

**ПЛАМЕН БОЖИНОВ**

**АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ**

**ПРАКТИЧЕСКО РЪКОВОДСТВО**

**Д-р Пламен Божинов д.м.  
АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ -  
ПРАКТИЧЕСКО РЪКОВОДСТВО**

Първо издание, 2008

Рецензент: Доц. д-р Стоян Божинов д.м.

**Plamen Bozhinov MD, PhD  
ANTIPILEPTIC DRUGS - PRACTICAL GUIDE**

First Edition, 2008

Reviewer: Assoc. prof. Stojan Bozhinov MD, PhD

Информацията за всеки един от медикаментите постоянно  
се допълва и променя.

Книгата се издава с любезното съдействие на фармацевтичните  
компани Actavis, Gerot Pharmazeutica, Novartis, Torrex Pharma  
и Johnson & Johnson

ISBN 978-954-450-152-5

Плевен • 2008

Всички права запазени. Никаква част от тази книга не може да  
бъде възпроизвеждана под някаква форма или начин, на електронен или  
хартиен носител, включително фотокопиране или съвременни системи  
за съхраняване на информация, без предварително писмено съгласие на  
автора.

All rights reserved. No parts of these publications may be reported or  
distributed in any forms or by any means, or stored in a database or retrieval  
system, without the prior written permission of the autor.

© д-р Пламен Божинов, д.м.

© Plamen Bozhinov, MD, PhD

#### Автобиографична справка за автора

**Д-р Пламен Стоянов Божинов** е роден през 1970 г. в гр. София. Завършва немска езикова гимназия в гр. Ловеч през 1989 г. и медицина във ВМИ - Плевен през 1995 г. Започва работа като редовен докторант в Първа неврологична клиника на Катедра "Неврология и неврохирургия" на ВМИ - Плевен през 1997 г. От 2000 г. е ординатор в ЕЕГ лаборатория на Сектор електрофизиология на нервната система на Университетска МБАЛ "Д-р Георги Странски" - Плевен. От 2004 г. е асистент и старши асистент, а от 2005 г. е главен асистент по неврология към Първа неврологична клиника на същата катедра. Специалист по неврология от 2002 г. Придобива образователната и научна степен "Доктор" по научната специалност неврология през 2002 г. въз основа на защитена дисертация на тема: "Комплексна клинично-неврофизиологична оценка на пациенти с окципитални епилептични пристъпи". Специализира клинична неврофизиология в Медицински университет - София при проф. Чавдаров и доц. Алексиев и във ВМИ - Пловдив при проф. Захариев; епилептология във Флоренция (Италия) - 1999 - 2000 г., и Мюнхен (Германия) - 2001, 2003 и 2005 г. при проф. Ноахтар и проф. Людерс; неврология в Честч и Прага (Чехия) - 2001 г. при проф. Калвах; неврология, невроофтальмология, клинична неврофизиология и невропсихология в Любек (Германия) - 2002 г. под ръководството на проф. Кьомпф, проф. Мозер, проф. Хайде и проф. Ферлегер. От 1998 г. преподава неврология и клинична неврофизиология на студенти и специализанти по неврология, 2004 - 2007 г. води лекционен курс по неврология на студенти специалност „Кинезитерапия“.

Автор е на две монографии: "Епилепсия и репродуктивно здраве" (2004 г.) и "Епилепсията - свещената болест" (2005 г.). Има над 40 научни публикации. Член е на Съюза на учените в България, Българското дружество по неврология, Българското дружество по главоболие, Българското дружество против епилепсията и Дружеството по клинична неврофизиология.

## СЪДЪРЖАНИЕ

### ЧАСТ ПЪРВА: Класически антиепилептични медикаменти

1. Carbamazepine (CBZ).....	9
2. Valproate /Valproic acid/ - (VPA).....	16
3. Phenobarbital (PB).....	30
4. Primidone (PRM).....	36
5. Phenytoin (PHT).....	39
6. Ethosuximide (ESM).....	49
7. Бензодиазепини (Diazepam, Clonazepam, Lorazepam, Nitrazepam).....	55

### ЧАСТ ВТОРА: Нови антиепилептични медикаменти

1. Lamotrigine (LTG).....	67
2. Topiramate (TPM).....	74
3. Oxcarbazepine (OXC).....	84
4. Tiagabine (TGB).....	92
5. Gabapentin (GPT).....	97
6. Levetiracetam (LEV).....	105

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АЕМ - антиепилептични медикаменти

ГТКП - генерализирани тонично-клонични припадъци

ЕЕГ - електроенцефалография

ИАЛ - Изпълнителна агенция по лекарствата

ЧМТ - черепно-мозъчна травма

ЦНС - централна нервна система

GABA (ГАМК) - гамааминомаслена киселина

NMDA - N-methyl-D-aspartate

## ПРЕДГОВОР

Значителното развитие на медицинската наука и фармация доведе до увеличаване на лечебните възможности при пациентите с епилепсия. Големият брой медикаменти от различни групи, както и тяхното комбиниране, поражда необходимостта от по-задълбочено познаване на тези лекарствата както от лекарите, така и от пациентите.

С навлизането на модерните методи за диагностика и лечение днес заболяването епилепсия не се приема просто като съдба (както това е било в миналото), а на него се гледа като на лекарска отговорност. Именно напредъкът на антиепилептичната терапия е позволил на милиони болни да не се инвалидизират, да са вградими в обществото и в крайна сметка да живеят пълноценно, в много случаи не по-различно от здравите хора.

Изложените факти и многото практически проблеми, възникващи ежедневно вследствие на лечението с антиепилептични медикаменти, стоят в основата на идеята за написване на настоящата книга.

Структурирането на информацията в две части - за пациента и за лекаря, има амбициозната идея да наложи нов модел за взаимоотношения на партньорство с пациента, при водеща роля на лекаря като специалист и съветник. В крайна сметка пациент, добре разбиращ нуждата от продължително лечение с определени медикаменти, съдейства много по-пълноценно в терапевтичния процес и постигнатите резултати са по-добри.

## Рецензия

От Доц. Д-р Стоян Панов Божинов д.м.

Специалист по неврология, психиатрия и електроенцефалография

Зам.-председател на Българското дружество против епилепсия

*Ръководител Катедра "Неврология и неврохирургия*

*Медицински университет - Плевен*

Медикаментозното лечение на епилепсията представлява голямо предизвикателство пред медицинските специалисти и фармацевтичните компании. Поради бързото развитие на лечението с голям брой нови антиепилептични медикаменти през последното десетилетие, от особено значение е лекарите и пациентите да могат да се ориентират бързо за показанията и проблемите при отделните групи лекарства.

Настоящият труд е структуриран в две части и представлява чудесно практическо ръководство в ежедневно дейност на лекарите от общата практика, специалистите невролози, психиатри, педиатри, стажант-лекари и др. Книгата е написана на разбираем език и стил, което я прави достъпна и много актуална и за пациентите с епилепсия и техните близки. Тя представлява първият опит в нашата страна за написване на кратко и изчерпателно практическо ръководство в областта на лечението с антиепилептични медикаменти.

Авторът е утвърден специалист в областта на неврологията, клиничната неврофизиология и епилептология, с голям практически и теоретичен опит в съответните области.

Първата глава включва най-важните данни за класическите противоконвулсивни лекарства, подредени по честотата на използването им в клиничната практика.

Втората глава е посветена на наложилите се в България нови антиепилептични медикаменти.

Отделните класически и нови антиепилептични медикаменти са дадени подробно с техните генерични и търговски наименования. Представя се тяхното приложение при различните видове епилептични пристъпи.

Разгледани са изчерпателно различните видове антиепилептични лекарства с техните дози, начини на приложение, противопоказания, приложението им по време на бременност, както и нежеланите лекарствени реакции и въздействия върху реактивността (способността за шо-

фиране и работа с машини). Много добре са дадени приложението на делиите медикаменти в различните възрастови групи, както и перилите на титриране. Начинът на представяне е оригинален и позволява точна и бърза справка за всеки отделен медикамент, използвани са сполучливи таблици.

Книгата се чете лесно, езикът е точен и разбираем, структурата на ложението на материала дава възможност за бърза справка при необходимост.

Авторът умело съчетава собствения и чуждия опит в теоретически практически аспект, като отговаря на множество актуални въпроси.

В заключение може да се каже, че настоящото практическо ръководство е ценен наръчник с голямо приложение в ежедневната практика. То може да се използва от голям кръг медицински специалисти, както и да служи за правилно общуване с епилептично болния и неговите Бшзки.

0.11.2007 г.

Доц. Ст. Божинов

**Част 1. КЛАСИЧЕСКИ АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ  
МЕДИКАМЕНТИ**



## *CARBAMAZEPINE*

### ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА

Вашият лекар Ви е изписал карбамазепин за лечение на епилепсия. Въз основа на личните ни наблюдения от дългогодишната ни работа с пациенти, които са приемали този медикамент, ние искаме да Ви информираме за неговото действие и странични ефекти. Тези обяснения не могат да заместят листовката с информация за пациента, която се предоставя от фирмата-производител, но биха помогнали да получите реална представа за лекарството, което приемате.

#### **Какво представлява лекарството Карбамазепин. Коя е правилната индивидуална доза?**

Търговски имена, регистрирани в България (ИАЛ): Carbamazepine Actavis tabl. 200 mg.; Neurotop tabl. 200 mg; Neurotop retard tabl. 300 и 600 mg; Finlepsin tabl. 200 mg; Finlepsin retard tabl. 200 и 400 mg; Stazepin tabl. 200 mg; Stazepine tabl. 200 mg; Tegretol tabl. 200 mg.

Карбамазепинът е въведен през 1963 г. като първия антиепилептичен медикамент с трициклична структура. Неговото основно действие е стабилизиране на мембраните (стените) на мозъчните клетки и намаляване на тяхната възбудимост. По такъв начин се постига намаляване на електричната активност на групите от нервни клетки, отговорни за получаването на епилептичния припадък.

Карбамазепинът се преобразува в активната си съставка в гастроинтестиналния тракт и има различна продължителност на действие, съответно от 2 до 8 часа, индивидуална за всеки пациент и зависи от приеманата храна. Около 1/3 се свързва с белтъците в организма. При разграждането си в черния дроб се отделят вещества, които може да са причина за някои странични ефекти (епоксид).

Препоръчаната дневна доза за карбамазепин е между 600 и 2400 мг дневно, като практически най-прилаганата доза е между 600 и 900 мг дневно. Дозата на карбамазепин зависи от тежестта на заболяването, теллото на пациента, вида на обмяна на веществата, приеманите други медикаменти, както и от много други фактори. Препоръчаната терапевтична доза може да се изчислява и на килограм телесна маса (килограм/

тегло), като за карбамазепина тя е 20 мг/кг. Разбира се, могат да бъдат прилагани както по-ниски, така и по-високи дози, като това винаги трябва да се уточни с лекаря.

### **При кои заболявания се прилага Карбамазепин?**

Карбамазепинът принадлежи към едни от най-добре проучените медикаменти, които се прилагат при болни с епилепсия. В Европа той е най-често изписваният медикамент при парциални (фокални) епилептични пристъпи и вторично генерализирани припадъци, като при около 70-80% от пациентите медикаментът води до значително подобряване на състоянието и намаляване и спиране на епилептичните припадъци.

Карбамазепинът няма ефект при първично генерализирани епилептични припадъци или атонични припадъци и миоклонии, като дори може да влоши клиничното състояние. Карбамазепин се прилага и при много различни болкови синдроми (невралгии), диабетна полиневропатия, психиатрични заболявания и др.

### **Нежелани действия на Карбамазепин (странични ефекти)**

#### Централна нервна система (мозък) и психика

При постепенно покачване на дозата пациентите се оплакват от уморямост и световъртеж, като тези симптоми отзвучават за няколко седмици. Рядко може да се появи нистагъм (бързи движения на очните ябълки). В тези случаи се препоръчва измерване на нивото на медикамента в кръвта (определяне на плазмената концентрация).

#### Кожа и видими лигавици

При всякакви кожни промени, които свързвате с приема на карбамазепин, веднага трябва да потърсите лекаря, особено когато те са придружени със сърбеж и повишаване на температурата. При 8-10% от пациентите се наблюдават алергични реакции на медикамента. В подобни случаи най-добре е той да бъде заменен с друго лекарство.

#### Чернодробни смущения

При многогодишна употреба на карбамазепин не са наблюдавани чернодробни смущения. Повишаване на стойностите на чернодробните ензими може да означава повишена функция на черния дроб и не озна-

чава заболяване. Ако обаче се наблюдава жълто оцветяване на кожата и очните ябълки, гадене, липса на апетит, уморяемост и др., трябва веднага да потърсите лекаря.

#### Сърце

Само при налично сърдечно заболяване съществува минимален риск, затова обезателно трябва да бъде информиран лекарят за съпътстващи нарушения в сърдечно-съдовата система.

### **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРЯ**

#### ***ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ***

Препоръчва се бавно покачване на дозировката на Carbamazepine.

*Възрастни и деца над 10-годишна възраст:* Обичайно 600 mg на ден, разделени на три приема, или 1-2 ретардни таблетки, приети наведнъж или на два приема.

*Деца между 6 и 10 години:* 300-600 mg дневно (15 - 25 mg/kg телесна маса).

*Дозировка при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност:* При пациенти с гломерулна филтрация под 10 ml/min и при пациенти на диализа се препоръчва използване на 75% от стандартната терапевтична доза.

Начин на приложение: Таблетките се приемат с достатъчно течност, по време на или след хранене. Ретардните таблетки могат да се делят, без това да повлияе на ретардното им действие.

#### ***МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ***

Блокира волтажзависимите натриеви канали; инхибира повтарящите се невронални стимули; повлиява различни невротрансмитерни системи; действа върху обратното поемане на аденизон.

#### ***ПОКАЗАНИЯ***

Монотерапия и комбинирана терапия при всички видове парциални пристъпи с или без вторична генерализация; при ГТКП с фокално начало, особено по време на сън.

Лечение с Carbamazepine се започва при пациенти с новооткрита парциална епилепсия, протичаща с парциални и вторично генерализи-

рани тонично-клонични припадъци и генерализирана епилепсия, протичаща с ГТКП като начална или втора монотерапия или допълваща терапия при пациенти с парциална и генерализирана епилепсия.

#### ***ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ДРУГИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (ИЗВЪН ЕПИЛЕПСИЯТА)***

Болкови синдроми при: тригеминална невралгия, глософарингеална невралгия, диабетна полиневропатия, интеркостална невралгия, херпетична и постхерпетична невралгия, компресионно-ишемични невропатии.

Неепилептични пристъпи при: множествена склероза, тонични пристъпи, пароксизмална дизартрия, атаксия и парестезии, пароксизмални болкови атаки, пароксизмална кинезигенна хореоатетоза.

