое пюре). Нельзя применять с горячей пищей или напитками. Смесь нельзя сохранять для послед. приема
Кеппра (раствор для приема внутри)	2 раз в день	Вне зависимости от приема еды Раствор дозируется с помощью мерного шприца (10 мл = 1000 мг) с ценой деления 25 мг. Отмеренную дозу разводят в стакане воды и полностью выпивают
Конвулекс (капли для приема внутри) Конвулекс (сироп)	2-3 раза в день	Вне связи с едой с небольшим количеством жидкости
Ламиктал (таблетки жевательные/ растворимые)	<u>Монотерапия и комбинация с вальпроевой кислотой</u> 1-2 раза в день <u>Комбинация с АЭП индукторами ферментов печени</u> 2 раза в день	Жевательные/растворимые таблетки ламиктала можно жевать, растворять в небольшом объеме воды (достаточном для того, чтобы покрыть всю таблетку) или проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды
Трилептал (суспензия)	2 раза в сутки	Можно принимать во время, после еды или в промежутках между приемом пищи. Перед приемом суспензию встряхнуть. Нужную дозу набрать шприцом, принимать препарат непосредственно из шприца или разбавлять небольшим количеством воды перед приемом
Топамакс (капсулы)	2 раза в сутки	Капсулы*** следует осторожно открыть, смешать их содержимое с небольшим количеством (около 1 чайной ложки) мягкой пищи. Смесь немедленно проглотить, не разжевывая

* Инертный матрикс гранулы не всасывается из пищеварительного тракта, выделяется с калом после полного высвобождения действующего вещества;

**Однократный прием возможен при хорошо контролируемой эпилепсии;

*** Капсулу Топамакса также можно проглотить целиком.

В том, что касается переносимости лекарственных форм, специально созданных для детей младшего и дошкольного возраста, то она существенно не отличается от переносимости таблетированных форм. В клинической практике при применении жидких форм (сиропов) мы несколько чаще, чем при применении таблеток, сталкиваемся с желудочно-кишечными и аллергическими побочными явлениями, но в доступной литературе не удалось найти сравнительных исследований, подтверждающих данные клинических наблюдений.

Конечно, с точки зрения эффективности и переносимости в лечении эпилепсии предпочтение всегда должно отдаваться пролонгированным формам АЭП (8). АЭП с немедленным высвобождением активного вещества требуют частого (как правило, трехкратного) приема препарата для поддержания его концентрации в крови. Но даже при частом приеме происходят существенные колебания концентрации препарата в течение дня. Концентрация максимальна после приема препарата, и это может приводить к проявлениям токсичности. В то же время минимальная концентрация АЭП в крови создается перед следующим

приемом препарата, и на этом фоне могут возникать рецидивы эпилептических приступов. Ситуация усугубляется, если пациент пропускает прием АЭП. При частом приеме АЭП пропуски в приеме препарата практически неизбежны.

Использование АЭП с пролонгированным высвобождением активного вещества позволяет осуществлять прием препарата 1–2 раза в день с минимальными колебаниями концентрации в течение суток. Это не только обеспечивает эффективность, но и оптимальную переносимость АЭП (8). Из всех перечисленных выше лекарственных форм только Депакин Хроносфера является препаратом пролонгированным. Остальные АЭП, которые рекомендуется принимать 2 раза в день, просто обладают длительным периодом полураспада. Депакин Хроносфера биоэквивалентен уже применяемой пролонгированной форме вальпроата (9) и является важным дополнением к уже имеющимся лекарственным формам. Исследование Motte J. et al (2005) показывает, что перевод детей, страдающих эпилепсией, с сиропа Депакин на ту же дозу, но Депакин Хроносфера, привел к увеличению процента ремиссий, улучшению

переносимости (уменьшалась частота аллергических реакций и побочных желудочно-кишечных эффектов) и улучшению комплаентности [10].

Таким образом, очевидно, что сегодня существует достаточно большой выбор АЭП, имеющих специальные «детские» лекарственные формы. Искусство врача, лечащего эпилепсию, заключается именно в

том, чтобы индивидуально подобрать конкретному пациенту нужный ему АЭП в оптимальной для пациента лекарственной форме и в оптимально эффективной и хорошо переносимой дозе. Точный выбор невозможен без знания фармакокинетических особенностей отдельных АЭП, их возрастных показаний и противопоказаний, способа применения и дозировок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jallon P. Epidemiology of childhood epilepsies. In "A practical guide to childhood epilepsies". Ed. C.P. Papayiotopoulos. Medicinae; Oxford; 2006; P.17-20.
2. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России; 2009; АстраФармСервис; 1740 стр.
3. Депакин Хроносфера. Инструкция по применению препарата. Рег. номер: ЛСР-005197/08 от 03.07.2008.
4. Депакин Сироп. Инструкция по применению препарата. Рег. номер: П N012595/01-2001 от 19.01.2001.
5. Конвулекс (сироп для детей) инструкция по медицинскому применению препарата. Рег. Номер ПН 011170/01
6. Конвулекс (капли для детей) инструкция по медицинскому применению препарата. Рег. Номер ПН 011170/02 от 29.07.2005
7. Кеппра. Инструкция по медицинскому применению препарата. ЛРС-003170/09-240409.
8. Трилептал (суспензия для приема внутрь) Рег. Номер: П N 015745/01.
9. Pellock J.M., Smith, J. M.C. Cloyd C. et al.. Extended-release formulations: simplifying strategies in the management of antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Behavior*; 2004; V.5; P. 301 – 307.
10. Dulac O. and Alvarez J.-C. Bioequivalence of a New Sustained-Release Formulation of Sodium Valproate, Valproate Modified-Release Granules, Compared with Existing Sustained-Release Formulations After Once- or Twice-Daily Administration. *Pharmacotherapy*; 2005; V.25; N1; P.35 – 41.
11. Motte J., Pedespan J.M., Sevestre M. et al. Acceptability et tolerance du valproate de sodium, granules a liberation prolongee, en monotherapie chez l'enfant epileptique a partir de trois ans. *Archives de pediatrie*; 2005; V.12 ; P. 1533-1539.

TREATMENT OF EPILEPSY IN CHILDREN: SPECIAL PHARMACEUTICAL FORMS

Belousova E. D.

Department of Psychoneurology and Epileptology, Moscow Scientific-Research Institute of Paediatrics and Paediatric Surgery of the Rosmedtekhologii

Abstract: treatment of epilepsy in children poses a number of difficulties. This is due to the versatility of epileptic syndromes and epilepsy forms in children and to the problem of age limitations to the use of antiepileptic drugs (AED). The use of tableted drugs is often complicated in younger children. AED tablets are sometimes indivisible, or can be divided only in half. In many cases this is not enough to give the child the initial dose of the drug. At the same time, the metabolism of AED in children has its specifics, which permits to administer higher daily doses compared with adult patients. Therefore, it is recommended to administer special pharmaceutical forms of AED, including those that allow prolonged release of the active ingredient. The article presents information concerning modern AED that have special pharmaceutical forms for the treatment of epilepsy in children.

Key words: antiepileptic drugs, epilepsy, prolonged-release valproate.