Психиатрични: поддържаща терапия при афективни разстройства (при манийно-депресивни състояния за профилактика на манийните епизоди), лечение на остра мания, лечение на остра депресия, профилактика при шизоафективни психози, комбинирана терапия при шизоафективни психоза, комбинирана терапия при шизофрени психози, лечение на агресивни поведенчески разстройства, лечение на алкохолна абстиненция, лечение на наркотична абстиненция.

Централен безвкусен диабет. Полидипсия и полиурия с неврохормонална етиология. Обичайната дневна доза е 600-1200 мг/дневно.

#### ***ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***

Свръхчувствителност към Carbamazepine или сродни вещества (трициклични антидепресанти), атрио-вентрикуларен (AV) блок, тежка чернодробна недостатъчност, потиснат костен мозък, деца под 6-годишна възраст.

Предпазливост и постоянно наблюдение се изисква при пациенти, страдащи от сърдечно-съдови заболявания, нарушения на чернодробната и/или бъбречната функция, както и при глаукома.

#### ***БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ***

Активното вещество преминава във феталната кръв и млякото.

При изследвания върху животни carbamazepine показва сравнително нисък тератогенен потенциал. При приемане от гризачи на дневна доза от 10 до 25 пъти по-висока от терапевтичната доза при хора (преизчислена за килограм телесно тегло) се наблюдава намаляване на телес-

ното телло на новороденото, намаляване теллото на органите, непълна осификация и спорадично - вълча уста.

За по-голяма безопасност и по-лесно определяне на най-ниската ефективна доза се препоръчва често мониториране на плазмената концентрация (лекарствен мониторинг) - терапевтични граници 3-12 mg/l = 13-50 цто1/1.

За да се избегне абстиненция към Carbamazepine у новороденото, е необходимо постепенно прекратяване на кърменето. Поради седативния си ефект върху ЦНС, екскретираният с майчиното мляко Carbamazepine може да доведе до влошаване на сукателния рефлекс у новороденото.

### **ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ РЕАКТИВНОСТТА (ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ)**

Реактивността може да бъде повлияна от Carbamazepine (изисква се внимание при шофиране и работа с машини).

### ***НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ***

В началото на лечението са възможни да се наблюдава липса на апетит, сухота в устата, гадене, диария или констипация.

Рядко могат да се наблюдават следните странични реакции: главоболие, виене на свят, сънливост, умора, атаксия, нарушения в зрителната акомодация, нистагъм, диплопия, парестезии, парези на долните крайници, говорни смущения. Тези странични ефекти обикновено отзвучават между 8-ия и 14-ия ден без допълнителна намеса или след временно намаляване на дозата.

При прилагането на Carbamazepine се съобщава и за следните допълнителни странични ефекти: кожни алергични реакции, треска, изолирани случаи на пурпура, ексфолиативен дерматит, мултиформена ексудативна еритема (включително синдром на Stevens-Jones), синдром на Lyell, алоpecia, левкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза, апластична анемия, спорадично левкоцитоза, тромбоемболия, остра интермитентна порфирия; холестаза или паренхиматозна жълтеница, както и нарушения на бъбречната функция (хематурия, протеинурия или дори бъбречна недостатъчност), увеличение на лимфните възли, хипонатриемия (понякога протичаща с повръщане, главоболие и обърканост); спадане на T<sup>3</sup> и T<sup>4</sup>, хипокалциемия, спадане на 25-хидроксихолекалциферола, нарушения на проводимостта (пълен AV блок), брадикардия,

белодробна свръхчувствителност (изолирани случаи на интерстициална пневмония), асептичен менингит, периферна еозинофилия, лупус-подобен синдром.

*При високи дози* - тремор, залитане, хипертония или хипотония, аритмии.

#### **ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Поради индукция на чернодробните ензими може да се намали ефектът на други медикаменти: орални антикоагуланти (кумаринови деривати), хинидин, хормонални контрацептиви или антибиотици (напр. Doxycycline).

Метаболизмът на Carbamazepine може да бъде потиснат при едновременно приложение на еритромицин, изониазид, някои калциеви антагонисти (напр. верапамил, дилтиазем), Dextropropoxyphene и Viloxazine, което води до нарастване на плазмената концентрация на Carbamazepine.

Повишени плазмени нива на медикамента могат да се установят и при едновременно приложение на други антиконвулсанти: Phenytoin, Primidone, Valproate или циметидин.

Комбинираното лечение с литий може да причини обратими невротоксични реакции. Лечение с carbamazepine може да започне поне 2 седмици след приключване на прилагането на MAO инхибитори.

Влияние върху лабораторните параметри: могат да се променят параметрите на функцията на щитовидната жлеза.

#### **СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА**

Преди започване на лечение е необходимо изследване на кръвните показатели и на чернодробните функции. В хода на лечението трябва да се проверяват следните показатели:

- кръвна картина: един път седмично в течение на първия месец, след което един път месечно;
- чернодробна функция: при нормални първоначални стойности на чернодробните ензими - един път на 3-4 месеца и на по-малки интервали при отбелязване на патологични стойности.

Лечението с Carbamazepine трябва да бъде преустановено в случаите на нарушена хемопоеза, прогресивна или симптоматична левкопения, при кожни алергични реакции или значително нарушена чернодробна функция.

По-често мониториране и внимание при определяне на дозировката се препоръчва при пациенти със сърдечно-съдови заболявания, нарушена бъбречна или чернодробна функция, както и при пациенти с глаукома.

По време на лечението трябва да се избягва употребата на алкохол.

Внезапното прекратяване на лечението с Carbamazepine или преминаването към друг антиконвулсант трябва да се извършва само когато пациентът получава барбитурати или Diazepam като протективно лечение.

Ефективността на хормоналните контрацептиви може да бъде понижена от Carbamazepine. Препоръчва се прилагането на други методи за контрацепция.

#### ***ПРЕДОЗИРАНЕ И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ***

*Симптоми.* При остро отравяне с Carbamazepine се наблюдават: повръщане, нарушено съзнание, тремор, възбуда, конвулсии, които могат да доведат до кома, потискане на дишането, промени в кръвното налягане, смущения в сърдечната проводимост, олигурия.

*Терапията* трябва да бъде симптоматична.

## **VALPROATE (VALPROICACID)**

### **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА**

Вие имате епилепсия и Вашият лекар Ви е изписал валпроати (чиста валпроева киселина или нейните соли). Въз основа на личните ни наблюдения от дългогодишната ни работа с пациенти, които са приемали този медикамент, ние искаме да Ви информираме за неговото действие и странични ефекти. Тези обяснения не могат да заместят листовката с информация за пациента, която се предоставя от фирмата-производител, но биха помогнали да получите реална представа за лекарството, което приемате.

#### **Какво представляват лекарствата от групата на валпроатите. Коя е правилната индивидуална доза?**

Търговски имена, регистрирани в България (ИАЛ): Convulex caps. 150, 300 и 500 mg; syr. 50 mg/ml 100 ml; Convulex chrono tabl. 300 и 500 mg; Depakine tabl. 200, 500 mg; syr. 5,76 g/100 ml- 150 ml; Depakine chrono tabl. 300 и 500 mg; Depakine chronosphere granules 100, 250, 500 и 1000 mg.

Субстанция валпроева киселина е известна на химиците още от 19-ти век, но нейните антиепилептични свойства са установени едва през 60-те години на 20-ти век. Начинът на действие на валпроатите, въпреки дългогодишната употреба, и досега не е напълно изяснен. Най-широко приетата теория е, че те действат върху гама-аминомаслената киселина (GABA), която оказва задържащо влияние върху възбудимостта на нервните клетки. Освен това стабилизира мембраните на невроните, като по този начин тяхната електрична възбудимост се намалява. Така внезапните епилептични разряди, които са причина за епилептичните припадъци, се потискат или ограничават.

Обичайната дневна доза на валпроатите е между 20 и 30 мг на килограм телесно тегло дневно, като практически най-прилаганата доза е между 600 и 1500 мг дневно. Дозата на валпроатите зависи от тежестта на заболяването, теглото на пациента, вида на обмяна на веществата, приеманите други медикаменти и от други фактори. Разбира се, могат да бъдат прилагани както по-ниски, така и значително по-високи дози,



като това винаги трябва да се уточни с лекаря. От съществено значение е известното забавяне на ефекта им във времето - понякога действието им може да се прояви едва след една или две седмици. Начинът на разграждане на валпроатите в организма позволява те да се прилагат дори и в еднократна доза. Най-често използваните валпроати съдържат чиста валпроева киселина (Convulex) или натриеви соли (Depakine, Depakine chrono, Convulex chrono). Валпроатите се предлагат под формата на сироп и разтворими флакони за венозно приложение.

#### **При кои заболявания се прилагат валпроати?**

Валпроатите се прилагат главно при пациенти с т. нар. "малки припадъци" (абсанси), миоклонии (генерализирани потрепвания на мускулите) и генерализирани тонично-клонични пристъпи (големи припадъци). За тези форми на припадъци през дългите години на тяхната употреба те са се наложили като средство за избор. Въвеждането на валпроатите за употреба и при фокални пристъпи потвърждава техният изключително широк спектър на действие за всички видове епилепсии.

#### **Нежелани действия на валпроатите (странични ефекти)**

Странични ефекти, които продължават след спирането на медикаментите от тази група, се наблюдават много рядко. Често се среща повишен апетит и леко или умерено увеличаване на телесното тегло, които могат да бъдат предодвратени чрез подходящ диетичен режим.

#### **Централна нервна система (мозък) и психика**

Може да се появи световъртеж или двойно виждане, като тези оплаквания могат да се получат в началото на лечението и при много други антиепилептични медикаменти. Нистагъм и треперене на ръцете и/или главата (тремор) могат да се наблюдават при по-високи дози.

Изключително рядко, но типично за валпроатите, понякога се наблюдава повишена уморяемост, летаргия и дълбоки нарушения на съзнанието. Прекратяването на приема на препарата води до бързо пълно отзвучаване на тези симптоми.

Винаги пациентите, които приемат антиепилептични медикаменти, съобщават за известни нарушения в концентрацията на вниманието, паметта. Валпроатите предизвикват подобни ефекти сравнително по-рядко от останалите антиепилептични медикаменти.

#### Симптоми от страна на вътрешните органи

При приемане на валпроати пациентите съобщават относително рядко за болки в стомаха, гадене и позиви за повръщане. При допълваща терапия към други медикаменти, особено в детската възраст, тези оплаквания са малко по-чести, като може да се появи възпалителна реакция от стомашните жлези.

В най-тежките случаи може да се стигне до смъртни случаи поради остро нарушаване на функцията на черния дроб и панкреаса. Опитът на лекарите от тези фатални инциденти определя децата като рискова група, особено децата с умствено изоставане, които не могат да обяснят точно своите усещания. Затова при лечение с валпроати задължително се проследяват лабораторните изследвания, показващи функцията на черния дроб и панкреаса, като някои лекари правят това в началото на всеки две седмици, по-късно на по-продължителни интервали.

### **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРЯ**

#### ***ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ***

Дневната дозировка се определя в зависимост от възрастта и телесното тегло. Препоръчително е да се вземе под внимание индивидуалната чувствителност към валпроева киселина. Не е била установена зависимост между дневната доза, серумната концентрация и терапевтичния ефект и затова оптималната доза трябва да се определя основно според клиничния отговор.

#### ***Монотерапия:***

Обичайните нужди са както следва:

***Възрастни:*** Лечението се започва с 300-600 mg дневно, след което дозата бавно се повишава на тридневни интервали до постигане на контрол върху пристъпите. Това най-често се постига при дозировка между 1000 mg и 2000 mg дневно, т.е. 20-30 mg/kg телесна маса. Когато не се получи адекватен контрол върху пристъпите при тази дозировка, дозата може да се повиши до 2500 mg дневно.

***Деца над 20 кг:*** Първоначалната доза трябва да бъде 250-300 mg дневно (независимо от теглото) с разредени интервали на покачване, до получаване на контрол върху пристъпите; най-често това се получава при 20-30 mg/Kg телесна маса дневно. Когато не се получи адекватен

контрол върху пристъпите при тази дозировка, тогава дозата може да се повиши до 35 mg/kg телесна маса дневно.

*Деца под 20 кг:* Обикновено началната доза е приблизително 10-15 mg/Kg телесна маса дневно, последвано от покачване на разредени интервали, до получаване на контрол върху пристъпите.

*Хора в напреднала възраст:* Въпреки че фармакокинетиката на Valproate се променя с напредване на възрастта, това има ограничено клинично значение и дозировката се определя от контрола върху пристъпите. С възрастта нараства обемът на разпределение и поради намаляването свързване със серумния албумин делът на свободното лекарство нараства. Това трябва да се има предвид при клиничното интерпретиране на плазмените нива на валпроевата киселина.

*Пациенти с бъбречна недостатъчност:* Възможно е да бъде необходимо намаляване на дозировката. Дозата трябва да бъде съобразена с клиничните прояви, докато мониторирането на плазмените концентрации може да бъде неверен ориентир.

*Комбинирана терапия:* Когато се започва лечение с Valproate при пациенти, които вече получават други антиконвулсанти, последните трябва да бъдат спирани бавно и постепенно, а повишаването на дозата на валпроата трябва да става постепенно, като целта е прицелната доза да бъде достигната за около две седмици. В някои случаи се оказва необходимо да се повиши дневната дозировка с 5 до 10 mg/kg/дневно, когато се прилага комбинация с антиконвулсанти, които предизвикват индукция на чернодробната ензимна активност, напр. Phenytoin, Phenobarbital и Carbamazepine.

След прекратяване приема на ензимни индуктори е възможно да се постигне контрол върху пристъпите с по-ниски дози Valproate. Когато се прилага едновременно с барбитурати и се забележи известно седирание (особено при деца), дозата на барбитурата трябва да бъде понижена.

**NB.** При деца, чието състояние изисква дозировката да бъде по-висока от 40 mg/kg/дневно, трябва да се мониторира клинично-химичните и хематологичните параметри.

Оптималната дозировка се определя главно от постигането на контрол върху пристъпите и редовно измерване на плазмените нива не е необходимо. То обаче е необходимо и може да бъде изключително полезно, когато не се постига добър клиничен контрол или се подозира появата на странични ефекти.

### **МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ**

Частично блокиране на волтажзависимите натриеви канали (механизмът е различен от този на Phenytoin и Carbamazepine); повишава количеството на мозъчната GABA (гамааминомаслена киселина) чрез потискане на GABA-трансферазата (GABA-ергична трансмисия); непряко забавя медираната от други невротрансмитери активност.

### **ПОКАЗАНИЯ**

Монотерапия и политерапия при всички видове първично генерализирани епилепсии и епилептични пристъпи (особено ефективни при типични и атипични абсани, миоклонични пристъпи, grand mal при събуждане); с висока ефективност при епилептични енцефалопатии и синдроми на West; Lennox-Gastaut; Doose и др. тонични, клонични и тонично-клонични припадъци, прости парциални и комплексни парциални пристъпи, с или без еволюция до генерализирани тонично-клонични; епилептичен статус (с възможност за интравенозно приложение).

Лечение с валпроати се започва при болни с новооткрита генерализирана епилепсия (абсани, ГТКП, миоклонични, тонични, атонични), парциална епилепсия (парциални и вторично генерализирани тонично-клонични припадъци), синдром на West или допълваща терапия при възрастни и деца с генерализирана, парциална епилепсия и синдром на Lennox-Gastaut, полиморфни пристъпи.

### **ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ДРУГИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (ИЗВЪН ЕПИЛЕПСИЯТА)**

Профилактика на пристъпите при първично главоболие: мигрена, тензионно главоболие, Кластърно главоболие.

Екстрапирамидни пристъпи, неволеви движения, централни спазми, централна и периферна болка, Stiff-man синдром, неконтролируем сингултус, във високи дози при отказване от алкохол, терапевтично резистентни болки при невропатии.

Психиатрични: лечение на остра мания, лечение на депресия, смесен маниен епизод, мания с бързо циклизиране. Препоръчва се първоначална доза 500-1000 mg дневно, разделена на един-два приема. Силно възбудени пациенти могат да бъдат лекувани с дози до 1500 mg дневно. Постепенно покачване на дозата може да се извършва през 2-4 дни, като то трябва да бъде придружено с мониториране на плазмените нива

рапевтични граници 50-125 mg/l), докато се постигне желаният клиничен ефект или се появят странични ефекти. Профилактичното лечение е индивидуално и се провежда с най-ниската ефективна доза.

#### ***ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***

Свръхчувствителност към валпроевата киселина или нейните соли. Активни чернодробни заболявания, фамилна анамнеза за тежка чернодробна дисфункция (в частност свързана с прием на медикаменти), порфирия, едновременното приложение с мефлоквин, остър и хроничен хепатит.

#### ***БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ***

Повишена честота на вродените малформации (включващи лицева дисморфия, дефекти на невралната тръба и множествени малформации, особено в крайниците) се отбелязва у деца, родени от майки с епилепсия, както нелекувани, така и лекувани, включително и лекувани със соли на валпроевата киселина (Na, Ca, Mg и др.).

Честотата на дефектите на невралната тръба у плода на жени, получавали валпроат през първия триместър на бременността, е приблизително 1-2%. Доказано е, че добавянето на фолиева киселина намалява честотата на дефектите в невралната тръба у новородените от жени с висок риск. Няма директни доказателства за появата на такива ефекти у жени, получаващи антиепилептични медикаменти, следователно не съществуват основания да не се препоръчва приемането на фолиева киселина от такива жени. Натрупаните доказателства и опит налагат схващането, че антиконвулсантната монотерапия е за предпочитане. Дозировката трябва да бъде преоценена преди забременяването и да бъде прилагана най-ниската ефективна доза, разделена на няколко приема в денонощието, тъй като има тенденция бременностите с неблагоприятен изход да бъдат свързани с по-високите общи дневни дозировки. Жените в детеродна възраст трябва да бъдат информирани за рисковете и ползата от продължаването на антиепилептичната терапия по време на бременността. Бременните жени трябва да бъдат старателно проследявани чрез ултразвук, измерване на алфа-фетопротеина и други подходящи техники.

Съществуват редки съобщения за поява на хеморагичен синдром у новородени, чиито майки са приемали Valproate по време на бремен-

ността. Този хеморагичен синдром се дължи на хипофибринемия. Съобщава се също за афибринемия, която може да бъде фатална. Хипофибринемията е вероятно свързана с намаляване на коагулационните фактори. Трябва да се отбележи, че хеморагичен синдром може да се предизвика и от Phenobarbital или други ензимни индуктори. При новородени трябва да се изследват броят на тромбоцитите, плазменото ниво на фибриногена и коагулационният статус.

*Кърмене:* Концентрацията на валпроева киселина, отделяна с кърмата, е много ниска - между 1% и 10% от общото плазмено ниво на майката. Следователно това не би трябвало да бъде контраиндикация за кърмене от страна на пациентка, която приема Valproate. Решението за това, дали трябва да продължи кърменето пациентка, която приема валпроат, трябва да бъде взето, след като се обсъдят всички известни съображения.

#### **ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ РЕАКТИВНОСТТА (ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ)**

Не са известни. Прилагането на валпроат може да установи пълен контрол върху пристъпите, така че съответният пациент да притежава шофьорска книжка.

Пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от преходна сънливост, особено в случаите на антиконвулсанта политерапия или комбинирането с бензодиазепини.

#### **НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

*От страна на черния дроб:* Нарушения във функцията на черния дроб - чернодробна недостатъчност. Пациентите с най-голям риск са деца, най-вече на възраст под три години и такива, с вродени метаболитни или дегенеративни заболявания, органични мозъчни заболявания или тежки припадъци, свързани с умствена изостаналост. Такива инциденти могат да се случат най-вече през първите шест месеца от лечението, като периодът с най-голям риск е между втората и дванадесетата седмица и обикновено засяга пациенти на политерапия с антиконвулсанти. При тази група пациенти монотерапията е за предпочитане.

Повишените чернодробни ензими не са необичайно явление при лечение с Valproate, като това обикновено е преходно или се повлиява от понижаване на дозировката. Пациенти с такива биохимични абнорм-

ности в хода на лечението периодично трябва да бъдат клинично оценявани и да им бъдат извършвани тестове за определяне на чернодробната функция, включително протромбиново време, до възвръщане на стойностите в нормални граници. Понякога изменения в протромбиновото време, продължаващи дълго време, особено във връзка с други релевантни абнормности, изискват прекратяване на лечението. Всякаква съпътстваща употреба на салицилати трябва да бъде преустановена, тъй като те използват същите метаболитни пътища.

*Метаболитни:* Възможна е хиперамиемия без промени в тестовете, които отразяват чернодробната функция. Изолирана и умерена хиперамиемия може да се получи често, но тя обикновено е преходна и не налага прекратяване на лечението. Тя обаче може да се прояви клинично с повръщане, атаксия и прогресиращо засягане на съзнанието. При появата на такива симптоми се налага прекратяване на лечението. Хиперамиемия с неврологични симптоми също е възможна.

*Панкреас.* Съществуват редки съобщения за развитие на панкреатит, понякога с фатален изход.

*Бъбречни:* Има изолирани съобщения за развитие на обратим синдром на Fanconi (дефект в проксималната бъбречна тубулна функция с резултат глюкозурия, фосфатурия, аминокиселини и урикозурия), свързан с терапията с Valproate, но механизмът му все още не е напълно изяснен.

*Хематологични:* Удължава се времето на кървене и често се проявява тромбоцитопения. Те обикновено са свързани с прилагане на дози, по-високи от препоръчителните, и са обратими. По-рядко се съобщава за потискане на червения кръвен ред, левкопения или панцитопения; кръвната картина се възвръща до нормалните стойности при прекъсване на лечението. Понякога може да се получи и изолирано намаляване на фибриногена.

*Неврологични:* Рядко се съобщава за поява на атаксия и тремор и се счита, че те представляват дозозависими ефекти. Съществуват много редки съобщения за преходни екстрапирамидни симптоми, вкл. паркинсонизъм. Възможна е и обратима деменция. Може да се получи повишаване на вниманието, което обикновено е с благотворен ефект, но понякога са възможни агресия, хиперактивност или поведенческо объркване. По-рядко се съобщава за преходна или трайна загуба на слуха, като причинно-следствена връзка за това не може да бъде установена.

*Стомашно-чревни:* Повишение на апетита и съответно нарастване на теглото не са необичайни явления. Леки стомашни дразнения и много по-рядко гадене са често явление при някои пациенти, особено в началото на лечението.

*Дерматологични:* При пациенти може да се получи преходен косяпад. Този ефект не е дозозависим и обикновено в рамките на шест месеца започва нормален растеж на косата, въпреки че косата може да стане по-къдрава от предишната. Значително по-рядко се съобщава за поява на обриви и хирзутизъм.

Има редки съобщения за кожни реакции като екзантемен обрив. В изключително редки случаи се съобщава за токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе. Акне.

*Ендокринни:* Налице са изолирани съобщения за нередовни периоди на аменорея. Много рядко може да се получи гинекомастия.

*Други:* Съществуват редки съобщения за поява на васкулити. Алергични реакции (от обриви до хиперсензитивни реакции) също са възможни. Трайна или обратима загуба на слуха, като връзката между причината и ефекта не е изяснена.

## **ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

### ***1. Ефекти на Valproate върху други лекарства***

*Невролептици, MAO инхибитори, антидепресанти и бензодиазепини.* Valproate може да потенцира ефектите на други психотропни средства като невролептици, MAO инхибитори, антидепресанти и бензодиазепини; препоръчва се клинично мониториране и дозата трябва да бъде коригирана, когато е необходимо.

*Phenobarbital.* Valproate повишава серумните концентрации на *Phenobarbital* (дължи се на потискане на чернодробния катаболизъм) и може да се получи седирание, по-често срещано при деца. Препоръчва се клинично мониториране през първите 15 дни на комбинираното лечение с незабавно намаляване дозата на *Phenobarbital*, ако се прояви седирание, както и определяне на плазмените нива на *Phenobarbital*, когато е необходимо.

*Primidone.* Valproate повишава плазмените нива на примидона с изостряне на неговите странични ефекти (като седирание), като тези белези се проявяват при дълговременно лечение. Препоръчва се клинично мониториране, особено в началото на комбинирана терапия с коригиране



на дозата, когато е необходимо.

*Phenytoin.* Valproate понижава общата плазмена концентрация на Phenytoin. По-често Valproate повишава свободните форми на Phenytoin, с възможни симптоми на предозиране (Valproate измества Phenytoin от залавните му места върху плазмените протеини и намалява чернодробния му метаболизъм). Препоръчва се клинично мониториране; когато се определят плазмените нива на фенитоина, трябва да бъдат определяни и свободните форми.

*Carbamazepine.* Съобщава се за прояви на клинична токсичност при прилагане на Valproate едновременно с Carbamazepine, тъй като Valproate може да потенцира токсичния ефект на Carbamazepine. Препоръчва се клинично мониториране, особено в началото на комбинирана терапия с коригиране на дозата, когато е необходимо.

*Lamotrigine.* Valproate може да намали метаболизма на Lamotrigine и да повиши средния му полуживот, следователно при необходимост дозата Lamotrigine трябва да бъде намалена. Съвместната употреба може да увеличи риска от обриви.

*Zidovudine.* Valproate може да повиши плазмената концентрация на зидовудин, което да доведе до повишаване токсичността на Zidovudine.

*Vitamin K зависими антикоагуланти.* Антикоагулантният ефект на варфарин и другите кумаринови антикоагуланти може да се повиши вследствие на изместването им от залавните места върху плазмените протеини от валпроевата киселина. Често трябва да се мониторира протромбиновото време.

*Temozolomide.* Едновременното прилагане на темозоломид и Valproate може да доведе до леко намаляване на клирънса на темозоломид, което няма значима клинична стойност.

*Mefloquine.* Ускорява метаболизма на валпроевата киселина и има конвулсивен ефект, поради което в случай на комбинирана терапия може да се наблюдават гърчове.

## 2. Ефекти на други лекарства върху Valproate

АЕМ с ензимен индуциращ ефект (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepine) намаляват плазмената концентрация на валпроевата киселина. Дозировката трябва да бъде коригирана съобразно плазмените нива в случаите на комбинирана терапия.

От друга страна, комбинацията Felbamate и Valproate може да повиши плазмените нива на валпроевата киселина. Дозирането на валпро-

ата трябва да се мониторира.

Mefloquine и chloroquine могат да понижат пристъпния праг. Mefloquine в добавка може да понижи нивото на Valproate. Дозата на Valproate трябва съответно да бъде коригирана.

В случаите на едновременна употреба на Valproate с вещества с висок афинитет на свързване към плазмените протеини (напр. аспирин) плазмените нива на свободната валпроева киселина могат да се повишат.

Плазмените нива на валпроевата киселина могат да нараснат (като резултат от намален чернодробен метаболизъм) при едновременно прилагане с cimetidine или erythromycin.

Карбапенемни антибиотици могат да намалят плазмената валпроева киселина до субтерапевтични нива. Ако се налага прилагане на такива антибиотици, препоръчва се често мониториране на плазмените нива на Valproate.

Cholestiramine може да намали абсорбцията на Valproate.

### 3. Други взаимодействия

Изисква се внимание при едновременното прилагане на Valproate с по-новите АЕМ, чиято фармакодинамика може да не е напълно установена.

Valproate не индуцира съществено чернодробните ензими, поради което ефикасността на оралните контрацептиви не би трябвало да се повлиява.

## **СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА**

*Чернодробни:* рутинно измерване на чернодробната функция трябва да бъде извършено преди започване на лечението и периодично през първите шест месеца, особено при тези пациенти, които попадат в рискова група или имат анамнестични данни за заболяване на черния дроб. Такива пациенти трябва да бъдат обект на честа клинична проверка.

*Хематологични:* Преди започване на лечението, както и преди хирургична интервенция, клиницистът трябва да се подsigури, като извърши кръвни тестове (изброяване на кръвните елементи, време на кръвене, коагулационни тестове), с цел избягване на усложнения, свързани с кръвотечение.

*Панкреатит:* Много рядко се съобщава за тежки панкреатити, ко-

ито могат да бъдат фатални. Рискът от фатален изход е по-голям при малки деца и намалява с нарастване на възрастта. Тежки припадъци или тежки неврологични усложнения с прилагане на комбинирана антиконвулсанта терапия могат да бъдат рисков фактор за тежък панкреатит. Съчетанието на чернодробна увреда с панкреатит повишава риска от фатален изход. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират с лекуващия си лекар незабавно след появата на симптоми от страна на храносмилателния тракт или панкреатит (напр. коремна болка, гадене и повръщане). Медицинско изследване (включително измерване на серумната амилаза) трябва да бъде извършено на пациентите, при които се подозира панкреатит, а лечението с Valproate трябва да бъде прекратено, ако диагнозата панкреатит се потвърди.

*Напълняване:* Valproate често предизвиква нарастване на телесното тегло, което може да бъде значително и прогресивно. Всички пациенти трябва да бъдат предупредени за този риск при започване на лечението и да бъдат предприети съответните мерки за предотвратяване на напълняването.

*Бременност:* Препоръчва се лечение с Valproate у жени в детеродна възраст да се провежда само в тежки случаи или при такива, резистентни на друга терапия, поради потенциален тератогенен риск за плода. Жените в детеродна възраст трябва да бъдат информирани за потенциалните рискове и ползата от продължителното антиепилептично лечение по време на бременността.

*Системен лупус еритематодес:* Специално внимание се изисква, когато това лекарство се използва при пациенти, които имат симптоми, насочващи към системен лупус еритематодес и по-рядко симптоми на друго имунно заболяване.

*Хиперамониемия:* Когато се подозира дефицит в ензимния цикъл на уреята, още преди започване на лечението с Valproate трябва да се извършат съответните метаболитни изследвания поради риска от хиперамониемия, свързана с приложението му.

*Захарен диабет:* Valproate се елиминира предимно чрез бъбреците, частично под формата на кетонни тела, което може да даде фалшиво положителни резултати при тестване на урината и трябва да се има предвид при диагностициране на възможни диабетизи.

### ***ПРЕДОЗИРАНЕ И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ***

Има съобщения за случаи за предозирание на Valproate - случайно или с цел самоубийство. Плазмени концентрации, които надвишават 5-6 пъти максималните терапевтични стойности, обикновено се извяват с гадене, повръщане и световъртеж, хипотония, хипорефлексия, миоза.

При масивно предозирание, т.е. плазмени концентрации 10-20 пъти над максималните терапевтични стойности, може да получи сериозно потискане на ЦНС и дишането. Симптомите могат да бъдат различни и понякога могат да се получат и гърчове при тези високи плазмени нива. Съществуват съобщения за мозъчен оток и повишено вътречерепно налягане. Има съобщения и за смърт в резултат на масивно предозирание. Болничното лечение при свръхдозирание включва прилагане на средства, предизвикващи повръщане, стомашен лаваж, асистирано дишане и други реанимационни мероприятия.

Хемодиализа и хемоперфузия се прилагат успешно. Използва се също венозно прилагане на naloxone, понякога едновременно с активен въглен орално.

## *PHENOBARBITAL*

### **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА**

Вие имате епилепсия и Вашият лекар Ви е изписал фенобарбитал. Въз основа на личните ни наблюдения от дългогодишната ни работа с пациенти, които са приемали този медикамент, ние искаме да Ви информираме за неговото действие и странични ефекти. Тези обяснения не могат да заместят листовката с информация за пациента, която се предоставя от фирмата-производител, но биха помогнали да получите реална представа за лекарството, което приемате.

#### **Какво представлява лекарството фенобарбитал. Коя е правилната индивидуална доза?**

Търговски имена, регистрирани в България (ИАЛ): Phenobarbital sol. inj. 10% - 1 ml. и sol. inj. 10% - 2 ml.

Фенобарбиталът се използва като антиепилептично средство от 1912 г. Той е едно от най-обстойно проучените лекарства с добре известни странични ефекти. Нежеланите му лекарствени въздействия, особено в детската възраст, са причина той да не се употребява като лекарство на първи избор при пациенти с епилепсия, освен в бедните държави от Африка, Латинска Америка, Индия, Китай и др. Неговото основно действие е стабилизиране на мембраните на мозъчните клетки и потискане на общата възбуда на мозъка чрез увеличаване на нивото на гамааминомаслената киселина в мозъка. Фенобарбиталът бързо може да достигне до висока плазмена концентрация и да доведе до значително забавяне на реакциите на възприемане на околната среда от пациента.

Препоръчваната дневна доза за фенобарбитал при възрастни пациенти е между 100 и 300 мг дневно (1 до 3 табл. дн. от 100 мг). Дозата на фенобарбитал зависи от тежестта на заболяването, теглото на пациента, вида на обмяна на веществата, приеманите други медикаменти, както и от много други фактори.

Фенобарбитал при епилептичен статус се прилага бавно интравенозно по 10-20 mg/kg телесно тегло и при нужда може да се повтори.

При деца се прилага интравенозно по 10-20 mg/kg телесно тегло. Поддържащата доза е 1-6 mg/kg телесно тегло дневно. При епилептичен статус се прилага бавно интравенозно по 15-20 mg/kg телесно тегло за период от 10-15 минути.

При новородени с хипербилирубинемия се прилага перорално или интрамускулно 5-10 mg/kg телесно тегло в първите няколко дни след раждането.

### **При кои заболявания се прилага Фенобарбитал?**

Това е един високоефективен медикамент при епилепсии с тежки генерализирани тонично-клонични припадъци, особено когато настъпват в сутрешните часове по време на сън или при събуждане. Ефективен е в около 60% при пациенти с прости и комплексни парциални пристъпи. Много добър е ефектът на фенобарбитал при пациенти в старческа възраст и при определени епилептични пристъпи (импулсив пти мал в ранна детска възраст) - в 80% от случаите. В клиничната практика се изписва при болни, при които другите антиконвулсанти са неефективни.

Специфични преимущества на медикамента са: липсата на алергични реакции, не предизвиква кръвни лабораторни промени, има много добра поносимост в стомашно-чревния тракт.

### **Нежелани действия на Фенобарбитал (странични ефекти)**

#### Централна нервна система (мозък) и психика

Счита се, че продължителното приложение на фенобарбитал действа неблагоприятно върху умственото развитие на децата (когницията). При част от децата повлиява поведението (умора, неспокойствие и силна раздразнимост). При наличие на неблагоприятна ситуация, при която припадъците не могат да се овладеят от други лекарства, прилагането на фенобарбитал е необходимо и оправдано.

При възрастни бързата уморяемост е основният страничен ефект, която обаче е бързо преодолима при еднократно вечерно приложение.

#### Кожа и видими лигавици

Рядко се получават алергии, които отзвучават при намаляване на дозата. Възможността за преминаване на фенобарбитал през плацента-

та при бременни с епилепсия и действието му в периода на новороденото налагат допълнително приложение на Витамин К.

#### Чернодробни смущения

От два до шест пъти се увеличава активността на гама-GT при около 90% от болните в началото на лечението, впоследствие тези показатели се нормализират. Необходимо е да се спре консумацията на алкохол, който допълнително натоварва черния дроб.

#### Кости - нарушения на калциевата обмяна

При продължителна терапия с фенобарбитал се наблюдава намаляване на количеството на костното вещество, особено при пациенти с ограничен двигателен режим. В по-тежки случаи (например при болки в костите) се препоръчва профилактика с Витамин Д.

### **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРЯ**

#### ***ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ***

Перорално се прилага в начална доза от 100 мг дневно, разделена на два приема. Покачването на дозата трябва да се извършва бавно, до постигане на клиничен ефект, но не повече от 600 мг дневно.

Phenobarbital може да се прилага и парентерално: интравенозно, интрамускулно и подкожно. Препоръчва се интравенозният път на приложение поради трудност за постигане на необходимите плазмени концентрации при интрамускулното приложение. Подкожното приложение крие риск от развитие на тъканна некроза на мястото на прилагане.

Като антиконвулсивно средство при възрастни се прилага интравенозно в дози от 100-320 mg до максимална денонощна доза 600 mg. При епилептичен статус се прилага бавно интравенозно по 10-20 mg/kg телесно тегло, като при нужда може да се повтори.

При деца се прилага интравенозно по 10-20 mg/kg телесно тегло. Поддържащата доза е 1-6 mg/kg телесно тегло дневно. При епилептичен статус се прилага бавно интравенозно по 15-20 mg/kg телесно тегло за период от 10-15 минути.

При новородени с хипербилирубинемия се прилага перорално или интрамускулно 5-10 mg/kg телесно тегло в първите няколко дни след раждането.

### ***МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ***

Фиксира се върху GABA A рецепторите; усилва GABA-ергичната инхибиция на GABA предизвикания хлорен ток; намалява L- и N-под-типа на калциевия ток; блокира AMPA подтипа на глутаматните рецептори.

### ***ПОКАЗАНИЯ***

Генерализирани пристъпи (тонични, клонични и тонично-клонични); комплексни парциални пристъпи; фебрилни гърчове в ранната детска възраст; епилептичен статус (с изключение на абсанси).

### ***ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ДРУГИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (ИЗВЪН ЕПИЛЕПСИЯТА)***

Хипербилирубинемия у новородени. В малки дози може да се включи за лечение на хипертония. Повлиява добре също съдови спазми - мигрена, стенокардия.

### ***ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***

Свръхчувствителност към барбитурати; порфирия; тежка чернодробна дисфункция; респираторни заболявания, съпроводени с диспнея и обструктивен синдром; бременност и кърмене; данни за злоупотреба с етанол, барбитурати и бензодиазепини.

### ***БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ***

Phenobarbital преминава лесно през фетоплацентарната бариера и може да предизвика респираторна депресия у новородените.

Продуктът се отделя с майчината кърма и също така може да предизвика потискане на ЦНС при кърмачета.

### ***ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ РЕАКТИВНОСТТА (ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ)***

Phenobarbital оказва силно потискащо влияние върху активното внимание и рефлексите, а така също забавя реакциите, поради което не трябва да се прилага в случаи на шофиране или работа с машини.



### **НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

Нежелани реакции могат да се наблюдават от страна на:

*Сърдечносъдова система* - съдов колапс, забавяне на пулса.

*Нервна система* - отпадналост, атаксия, разстройства на запаметяването, сънливост, световъртеж, главоболие, опасност от пристрастяване.

*Дихателна система* - потискане на дишането.

*Отделителна система* - понижение на диурезата.

*Кожа и лигавици* - екзантеми, фоточувствителност.

*Кръв* - мегалобластна анемия.

### **ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

При едновременно прилагане с:

- Ацетаминофен се намалява ефектът му поради усилен метаболизъм в хепаталните микросоми. Съществува риск от интоксикация при продължителна употреба.

- Антибиотици (доксциклин, тетрациклин - намалява се ефектът му при пациенти с фенобарбиталова терапия); намалява се абсорбцията на перорално приложен гризеофулвин в горната част на гастро-интестиналния тракт.

- Метронидазол - скъсява се времето му на полуживот поради усилено хидроксилиране и метаболизъм в черния дроб.

- АЕМ (Carbamazepine и Primidone) - намаляват се плазмените им концентрации, като този ефект е много по-силно изразен при деца.

- Халоперидол - сигнификантно се понижават кръвните нива на халоперидол поради ензимна стимулация.

- Антикоагуланти - Phenobarbital усилва метаболизма и намалява хипопротромбинемичния ефект на оралните антикоагуланти.

- Антихипертензивни средства - потенцира се хипотензивният им ефект от Phenobarbital.

- Бензодиазепини - намалява се времето им на полуживот и се увеличава клирънсът им.

- Бета-блокери - при пропранолол се намалява плазмената концентрация до 30%, докато при тимолол и атенолол ефектът е много по-слаб поради това, че нямат значителен first pass метаболизъм.

- Кортикостероиди - намалява се плазменото им ниво и се намалява терапевтичната им ефективност.

- Невролептици - фенобарбитал може да намали хлорпромазиновата концентрация. Някои фенотиазинови производни взаимодействат с Phenobarbital, което води до намаляване на гърчовия праг.

- Естроген-съдържащи контрацептивни средства - Phenobarbital намалява тяхната ефективност поради ускоряване метаболизма на естрогените.

- Витамин Д - Phenobarbital може да намали клиничната му ефективност поради индукция на чернодробните микрозомални ензими.

#### **СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА Ф**

При много възрастни и дебилни пациенти, както и при деца се наблюдава по-голяма чувствителност към барбитуратите, която се изразява с различни реакции като възбуда, объркване или депресия. Това налага внимателно определяне на терапевтичните дози и тяхното намаляване.

Phenobarbital води до силно потискане дейността на мозъчната кора и артериален колапс, поради което е необходимо при пациенти с депресия, анамнеза за злоупотреба с лекарства (етанол, барбитурати и бензодиазепини), както и такива с бъбречни нарушения да се избягва употребата му.

При прилагане на Phenobarbital е възможно да се развие зависимост (психическа и физическа) към него, което налага внимателно наблюдение на пациентите. Също така при внезапното му спиране може да се наблюдава тежка абстиненция, което налага той да се прилага за кратко време, а спирането му да става постепенно.

Преди парентерална употреба на Phenobarbital трябва да се направи визуална оценка на разтвора за бистрота и промяна в цвета му. При интравенозно приложение е препоръчително да бъдат използвани по-големите вени, за да се сведе до минимум рискът от тромбофлебити и флеботромбози. Инжектирането на разтвора във варикозно променени вени не се препоръчва поради лошата циркулация в такива съдове.

Интравенозното инжектиране трябва да става бавно и пациентът да е мониториран по време на манипулацията (артериално налягане, дишане, сърдечна дейност и следене на другите жизнени показатели). Необходимо е да има готовност за реанимационни мерки, включително и изкуствена вентилация.

Интрамускулното инжектиране се назначава дълбоко в големи мускули (напр. *Gluteus maximus*). Повърхностното интрамускулно инжектиране на Phenobarbital е болезнено и може да предизвика образуване на стерилен абсцес на мястото на апликацията. Количеството разтвор за еднократна мускулна апликация не трябва да надвишава 5 ml, независимо от концентрацията на медикамента, поради опасност от възпаление на тъканите.

Парентералните разтвори на Phenobarbital Natrii са силно алкални, поради това трябва да се внимава да не проникват перивазално, което носи риск от локални тъканни увреди и последваща некроза. По същата причина медикаментът не се прилага интраартериално, тъй като може да предизвика спазъм, болка и гангрена.

#### ***ПРЕДОЗИРАНЕ И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ***

При предозирание се наблюдава силно потискане на ЦНС, което преминава в кома, съпроводена от тежка хипотония в резултат на потискане на вазомоторния център и сърдечната дейност. Също така се развиват задълбочаваща се олигурия и сигнификантна дихателна депресия. Установено е, че при плазмени концентрации над 40 mg/ml съществува потенциален риск от развитие на интоксикация.

*Лечение:* При нормална ренална функция се препоръчва форсирана диуреза, като при анурия и шок се препоръчва хемодиализа или хемоперфузия. Препоръчват се поддържане на дихателните функции с асистирано дишане и кислород, стандартна протившокова терапия с вазопресорни и други медикаменти, алкализиране на урината. Необходимо е да се мониторира виталните функции и водният баланс.

*Антидот* на барбитуратите е Bemegrid (*Ahupnon*). Той измества барбитуровите молекули от химиорецепторите на неврона, стимулира центъра на дишането и вазомоторните центрове. Прилага се интравенозно по 1 амп. (50 mg/10 ml) през 3-5 минути до подобряване на дишането и сърдечната дейност и до извеждане на пациента от безсъзнателното състояние. Лечебният курс обичайно се състои от 12 ампули (600 mg). При необходимост лечението се повтаря след 2 часа по аналогичен начин. При деца дозата е 1 mg/kg телесно тегло.

## *PRIMIDONE*

### **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА**

Вашият лекар Ви е изписал примидон за лечение на Вашите епилептични пристъпи. Въз основа на личните ни наблюдения от дългогодишната ни работа с пациенти, които са приемали този медикамент, ние искаме да Ви информираме за неговото действие и странични ефекти. Тези обяснения не могат да заместят листовката с информация за пациента, която се предоставя от фирмата-производител, но биха помогнали да получите реална представа за лекарството, което приемате.

#### **Какво представлява лекарството примидон. Коя е правилната индивидуална доза?**

Примидонът е въведен в клиничната практика през 1952 г., като в човешкия организъм се превръща в 70% фенобарбитал. Поради това, че примидонът има свое собствено действие върху определен вид епилептични пристъпи и неговото количествено превръщане във фенобарбитал е индивидуално, при лечение с него се налага да се проследява\* серумната концентрация на фенобарбитал.

Дозирането на примидон е малко по-сложно и е различно при деца и възрастни (виж информация за лекаря).

**При кои заболявания се прилага Примидон?** Виж фенобарбитал.

**Нежелани действия на Примидон (странични ефекти).** Виж фенобарбитал.

### **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРЯ**

#### ***ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ***

*Възрастни и деца над 8 години.* Началната доза е ниска - 50-60 мг дневно, приложена еднократно преди лягане, като на всеки три дни може да се увеличава (с 10-20 мг/кг/ден) до постигане на желания

ефект. Поддържащата доза е 750-1200 мг дневно, разделена на 3-4 приема. Максималната доза е 2000 мг/ден, разделена на 4 приема. Терапевтичният ефект обикновено се проявява при серумна концентрация 5-15 fig/ml. Преминването от друг антиепилептик към Primidone трябва да става плавно, в продължение на няколко седмици.

*Деца.* Започва се с еднократна доза от 25-50 мг, приета преди лягане за три дни, през следващите три дни два пъти по 25-50 мг. През следващите няколко дни дозата се увеличава на триденни интервали с 50-100 мг до достигане на поддържаща доза от 6-20 мг/кг/ден, разделена на три приема.

*Хора в напреднала възраст.* Началната доза трябва да бъде половината от стартовата доза при млади хора поради опасност от проява на странични ефекти. Пациентите трябва да бъдат проследявани за развитие на когнитивни нарушения.

*Хора с бъбречни нарушения.* При умерена бъбречна недостатъчност (гломерулна филтрация 10-50 мл/мин) междудозовият интервал се увеличава на 8-12 часа. При тежка бъбречна недостатъчност (гломерулна филтрация под 10 мл/мин) междудозовият интервал се увеличава на 12-24 часа. При възможност се проследяват серумните концентрации.

#### **МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ**

Виж този на Phenobarbital.

#### **ПОКАЗАНИЯ**

Монотерапия и добавъчна терапия при генерализирани пристъпи (тонични, клонични и тонично-клонични); парциални и комплексни парциални пристъпи.

#### **ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ДРУГИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (ИЗВЪН ЕПИЛЕПСИЯТА)**

При фамилен тремор на Минор.

#### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Свръхчувствителност към барбитурати. Анамнестични данни за порфирия.

### ***БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ***

Тъй като активният метаболит на Primidone е Phenobarbital, използването по време на бременност носи риск от хеморагии за плода и майката.

Отделя се в кърмата в концентрации, които са близки до тези в кръвната плазма, и заедно с метаболита - Phenobarbital, може да предизвика седирание на кърмачето. В такива случаи е необходимо намаляване или спиране храненето на бебето с кърма от майката. Възможна е поява на абстиненция у кърмачета, кърмени от майки, приемащи Primidone.

### ***ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ РЕАКТИВНОСТТА (ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ)***

Най-често срещаните странични ефекти са: нарушения в паметта, сънливост, уморяемост, световъртеж, атаксия, гадене, повръщане, повишена реактивност, емоционална нестабилност, анорексия, импотенция, диплопия, нистагъм, кожни обриви; кръвни - гранулоцитопения, хипоплазия на еритроцитите, мегалобластна анемия, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, ставни контрактури и др.

### ***ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ***

Известни са взаимодействия със следните медикаменти: антикоагуланти, кортикостероиди, гризеофулвин, доксициклин, фенитоин, валпроати, ацетазоламид, карбамазепин, сукцинимиди, MAO инхибитори, потискащи ЦНС медикаменти, естрадиол, естрон, прогестерон, циклоспорин, халоперидол, стероиди, трициклични антидепресанти, теофилин, аминофилин, изодиазид, фолиева киселина, никотинамиди, метилфенидат и др.

### ***СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА***

Въвеждането в терапевтичната доза, както и спирането на лекарството трябва да стават постепенно. При отчитане ефекта трябва да се има предвид дългият полуживот на основния му метаболит - Phenobarbital. При едновременно прилагане на средства, потискащи ЦНС, или прием на алкохол е възможно допълнително потискане на ЦНС. Назначаването при пациенти с анамнеза за депресия, лекарствена злоупотреба или суицидни прояви трябва да става с особено внимание.

Необходимо е клинично проследяване и периодично мониториране на хемопоезата, бъбречната и чернодробната функция.

#### **ПРЕДОЗИРАНЕ И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ**

*Симптоми.* Дизартрия, атаксия, нистагъм, седиране, кома и смърт. Поради превръщане на Primidone във Phenytoin може да се появи циклично седиране. Високата концентрация на Phenytoin може да доведе до снижаване амплитудата на ЕЕГ сигнала и до "плоска" ЕЕГ.

*Терапия.* Симптоматична с цел отстраняване на лекарството. При възможност трябва да се следят серумните нива на Primidone и Phenytoin. При нормална бъбречна функция е уместно прилагане на стимулирана алкална диуреза, а при тежки случаи - прилагане на хемодиализа.

#### **PHENYTOIN**

#### **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА**

Вашият лекар Ви е изписал фенитоин за лечение на епилепсия. Въз основа на личните ни наблюдения от дългогодишната ни работа с пациенти, които са приемали този медикамент, ние искаме да Ви информираме за неговото действие и странични ефекти. Тези обяснения не могат да заместят листовката с информация за пациента, която се предоставя от фирмата-производител, но биха помогнали да получите реална представа за лекарството, което приемате.

#### **Какво представлява лекарството Фенитоин. Коя е правилната индивидуална доза?**

Търговски имена, регистрирани в България (ИАЛ). Epilan D Gerot tabl. 100 mg

Американците Merrit и Putnam откриват фенитоина и неговото потискащо действие върху епилептичните припадъци още през 1938 г., работейки върху химическото модифициране на молекулата на фенобарбитала. Фенитоинът има значително по-малък седирателен (предизвикващ отпадналост и умора) ефект в сравнение с фенобарбитала и повлиява по-добре от него неподдаващите се на лечение психомоторни припадъци

ци. От 40-те години на 20-ти век досега фенитоинът е най-изписваното антиепилептично средство в САЩ и някои страни на Европа. Стабилизирайки свръхвъзбудимите мембрани на мозъчните клетки, медикаментът потиска гърчовата готовност.

Фенитоинът се разгражда бавно в стомашно-чревния тракт и търпи преобразуване главно в черния дроб, като в кръвта се свързва в значително количество с плазмените белтъци.

Препоръчваната дневна доза за фенитоин е 5 мг/кг телесно тегло, като средната доза при възрастни е между 250 и 400 мг дневно като монотерапия (лечение само с един медикамент). В практиката обикновено се избягват по-високи дози от 300 мг дневно. Таблетките са от 100 мг и имат делителна черта, свързана с необходимостта от бавно повишаване на дозата с 50 мг седмично. Поради продължителното му действие фенитоинът може да се прилага и в еднократна дневна доза (напр. вечер). При спешни случаи той може да се инжектира венозно за бързо достигане на ефективната доза (което е съществено предимство в сравнение с другите антиконвулсанти).

Фенитоинът често може да взаимодейства с другите прилагани медикаменти, поради което на лекаря винаги трябва да се съобщават всички други приемани лекарства. Например аспириинът (ацетилсалицилова киселина) увеличава значително действието на фенитоина и може да се стигне до нежелани ефекти. Фенитоинът намалява действието на карбамазепина, кортикостероидите и хормоналните средства.

#### **При кои заболявания се прилага Фенитоин?**

Фенитоинът е един от най-ефективните антиепилептични медикаменти, с които лекарите имат опит от около 70 години. Той е най-ефективен при огнищни (фокални) пристъпи без загуба на съзнание (със сетивни и моторни симптоми), при психомоторни пристъпи със загуба на съзнание и при дневни генерализирани тонично-клонични припадъци. При около 70% от пациентите може да се стигне до пълното спиране на припадъците.

Фенитоинът като венозна инфузия е средство на избор при епилептичен статус. Като алтернатива се прилага и Фосфенитоин, който се понася по-добре от някои от болните.



### **Нежелани действия на Фенитоин (странични ефекти)**

Всеки медикамент, освен желания ефект, може да даде и нежелани странични действия (т.нар. странични ефекти). Разбира се, това важи и за фенитоина, като при неТо в много редки случаи проявените странични действия остават неразпознати.

#### Централна нервна система (мозък) и психика

Най-често наблюдаваните странични ефекти са дозозависими, регистрират се в началото на лечението и са бързопреходни при понижаване на дозата: двойно виждане, дезориентираност, нарушение на равновесието, объркан говор, световъртеж и гадене. Тези оплаквания са леко изразени и в много редки случаи са причина за спиране на лечението след редуция на дневната доза. В извънредни случаи може да се измери нивото на медикамента в кръвта (определяне на плазмената концентрация).

Мисловните процеси и паметта почти не се засягат от приема на фенитоин.

#### Промени в кръвта

Може да се наблюдава намаляване броя на белите кръвни клетки и в много редки случаи на клетките от целия кръвен ред.

#### Кожа и съединителна тъкан

Алергични кожни промени настъпват рядко, и то при бързо повишаване на дозата. Може да се получи увеличаване на лимфните възли и слюнчените жлези. По-рядко има повишена кожна пигментация (оцветяване) и окосмяване. Хиперплазия (увеличаване на тъканта на венците) се среща рядко и се дължи на продължителна употреба (с години) на високи дози от медикамента.

#### Чернодробни смущения

Увеличаването на чернодробната обмяна на веществата е често, но безвредно и бързопреходно. В извънредни случаи може да се наблюдават продължителни чернодробни промени, изразяващи се в промяна на чернодробните ензими.

#### Кости и калциева обмяна

В редки случаи фенитоинът намалява количеството на Витамин Д (преди всичко при деца) и може да е причина за развитие на рахит. При възрастни се препоръчва регулярно проследяване на стойностите на кръвните показатели за ранно откриване на мегалобластна анемия.

### **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРЯ**

#### ***ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ***

##### *Възрастни:*

*Пациенти, които не са лекувани преди това:* Лечението се започва с половин (50 mg) до една таблетка (100 mg) дневно за една седмица, след което през втората седмица дозата се увеличава на две таблетки (200 mg) дневно. По-нататък дозата може да се увеличава до спиране на пристъпите. След това дозата може да се намали, докато се намери индивидуалната поддържаща доза. В повечето случаи тя е три таблетки (300 mg) дневно, разделени на три отделни приема.

Максимална дневна доза: 5 таблетки (500 mg фенитоин).

*Пациенти, които са лекувани преди това:* Предшестващото лечение трябва да бъде редуцирано и заменено с 1 таблетка (100 mg фенитоин) дневно през първата седмица, 2 таблетки (200 mg) през втората седмица и т. н. След около 3 - 5 седмици първоначално приеманият медикамент трябва да бъде напълно заменен с таблетките фенитоин. Трябва да се избягват внезапните промени в терапията, тъй като това може да доведе до остро възобновяване на гърчовете.

*Деца:* Препоръчителната дозировка за деца е 4-7 mg/kg телесна маса дневно, разделена на два или три приема.

Максимална дневна доза: 300 mg.

В отделни случаи незадоволителният клиничен ефект може да се дължи на прилагането на ниска доза. Тогава дозата трябва да се увеличава постепенно с 25-30 mg при възможно мониториране на серумното ниво на препарата.

Терапевтичните серумни концентрации на медикамента са в границите 5-20 mg/l (20-80 цтоИ).

*Дозировка при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност:* Би-

оналичността на лекарството нараства поради намаляване на свързването му с протеините. Дозата трябва да бъде адаптирана на базата на серумното ниво на фенитоина, както и в съответствие с общата клинична картина.

*Начин на приложение.* Таблетките трябва да се приемат с много течност по време или след хранене, без да се съдвкват.

#### ***МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ***

Стабилизира волтажзависимите натриеви канали или упражнява подобен ефект върху калциевите канали; блокира NMDA (N-methyl-D-aspartate) отговорите; блокира аденозин A1 рецепторите.

#### ***ПОКАЗАНИЯ***

Монотерапия и добавъчна терапия при генерализирани тонично-клонични пристъпи; парциални пристъпи с или без вторична генерализация; епилептичен статус (с възможност за интравенозна употреба); превенция на гърчове, възникващи по време на и след неврохирургични интервенции; краткотрайна едноседмична профилактика в минимални терапевтични дози след ЧМТ.

Лечение с Phenytoin се започва като начална монотерапия на възрастни пациенти с генерализирана епилепсия (тонични, тонично-клонични припадъци, вторично генерализирани тонично-клонични припадъци) или допълваща терапия при възрастни и деца с ГТКП, тонични пристъпи, атонични пристъпи.

#### ***ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ДРУГИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (ИЗВЪН ЕПИЛЕПСИЯТА)***

Като антиаритмично средство, при невралгии, при агресивни състояния.

#### ***ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***

Свръхчувствителност към Phenytoin и хидантоинови производни, както и към помощните вещества, AV блок втора и трета степен с камерен заместителен ритъм, SA блок, левкопения, декомпенсирана чернодробна недостатъчност.

### **БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ**

Ако склонността към епилептични припадъци се прояви за първи път по време на бременността, Phenytoin не трябва да се включва в терапията.

В случаите, когато терапията с Phenytoin е вече установена, дозата на препаратите трябва да бъде намалена до минималната ефективна доза, особено между 20-ия и 40-ия ден от бременността, тъй като съществува риск от развитие на хидантоинов синдром у плода.

Промяната на метаболитните възможности по време на бременността трябва да се има предвид, като това се контролира с мониториране на серумните нива на препаратите. При възможност се препоръчва избягване на комбинираното лечение с други лекарства.

Прилагането на витамин Д, фолиева киселина и витамин К през последните два месеца от бременността оказва благоприятно въздействие за избягване на остеомалация и неонатално кървене.

Phenytoin се отделя с кърмата, поради което се препоръчва избягване на кърменето.

### **ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ РЕАКТИВНОСТТА (ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ)**

В началото на лечението с Phenytoin, когато се прилагат повишаващи се дози и/или когато фенитоин се комбинира с други лекарства, които повлияват централната нервна система, реактивността на пациента може да е повлияна, което от своя страна да се отрази на възможността за шофиране или за работа с машини. Това се отнася особено при комбиниране с алкохол.

### **НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

*Стомашно-чревен тракт:* гадене, повръщане, стомашна болка, хиперплазия на венците (предимно у подрастващи), запек, гигантохейлия.

*Черен дроб:* нарастване на GGT или алкалната фосфатаза, хепатит, жълтеница.

*Кръв:* потискане на костния мозък с апластична анемия, панцитопения, левкопения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, гранулоцитопения, мегалобластна анемия (фолиево-дефицитна анемия), еозинофилия.

*Лимфна система:* доброкачествена хиперплазия на лимфните възли, псевдолимфом, болест на Hodgkin, преходен дефицит на антитела.

*Кожа и съединителна тъкан:* хирзутизъм (предимно у подраства-

щи момичета), хлоазма, контрактура на Dupuytren, болест на Peugonie, нодозен панартериит, васкулит, лупус еритематодес, морбилиформен или скарлатиформен екзантем, синдром на Stevens-Jones, синдром на Lyell.

*Нервна система:* безпокойство, безсъние, главоболие, нервност, обърканост, уморяемост, делирни инциденти, тремор, миоклонии, астериксис, безпокойство, периферна невропатия, нистагъм, зрителни нарушения, дистония, атаксия, церебеларна дегенерация, хиперкинезия, хорея, временна хемипареза, еластична парализа, влошаване на миастения гравис, затруднения в говора.

*Други:* треска, хипергликемия, миокардит, диепнея, интерстициална пневмония, белодробни инфилтрати, спленомегалия, интерстициален нефрит, остеомаляция, проводни нарушения на сърдечната дейност, полиартропатия.

#### **ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Плазмените нива на Phenytoin могат да нараснат при приемане на: алкохол (остро приемане), tolbutamide, chlordiazepoxide, coumarin, disulfiram, chloramphenicol, isoniazid, сулфонамиди, салицилати, phenylbutazone, фенотиазини, diazepam, естрогени, ethosuximide, halothane, methylphenidate, cimetidine, omeprazole, imipramine, trazodone, fenygamidol, sultiame, viloxazine, тиреоидни препарати.

Нивата на Phenytoin могат да се намалят при приемане на: алкохол (хронична употреба), reserpine, Carbamazepine, барбитурати.

Нивата на Phenytoin могат както да нараснат, така и да спаднат от Phenobarbital или Valproate.

Phenytoin може да намали ефекта на следните лекарства: quinidine, vitamin D, digitoxin, rifampin, дохусуcline, furosemide, verapamil, кортикостероиди, орални контрацептиви, орални антикоагуланти.

Поради изместване на methotrexate от залавните му места върху протеините Phenytoin може да причини нарастване на свободния methotrexate и по този начин да потенцира неговия ефект.

*Лабораторни тестове:* Phenytoin може да повлияе метирапоновия и дексаметазоновия тест, както и кръвните тестове за калций и глюкоза. Phenytoin може да намали свързания с протеините йод поради изместване.

### **ШЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА**

По време на лечението се изисква редовно следене на кръвните и чернодробните показатели.

С повишено внимание лекарственото средство трябва да се прилага при пациенти, страдащи от тежки чернодробни увреждания и хипергликемия.

Поради вероятност от повлияване на дейността на щитовидната жлеза при продължително провеждана противоепилептична терапия, се препоръчват лабораторни изследвания на всеки шест месеца. Това е изключително важно при деца.

Внезапното спиране на лечението с Phenytoin може да провокира пристъпи. Всяко намаляване на дозата трябва да се извършва постепенно, за период от няколко седмици.

В случай на алергична реакция, която изисква незабавното прекратяване на лечението с препарата, той трябва да се замести с алтернативен противоепилептичен препарат, който не е от групата на хидантоините.

Около 20% от пациентите, които се лекуват с Phenytoin, развиват хиперплазия на венците. Появата на тази нежелана реакция и нейните усложнения може да се избегне чрез подобряване хигиената на устната кухина.

При развитие на мегалобластна анемия в хода на лечението с Phenytoin се препоръчва заместителна терапия с фолиева киселина. В случай на остеомаляция се препоръчва заместителна терапия с витамин Д. При продължителна терапия трябва да се прибави витамин Д в доза най-малко 100 µg (4000 единици) на седмица.

Тъй като Phenytoin може да намали ефекта на оралните контрацептиви, препоръчва се да се използват алтернативни методи за контрацепция.

При лечение с Phenytoin трябва да се избягва консумацията на алкохол.

### **ПРЕДОЗИРАНЕ И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ**

*Началните симптоми на остра интоксикация са:* нистагъм, атаксия и дизартрия. Пациентът може да изпадне в кома, при която се установяват липса на зенични реакции и хипотония. Възможен е фатален

изход поради потискане на дишането.

*Лечение на острата интоксикация:* Лечението е неспецифично поради липса на антидот. Публикуваните досега случаи на предозиране показват, че хемодиализата, перитонеалната диализа, пълното замествателно кръвопреливане или форсираната диуреза са с ограничен ефект поради това, че 90% от Phenytoin е силно свързан с протеините и е слабо разтворим във вода. Препоръчва се провеждане на интензивна обща терапия и поддържащи мероприятия, без специални дезинтоксикационни процедури. Препоръчва се следене на серумното ниво на препарата.

## *ETHOSUXIMIDE*

### **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА**

Вашият лекар Ви е изписал етосуксимид за лечение на епилепсия. Въз основа на личните ни наблюдения от дългогодишната ни работа с пациенти, които са приемали този медикамент, ние искаме да Ви информираме за неговото действие и странични ефекти. Тези обяснения не могат да заместят листовката с информация за пациента, която се предоставя от фирмата-производител, но биха помогнали да получите реална представа за лекарството, което приемате.

#### **Какво представлява лекарството Етосуксимид. Коя е правилната индивидуална доза?**

Етосуксимидът е въведен в клиничната практика за терапия на епилепсия през 1952 г. Той е разработен като ефективен и безопасен медикамент за лечение на определени видове генерализирани епилептични припадъци (абсанси). Стабилизирайки електрически заредените клетъчни мембрани на нервните клетки, етосуксимидът намалява епилептичната им активност. Въпреки многото нови антиепилептични лекарства, които са на пазара в момента, този медикамент остава най-ефективният антиконвулсант за лечение на т.нар. "малки припадъци".

Препоръчваната дневна доза за етосуксимид при възрастни е 15 мг/кг телесна маса, а при деца - 20 мг/кг телесна маса. Дозата на карбамазепин зависи от тежестта на заболяването, теглото на пациента, вида на обмяна на веществата, приеманите други медикаменти, както и от много други фактори. Препоръчаната терапевтична доза може да се изчислява и на килограм телесна маса (килограм/тегло), като тя за карбамазепина е 20 мг/кг. Обикновено таблетките са по 250 мг. Има и сиропна форма, която го прави много удобен за приложение в детската възраст.

#### **При кои заболявания се прилага Етосуксимид?**

Етосуксимидът действа много добре на типичните абсанси, които електроенцефалографски се проявяват с генерализирани, билатерално синхронни комплекси острие-вълна с честота 3/сек. При около 80% от



пациентите с абсанси се достига до пълна свобода от припадъци. Медикаментът действа в около 50% от случаите на генерализирани припадъци, които са резистентни на останалото лечение. Използва се и като лекарство на втори избор при определен вид пристъпи - т. нар. миоклонично-астатичен petit mal.

### **Нежелани действия на Етосуксимид (странични ефекти)**

#### Централна нервна система (мозък) и психика

Уморяемост, главоболие, световъртеж, несигурност на движенията, лесна възбудимост и светобоязън се срещат сравнително рядко. Понякога се наблюдават т. нар. "шизофреноподобни" психотични епизоди или състояние на обърканост, като в такива случаи медикаментът трябва да се замени с друг.

#### Кръвна картина

Етосуксимидът може да предизвиква промени в кръвната картина, но сравнително по-рядко от други антиепилептични медикаменти. Тези промени са дозозависими. По тази причина се препоръчва проследяване на стойностите на кръвните показатели през първите 3 месеца от лечението веднъж месечно, впоследствие 2-3 пъти годишно.

#### Кожа и видими лигавици

Понякога, независимо от дозата на етосуксимид, могат да се появят сърбящи обриви, които изчезват след спирането на медикамента.

#### Стомашно-чревен тракт

Рядко се съобщава за непоносимост към лекарството. Ако обаче тя е налице, се наблюдава гадене, повръщане и намаляване на апетита. Подобни оплаквания се наблюдават в началото на лечението или при добавяне на други медикаменти.

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРЯ

### ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

*Дозирание на единични и дневни дози.* Дозировката на лекарството зависи от клиничната картина, индивидуалните особености и реакцията на пациента по отношение на лекарственото средство, както и съответната поносимост към него. Лечението започва с малка първоначална доза, която се покачва постепенно.

Лечението при деца и възрастни започва с дневна доза от 5 до 10 мг/кг т. т.

През 4 до 7 дни (в зависимост от достигането на стабилна плазмена концентрация: през 8 до 10 дни) общата дневна доза може да се увеличава с 5 мг Ethosuximide на кг т. т.

Обикновено достатъчна поддържаща дневна доза при деца е 20 мг, а за възрастни - 15 мг Ethosuximide на кг т. т.

Общата дневна доза не трябва да надвишава 40 мг Ethosuximide на кг т. т. за деца и 30 мг при възрастни.

Терапевтичната плазмена концентрация на Ethosuximide е 40 до 100 µg/ml.

Препоръчителни поддържащи дози, които трябва да се променят индивидуално въз основа на горните дозировки Ethosuximide на кг телесно тегло:

Таблица 1. Дозирание на Ethosuximide в зависимост от възрастта

Възраст (год.)	Тегло (кг)	Доза (мг)	Макс. дневна доза (мг)
До 2	14 до 16	250 до 300	550 до 650
3 до 7	17 до 19	350 до 400	700 до 750
5 до 7	20 до 25	400 до 500	800 до 1000
8 до 11	26 до 33	500 до 650	1050 до 1300
12 до 14	34 до 52	650 до 1050	1350 до 2000
над 14	> 53	> 1050	до 2000

*Начин на приложение.* Ежедневната доза може да се приема на един или на 2-3 приема.

Капсулите се гълтат цели с малко течност по време на или след хранене.

#### ***МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ***

Инхибира навлизането на калция през таламусните Т-калциеви канали, медиращи таламусната невронална активност по време на сън; потиска хиперсинхронните разряди при абсансите, които са причина за абнормно възбудените кортикални неврони в резултат на ритмичните таламокортикални въздействия; усилва ГАВА-ергичната инхибиция.

#### ***ПОКАЗАНИЯ***

Монотерапия и политерапия при абсанси, атонични и миоклонични пристъпи.

#### ***ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***

Етосуксимидът е абсолютно противопоказан при известна свръхчувствителност към етосуксимиди.

#### ***БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ***

Досега не са известни специфични увреди на плода, които да са резултат от монотерапия с Ethosuximide. В периода между 20-ия и 40-ия ден от бременността трябва да се прилага възможно най-ниската ефективна лечебна доза от медикамента. Периодично трябва да се контролира концентрацията му в серума на майката.

По време на лечение с Ethosuximide не трябва да се кърми.

Лекуващият лекар трябва да предупреди всички свои пациентки в детеродна възраст незабавно да го уведомят в случай на настъпила бременност.

#### ***ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ РЕАКТИВНОСТТА (ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ)***

Може да промени реактивността до такава степен, че да наруши способността за шофиране или работа с машини. Това важи в още по-голяма степен, ако е придружено от консумация на алкохол. Следователно пациенти, приемащи Ethosuximide, трябва да се въздържат от шофиране, работа с машини и други опасни дейности, особено в началото на приема. Решението за възможността за шофиране във всеки конкретен случай се взема от лекуващия лекар.

### **НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

*Дозозависими странични ефекти:* При около 1/6 от пациентите се проявяват различни странични ефекти: гадене, повръщане, хълцане, болки в стомаха. Понякога са наблюдавани летаргия, необщителност, силно главоболие, нарушения в съня и апетита, както и силно безпокойство. В редки случаи могат да се развият параноидно-халюцинаторни явления за няколко дни или седмици.

В единични случаи през първите 12 часа от лечението настъпват дискинезии (двигателни нарушения). Те изчезват след прекъсване приема на Ethosuximide или могат да бъдат контролирани с дифенхидрамин (diphenhydramine).

*Дозонезависими странични ефекти:* Възможни са еозинофилии и алергични кожни реакции като екзантеми, като последните се срещат и като тежка алергична реакция под формата на синдром на Steven-Johnson. Рядко са наблюдавани Lupus erythematosus с различна тежест, както и левкопения или агранулоцитоза. В единични случаи може да настъпят апластични анемии и панцитопении.

### **ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

По правило Ethosuximide не променя плазмената концентрация на други противоепилептични средства (напр. Primidon, Phenobarbital, Phenytoin), тъй като не е ензимен индуктор. В отделни случаи обаче може да се повиши концентрацията на Phenytoin в плазмата, ако едновременно с него се приема и Ethosuximide.

Едновременно прилагане на Carbamazepine води до повишаване на плазменния клирънс на Ethosuximide.

Едновременно лечение с Valproate може да повиши серумната концентрация на Ethosuximide.

По време на лечение с Ethosuximide пациентите не трябва да консумират алкохол.

### **СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА**

Рискът от настъпване на дозозависими странични ефекти може да се намали чрез бавно започване на терапията, постепенно увеличаване на дозировката и приемане на Ethosuximide по време или след хранене.

При настъпване на дискинезия трябва да се спре приемът на Etho-

suximide. В допълнение към това може да се наложи поставяне на дифенхидрамин (diphenhydramine) венозно.

Особено при пациенти с анамнеза за психично заболяване може да се появят съответни психични странични ефекти (параноидно-халуцинаторни симптоми, състояния на мъчително безпокойство, агитация). В такива случаи Ethosuximide трябва да се прилага много внимателно.

За да се определят вероятните миелотоксични ефекти, периодично трябва да се прави пълна кръвна картина (първоначално веднъж месечно, след 12 месеца и на интервал от 6 месеца). Ако левкоцитите са по-малко от  $3500/\text{mm}^3$  или гранулоцитите са по-малко от 25%, е показано намаляване на дозата или прекъсване употребата на медикамента. Трябва да се обърне специално внимание на клиничните признаци на миелотоксичност (разтрисане, тонзилит, хеморагии).

Ако се появят дозозависими, обратими странични ефекти, Ethosuximide трябва да се спре; тяхната повторна поява трябва да се вземе предвид, ако лечението с етосуксимид се възобнови.

Продължителното лечение може да понижи вниманието и способността за съсредоточаване на пациента (например деца и юноши може да понижат успеха си в училище).

### ***ПРЕДОЗИРАНЕ И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ***

В случаите, когато става дума за настъпило отравяне, се явява множествена интоксикация от поемане на няколко медикамента (например склонност към самоубийство). Явленията на предозирание се засилват при употреба на алкохол и централнопотискащи медикаменти.

*Признаци и симптоми на интоксикация.* При поглъщане на много големи количества от медикамента се явяват силно изразена умореност, летаргия, състояния на депресия и състояния на възбуда, понякога раздразнителност, а така също и други странични действия в зависимост от погълнатата доза. Явленията на предозирание се манифестират при плазмени концентрации над  $150 \mu\text{g}/\text{ml}$ .

*Лечение.* При голямо предозирание се прави стомашна промивка и се дава медицински въглен. Необходимо е активно лекарско наблюдение по отношение на сърдечно-съдовата и дихателната дейност.

## **БЕНЗОДИАЗЕПИНИ**

### **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА**

Бензодиазепините (Diazepam, Clonazepam, Lorazepam, Nitrazepam и др.) са голяма група медикаменти, използвани най-често като лекарства, намаляващи психичното напрежение (транквилизатори), успокоителни, (седативни) или сънотворни. От самото начало на тяхната употреба е станало известно, че те притежават и антиепилептична активност. Диазепамът има мощен, но краткотраен ефект и се използва най-вече като инжекционна форма за бързо повлияване на пристъпите. Клоназепамът има своето място в системното антиепилептично лечение, но в последните години във връзка с широката употреба на новите антиепилептични медикаменти се използва все по-ограничено. Дозовите режими за всеки един медикамент са строго индивидуални и тяхното уточняване е свързано с чести посещения при лекуващия лекар.

#### **При кои заболявания се прилагат бензодиазепините?**

Основно предимство на бензодиазепините за лечение на епилепсия е, че те имат ефект върху всички видове пристъпи, т.е. притежават широк спектър на действие. Използват се в общата медицинска практика като сънотворни средства. Намират също широко приложение в психиатрията.

#### **Нежелани действия на бензодиазепините (странични ефекти)**

Тази група лекарства често проявяват странични ефекти и към тях се развива толерантност - с течение на времето организмът привиква към тях и ефектът им отслабва. Способността за шофиране и управление на машини може да бъде значително нарушена. Умора, сънливост, отпадналост се срещат често.

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРЯ

### ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

#### CLONAZEPAM

Дозира се индивидуално съобразно възрастта, терапевтичния отговор и толерантността на всеки пациент. За избягване на нежеланите лекарствени реакции в началото на лечението дозата трябва да се покачва постепенно до достигане на терапевтичната дневна доза, препоръчителна за пациента. Максималната начална дневна доза за деца и възрастни е: 0,25 mg за деца до 5 год., 0,5 mg за останалите деца и болни в напреднала възраст и 1 mg за възрастни. За избягване на нежелани реакции в началото на лечението, дозата трябва да се покачва постепенно до достигане на терапевтичната дневна доза, препоръчителна за пациента. Необходимата терапевтична доза трябва да бъде достигната в рамките на две до четири седмично лечение.

Дневната доза, която се препоръчва съобразно възрастта, е посочена в таблица 2. Тези дозировки трябва да бъдат разделени на 3-4 дневни приема.

Таблица 2. Дозировка на кг тегло при различни възрастови групи

<i>Ранна детска възраст</i>	1 до 3 mg / kg
<i>Училищна възраст</i>	3 до 6 mg / kg
<i>Възрастни</i>	3 до 6 (до 8) mg / kg

Таблетките се приемат цели, с достатъчно течност. Продължителността на приложението зависи от диагнозата и индивидуалния отговор на всеки пациент.

Преди спиране на лекарствения продукт е необходима консултация с лекуващия лекар във всеки отделен случай.

Терапията се прекъсва с постепенно намаляване на дозата, тъй като внезапното спиране на приема на лекарствения продукт може да предизвика нови пристъпи и симптоми на отнемане.

### ***DIAZEPAM***

*Деца.* За лечение на епилептичен статус дозата за новородени е 0.5-1 мг/кг т. т. на всеки 15-30 минути. При деца над един месец до 5 години се инжектира 0.2 до 0.5 мг на всеки 3-5 минути, като максималната доза е 5 мг. При деца над 5 год. се прилага доза 1 мг на всеки 3-5 минути до общо 10 мг. Желателно е мониториране на ЕЕГ.

*Ректално приложение.* 2-5 години - 0.5 мг/кг, 6-11 години - 0.3 мг/кг телесна маса. При необходимост втора доза може да се въвежда не по-рано от 4 часа след първата. Ректалният гел не трябва да се употребява по-често от 1-2 пъти на 5 дни и не повече от 5 епизода месечно.

*Възрастни.* Дозата на ректалния гел е 0.2 мг/кг телесно тегло. Втората доза се апликира не по-рано от 4 часа. Ректалният гел не трябва да се употребява по-често от един-два пъти на 5 дни и не повече от 5 епизода месечно.

Лечение през устата се провежда рядко, като препоръчителната поддържаща доза е 0.2-0.4 мг/кг, разделена на 2-4 приема. Времето за постигане на равновесно състояние е 5-15 дни.

За лечение на епилептичен статус началната доза е 5-10 мг венозно, което може да се повтаря през 10-15 минути, но не повече от 30 мг. Дозата може да се повтори след няколко часа. Венозно медикаментът се прилага бавно (5 мг/мин.), не се разрежда с никакви разтвори или медикаменти. Желателно е да се въвежда в големи вени и да се внимава да не апликира интраартериално. При невъзможност за венозно прилагане може да се приложи близо до венозния съд или дълбоко мускулно.

*Хора в напреднала възраст.* Внимателно дозиране. Парентерални дози: начална - 2-5 мг, с постепенно покачване. През устата 2-5 мг, също с постепенно покачване до постигане на желания ефект и мониториране на общото състояние на пациента.

### ***LORAZEPAM***

*Деца.* Не се препоръчва прилагането на медикамента на деца под 18-годишна възраст.

*Възрастни.* Началната доза при парентерално приложение е 2 мг (0.044 мг/кг телесна маса), средната доза е 0.05 мг/кг, а максималната - 4 мг. Препаратът се разтваря във физиологичен разтвор или 5% декстроза и непосредствено след това се инжектира бавно венозно. Поради опасност от потискане на дишането трябва да има на разположение апарат



за изкуствена белодробна вентилация.

*Хора в напреднала възраст.* Да не се прилага парентерално. При необходимост - не повече от 2 мг при хора над 50 години.

*Хора с чернодробни и бъбречни заболявания.* Препоръчва се внимателно дозиране при често мониториране, тъй като фармакокинетиката му може да бъде удължена.

#### ***NITRAZEPAM***

Дозите са между 0.25 и 3 мг/кг телесна маса, като при деца с хипсаритмия се прилагат по-високите дози. При лечение на синдрома на Lennox-Gastaut могат да се прилагат 15-30 мг, като максималната дневна доза е 75 мг. Има успех и при лечение на резистентни форми на епилепсия в дози 0.8 мг/кг дневно, както и за лечение на епилептичен статус.

#### ***МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ НА БЕНЗОДИАЗЕПИНИТЕ***

Усилват GABA-ергичната инхибиция; фиксират се върху GABA A рецепторите, което води до повишаване на честотата на отваряне на хлорните каналчета при активация на рецепторите от GABA A; блокират волтажзависимите натриеви каналчета, подобно на Carbamazepine, Valproic acid и Phenytoin; евентуално блокират волтажзависимите калциеви каналчета и увеличават калций зависимата пропускливост.

#### ***ПОКАЗАНИЯ***

##### ***CLONAZEPAM***

Монотерапия и политерапия при атонични и миоклонични пристъпи; синдром на Lennox-Gastaut; типични и атипични абсанси.

Лечение с Clonazepam се започва като допълваща терапия при пациенти с генерализирана епилепсия - ГТКП, атонични, миоклонични пристъпи и абсанси (типични и атипични) и парциални пристъпи.

##### ***DIAZEPAM***

За лечение на епилептичен статус - за интрамускулно и интравенозно приложение.

##### ***LORAZEPAM***

За лечение на епилептичен статус; при постаноксични миоклонии

#### ***NITRAZEPAM***

Миоклонични пристъпи; синдром на West и Lennox-Gastaut; рефлексни епилепсии; епилептичен статус.

#### ***ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ДРУГИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (ИЗВЪН ЕПИЛЕПСИЯТА)***

#### ***CLONAZEPAM***

Психиатрични: униполярна голяма депресия, манийни епизоди и други.

#### ***DIAZEPAM***

В психиатрията като анксиолитик, в анестезиологията за премедикация.

#### ***LORAZEPAM***

Вертижни оплаквания, свързани с нарушения на вестибуларния апарат, анксиолитик, лечение на алкохолна абстиненция, инсомнии, въвеждане в анестезия при възрастни и др.

#### ***NITRAZEPAM***

Симптоматично лечение на смущения в съня.

#### ***ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ CLONAZEPAM и DIAZEPAM***

Известна свръхчувствителност към бензодиазепини или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт.

Миастения гравис.

Остра интоксикация с централно потискащи лекарствени продукти и алкохол.

Известна зависимост към лекарствени продукти, наркотици и алкохол.

Остра тяснобъгълна глаукома.

При пациенти с тежки чернодробни увреждания (напр. холестати-чен иктер), нарушена чернодробна и бъбречна функция, атаксия, сънна апнея, тежка хронична дихателна недостатъчност (хиперкапния) и пациенти в напреднала възраст (намален толеранс, удължено елиминира-

не, особено при кардио-респираторна инсуфициенция) лекарственият продукт следва да бъде прилаган с предпазливост.

### ***LORAZEPAM и NITRAZEPAM***

Вж. Diazepam.

### ***БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ***

#### ***CLONAZEPAM***

Няма значителна разлика в честотата на вродените малформации при децата на лекувани и нелекувани епилептички, но несъмнено е висока в сравнение с децата, родени от здрави майки.

Всяка бременност при пациентки, страдащи от епилепсия, може да представлява риск за майката и детето. Лечението може да увеличи този риск. Ето защо при желание за раждане на дете или при налична ранна бременност жените, подложени на лечение с Clonazepam, трябва незабавно да бъдат консултирани с лекуващия лекар. Той взема решение как да бъде продължено лечението, преценявайки риска и ползата за майката и детето. В ранните седмици от бременността дозата трябва да бъде адаптирана към новата ситуация и да се поддържа колкото е възможно по-ниска между 20-ия и 40-ия ден на бременността.

За по-нататъшно намаляване на риска трябва да се избягва комбинирано лечение с други лекарствени продукти през този период.

Приложението на Clonazepam по време на бременността може да предизвика "Floppy baby syndrom" (синдром на отпуснатото кърмаче) или симптоми на отнемането у новороденото.

Clonazepam се излъчва с майчиното мляко. Възможни са смущения в гълтането, вялост или отпуснатост на кърмачето, затова кърменето трябва да се спре.

#### ***DIAZEPAM***

Трябва да се избягва прилагането през първите три месеца от бременността поради риск от малформации, както и през последното тримесечие поради риск от хипотония и респираторен дистрес у новороденото. Прилагането при бременни трябва да се извършва след прецизна оценка на съотношението полза/риск. Не е желателно венозното прилагане. Не се препоръчва прилагането на Diazepam на кърмачки.

#### ***LORAZEPAM u NITRAZEPAM***

Поради повишен риск от развитие на вродени малформации на плода прилагането на лоразепам по време на бременност не се препоръчва, особено през първия триместър. Прилагането на бременни трябва да се извършва след прецизна оценка на съотношението полза/риск.

#### **ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ РЕАКТИВНОСТТА (ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ)**

##### ***CLONAZEPAM***

Реактивността се променя в значителна степен, тъй че способността за шофиране и управление на машини може да бъде значително нарушена. Това е от особена важност при комбинация с алкохол, в началото на лечението или при допълнителен прием на други лекарства, действащи върху ЦНС.

##### ***DIAZEPAM, LORAZEPAM u NITRAZEPAM***

Пациенти, които упражняват рискови професии, свързани с бързи и прецизни действия, както и водачи на превозни средства не трябва да употребяват Diazepam, Lorazepam и Nitrazepam поради влияние на лекарството върху вниманието, двигателната активност и когнитивните функции.

#### **НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

##### ***LORAZEPAM***

Умора, сънливост, отпадналост, орофациални дискинезии. атаксия, кома, амнезия.

##### ***NITRAZEPAM***

Лесна уморяемост, анорексия, главоболие, кожни обриви, парестезии по крайниците, хипотермия при възрастни пациенти с левкопения. Да не се прилага венозно поради опасност от спиране на сърдечната дейност.

## ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

### CLONAZEPAM

При комбинация с други антиепилептични лекарствени продукти дозата на всеки един от тях трябва да бъде определена отново, в съответствие с постигането на желания терапевтичен ефект. Поради потискане на метаболизма на Phenytoin Clonazepam може да повиши серумното му ниво до токсични стойности. Ефектът на примидон се усилва от клоназепам. Индукторите на цитохром Р-450, като Phenytoin, Carbamazepine, Phenobarbital, теофилин и трициклични антидепресанти, индуцират метаболизма на Clonazepam, което понижава плазмените му нива с около 30%, но увеличава нежеланите му лекарствени реакции.

В единични случаи на комбинация с Valproate се наблюдава провокиране на пристъпи.

Комбинацията с централно действащи лекарствени продукти (напр. анестетици, хипнотици и аналгетици) и/или алкохол причинява взаимно засилване на действието. Тъй като алкохолът може да наруши терапевтичния резултат или да предизвика непредсказуеми нежелани лекарствени реакции, той е строго забранен по време на лечението с Clonazepam.

Потискането на ЦНС от бензодиазепините може да се потенцира от алкохол, наркотици, барбитурати, небарбитурови хипнотици, фенотиазини, тиоксантени, бутирофенони, инхибитори на MAO, трициклични антидепресанти и др. антиконвулсивни лекарствени продукти.

При едновременен прием на Clonazepam с MAO инхибитори може да се наблюдава намаление на кръвното налягане, седация и потискане на дишането.

Протеазни инхибитори, като амиодарон, ритонавир, могат да предизвикат лекарствена токсичност.

Циметидин, дисулфирам, макролидни антибиотици (еритромицин), рифампицин, омепразол и перорални контрацептиви инхибират оксидативния метаболизъм на клоназепам в черния дроб, увеличават плазмената му концентрация и засилват ефектите му.

Ранитидин не повлиява значително фармакокинетиката на Clonazepam. Флуоксетин също не променя значително фармакокинетиката му.

Въпреки че липсват клинични проучвания за влиянието на цито-

хром Р-450-3А върху метаболизма на Clonazepam, инхибиторите на тази ензимна система, особено пероралните антифунгални лекарствени продукти, трябва да се прилагат предпазливо при пациенти, третирани с Clonazepam. Кетоконазол може да предизвика засилване на клиничните ефекти и нежеланите лекарствени реакции на клоназепам.

Препоръчва се да се избягва употребата на кафе и други продукти, съдържащи кофеин (безалкохолни напитки, шоколад), тъй като това може да попречи на получаването на желаня лекарствен ефект.

#### ***DIAZEPAM***

Отделянето на Diazepam през бъбреците може да се забави при едновременно приемане с циметидин. Инхибитори на цитохром Р-450, като циметидин, квинидин, транилципромин, кетоконазол и клотримоксазол, могат да забавят елиминирането на диазепам. Ензимни индуктори, като рифампицин, Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital и дексаметазон, могат да увеличат степента на елиминация на Diazepam. Valproate потенцират депресирация ефект на Diazepam върху ЦНС. Diazepam взаимодейства също с: омепразол, пропранолол, имипрамин, циклоспорин, терфенадин, паклитаксел, теофилин, варфарин, депресори на ЦНС, фенотиазини, наркотични средства, MAO инхибитори.

#### ***LORAZEPAM***

Едновременното му прилагане с Valproate може да доведе до намаляване на плазмения клирънс на Lorazepam, а теофилин и аминофилин понижават ефекта му. Взаимодейства също с алкохол, барбитурати, MAO инхибитори, фенотиазини, антидепресанти, атропин, скополамин и др.

#### ***NITRAZEPAM***

Стероидите, циметидинът и контрацептивите водят до намаляване плазмената концентрация на Nitrazepam, а той от своя страна засилва ефекта на потискащите ЦНС медикаменти.

**СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ  
МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА**

***CLONAZEPAM***

*Приложение при възрастни:* Данните от клиничните проучвания за това, дали има разлика в отговора към лечение с Clonazepam при млади и възрастни пациенти, са противоречиви. По принцип лечението с Clonazepam трябва да се започне предпазливо и с ниска доза. Това се обяснява с факта, че при възрастните пациенти се срещат по-често нарушения на чернодробната, бъбречната и сърдечната функция, наличие на други заболявания и съответното им лечение.

Тъй като Clonazepam се метаболизира в черния дроб, възможно е чернодробните заболявания да нарушат елиминацията на клоназепам. Метаболитите му се екскретират чрез бъбреците. За да се избегне ексцесивната акумулация, клоназепам трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с нарушена бъбречна функция. Тъй като при възрастните пациенти е по-вероятно да е налице нарушена бъбречна или чернодробна функция, е необходима внимателна преценка на тези функции при избора на дозата на Clonazepam.

При появата на остра интермитентна порфирия и неконтролирана тесногълна глаукома лечението трябва да се преустанови.

При продължителна терапия е необходим периодичен контрол на кръвната картина и функцията на черния дроб.

Поради опасност от поява на гърчове на отнемането лечението се преустановява много бавно.

***DIAZEPAM***

Метаболитите на Diazepam се отделят през бъбреците и поради това трябва да се прилага с внимание при пациенти с увредена бъбречна функция. Чернодробният клирънс на лекарството се намалява при увреждане на черния дроб и това налага внимание при прилагането му на пациенти с чернодробни увреди.

Поради депресивния му ефект върху дишането Diazepam трябва да се прилага с внимание върху пациенти с дихателни увреди.

Рязкото прекратяване на приема на Diazepam, особено при хронична употреба, може да доведе до поява на гърчове или симптоми на абстиненция.

Продължителното използване на Diazepam като антиепилептик не се препоръчва поради възможно развитие на лекарствен толеранс или засилване на честотата и тежестта на тонично-клоничните пристъпи.

Diazepam не трябва да се комбинира с алкохол и антидепресанти поради синергизъм на ефектите.

### ***LORAZEPAM, NITRAZEPAM***

Вж. Diazepam.

### ***ПРЕДОЗИРАНЕ И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ***

#### ***CLONAZEPAM***

*Симптоми:* Ступор, сънливост, умора, нарушено зрение, атаксия, спадане на кръвното налягане, при високите дози - дълбок сън, понякога до безсъзнание, в екстремни случаи с потискане на дишането.

*Терапия.* Пациенти с леки симптоми на интоксикация трябва да бъдат оставени да спят, при мониториране на циркулацията и дишането.

При поглъщане на големи количества е необходим стомашен лаваж.

Спадането на кръвното налягане може да бъде коригирано с обемно заместване и при възможност интравенозно приложение на норадреналин. В случаите на дихателна недостатъчност, която може да бъде причинена от мускулна релаксация, е необходима асистирана респираторна терапия. Морфиновите антагонисти са контраиндицирани. Важна е профилактиката на инфекциите при високорискови, нереактивни тежки интоксикации. В останалите случаи след известно време също се препоръчва специфично антибиотично лечение.

При ретенция на урината е необходима катетеризация. От полза могат да бъдат форсирана диуреза, хемодиализа и ако е необходимо, трансперитонеална диализа (при екскреторна бъбречна недостатъчност), ако не могат да бъдат изключени смесени интоксикации.

При всички случаи трябва да се мониторира дишане, пулс и кръвно налягане.

За компенсиране на централнопотискащите ефекти като специфичен антидот може да бъде приложен Flumazenil.



### ***DIAZEPAM, LORAZEPAM и NITRAZEPAM***

*Симптоми.* Сънливост, обърканост, нистагъм, атаксия, кома, нарушения на дишането.

*Терапия.* Мониторирание на дишането и при необходимост изкуствена белодробна вентилация, мониториране на алкално-киселинното, водно-солевото равновесие, корекция на хипотонията.

*Специфичен антидот.* Flumazenil - специфичен антагонист на бензодиазепиновите рецептори. Прилагането му се осъществява при мониторинг на дишането и е с повишен риск от поява на гърчове.

Хемодиализата не показва предимства при лечение на остро предозиране с Diazepam, Lorazepam или Nitrazepam, но помага при пациенти с нарушена бъбречна функция.

**Част 2. НОВИ АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ  
МЕДИКАМЕНТИ**

## *LAMOTRIGINE*

### **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА**

Вашият лекар Ви е изписал ламотрижин за лечение на епилепсия. Въз основа на личните ни наблюдения от дългогодишната ни работа с пациенти, които са приемали този медикамент, ние искаме да Ви информираме за неговото действие и странични ефекти. Тези обяснения не могат да заместят листовката с информация за пациента, която се предоставя от фирмата-производител, но биха помогнали да получите реална представа за лекарството, което приемате.

#### **Какво представлява лекарството Ламотрижин. Коя е правилната индивидуална доза?**

Търговси имена, регистрирани в България (ИАЛ): Lamictal tabl. 5, 25, 50, 100 и 200 mg; Epirigine tabl. 5, 25, 50 и 100 mg; Gerolamic tabl. 25, 50, 100 и 200 mg; Lamotren tabl. 25, 50 и 100 mg; Lamotrix tabl. 25, 50, 100 и 200 mg; Lamolep tabl. 25, 50 и 200 mg; Latrigil tabl. 25, 50 и 100 mg; Epiral tabl. 25 и 50 mg; Epimil tabl. 25, 50 и 100 mg.

Ламотрижинът е първият от голямата група на новите антиепилептични медикаменти, навлязъл широко в клиничната практика още през 1993 г. Налични са таблетки от 5, 25, 50, 100 и 200 мг. Прием на ламотрижин заедно с валпроати води до по-бавното му излъчване от организма и евентуално дозите трябва да се намалят. В комбинация с ензиминдуциращи АЕМ (Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital) дозата на ламотрижин трябва да се понижи поради намаляването на плазмената му концентрация.

#### **При кои заболявания се прилага Ламотрижин? Какъв е неговият механизъм на действие?**

Ламотрижин има подобно на фенитоина действие, като основно понижава електричния заряд на мембраните на нервните клетки. В началото ламотрижин се използваше като допълнителна терапия към другите антиконвулсанти за лечение на фокални епилепсии. Впоследствие започна да се използва и като монотерапия (лечение само с един медикамент) при фокални и вторично генерализирани тонично-клонични припадъци.

### **Нежелани действия на Ламотрижин (странични ефекти)**

Тъй като ламотрижин е един сравнително млад препарат, все още може да не са известни всичките му странични действия.

#### Централна нервна система (мозък) и психика

Умора, двойно виждане, главоболие, нестабилност при ходене, нарушения на съня. Често тези оплаквания изчезват след постепенното увеличаване на дозата му и намаляване на съпътстващите антиепилептични средства.

Наблюдавани са и странични психични и психиатрични странични явления: напр. повишена раздразнителност, напрегнатост, неспокойствие и обърканост. При пациенти с умствена изостаналост често се повишава агресивността.

Ако се появят някои от тези симптоми, веднага трябва да се обърнете към лекар.

#### Симптоми от страна на вътрешните органи

Понякога пациентите се оплакват от стомашен дискомфорт. Много рядко се стига до нарушение на функцията на черния дроб. При комбинирано приложение с други лекарства могат да се наблюдават отклонения в стойностите на кръвната картина.

#### Кожа и видими лигавици

Един от честите странични ефекти на ламотрижин са т. нар. екзантеми (кожни зачервявания). От такива нарушения могат да бъдат засегнати устната кухина, очите, гениталиите или аналният регион. Тъй като от екзантемите може да произтича едно застрашаващо живота състояние, т. нар. Стивън - Джонсън синдром, при наличието на подобни кожни промени веднага трябва да се потърси лекарска помощ и евентуално да се спре приемът на лекарство.

В единични случаи може да се наблюдава много леко изразен ко-сопад.

Още веднъж искаме да подчертаем, че ламотрижин е субстанция, при прием на която могат да се наблюдават и други, неописани досега странични ефекти. Всички промени в организма, които забележите след началото на лечението, трябва да бъдат внимателно обсъдени с лекуващия лекар.

Не бива да се забравя, че въпреки че има някои неразпознати странични ефекти, ламотрижинът се изписва много широко заради това, че има най-висока ефективност при определени епилептични пристъпи при значително по-малко очаквани странични ефекти. Затова обикновено тази група лекарства се назначават от лекари епилептолози, които имат личен опит при голям брой пациенти.

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРЯ

### **ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

#### Дозировка при допълнителна терапия:

*Възрастни и деца над 12-годишна възраст.* При пациенти, приемащи Valproate със или без друг антиепилептичен препарат, началната доза е 25 mg през ден в продължение на две седмици, последвана от 25 mg веднъж дневно за две седмици. След това дозата трябва да се повишава най-много с 25-50 mg на всеки 12 седмици до получаване на оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален отговор е 100-200 mg дневно, дадена на един или на два приема. При пациенти, които приемат ензиминдуциращи АЕМ, със или без друг антиепилептик (с изключение на Valproate), началната доза е 50 mg веднъж дневно в продължение на две седмици, последвана от 100 mg в два разделени приема за две седмици. След това дозата трябва да се повишава с най-много 100 mg на всеки 12 седмици до получаване на оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален отговор е 200-400 mg дневно, в два разделени приема. Рядко пациенти приемат до 700 mg Lamotrigine дневно за постигане на желанния отговор.

*Деца (от 2 до 12 години).* При пациенти, приемащи Valproate със или без друг АЕМ, началната доза е 0.2 mg/kg телесно тегло веднъж дневно в продължение на две седмици, последвана от 0.5 mg/kg веднъж дневно за две седмици. След това дозата трябва да се повишава с най-много 0.5 mg/kg тегло на всеки 12 седмици до получаване на оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален отговор е 15 mg/kg тегло дневно, дадена в един или два приема, най-много до 200 mg дневно. При пациенти, които приемат ензиминдуциращи антиепилептични лекарства, началната доза е 2 mg/kg тегло дневно на два

приема в продължение на две седмици, последвана от 5 mg/kg дневно на два приема за две седмици. След това дозата трябва да се повишава с най-много 2-3 mg/kg тегло на всеки 12 седмици до получаване на оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален отговор е 5-15 mg/kg тегло дневно, на два приема, най-много до 400 mg дневно. По-вероятно е децата да се нуждаят от поддържаща доза на горната граница на препоръчаните дози.

*Деца на възраст под 2 години:* Липсва достатъчно информация.

*Пациенти в напреднала възраст:* Липсва достатъчно информация.

*Дозиране при монотерапия:*

*Възрастни (над 12-годишна възраст):* Началната доза при монотерапия е 25 mg веднъж дневно в продължение на две седмици, последвана от 50 mg веднъж дневно за две седмици. След това дозата трябва да се повишава с най-много 50-100 mg на всеки 12 седмици до получаване на оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален отговор е 100 - 200 mg дневно, дадена в един прием или в два разделени приема. Някои пациенти се нуждаят от 500 mg Lamotrigine дневно за достигане на желания отговор.

*Деца (от 2 до 12 години възраст):* Началната доза при монотерапия е 0.5 mg/kg тегло веднъж дневно в продължение на две седмици, последвана от 1 mg/kg веднъж дневно за две седмици. След това дозата трябва да се повишава с най-много 12 mg/kg тегло на всеки 12 седмици до получаване на оптимален отговор. Обичайната поддържаща доза за постигане на оптимален отговор е 2-10 mg/kg тегло дневно, дадена в един прием или в два разделени приема. Да не се надвишава предписаната доза. Възможна е поява на обриви.

### **МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ**

Блокира волтажзависимите натриеви канали, като по този начин намалява освобождаването на възбудни невротрансмитери; блокира калциевите канали; увеличава GABA-ергичната инхибиция; намалява освобождаването на глутамат; подобрява поведенческите нарушения.

### **ПОКАЗАНИЯ**

Монотерапия и комбинирана терапия при деца над 2 години и възрастни при всички видове епилепсии, включително при синдром на West и Lennox-Gstaut.

Лечение с Lamotrigine се започва като допълваща терапия при деца и възрастни с генерализирана епилепсия (абсанси, миоклонични, атонични, тонични пристъпи и ГТКП) и парциална епилепсия (прости, комплексни парциални, вторично генерализирани тонично-клонични припадъци) и синдром на Lennox-Gastaut или преминаване към монотерапия при възрастни и деца.

За включване на медикамента са в сила следните критерии: терапевтична резистентност към 2 от класическите АЕМ, подходящи за типа пристъпи в адекватни дози, прилагани над 3 месеца самостоятелно и в комбинация при чести епилептични припадъци, терапевтично резистентни епилепсии и синдроми (С-м на West; С-м на Lennox-Gastaut); Миоклонично-астатична епилепсия (с-м на Doose); Тежка миоклонична епилепсия (с-м на Dravet) и прогресивна миоклонична епилепсия; С-м на Unverriht-Lundborg; С-м на Aicardi; Epilepsia partialis continua и енцефалит на Rasmussen; Неврофиброматоза, странични реакции от АЕМ (идиосинкратични, гастроинтестинални, кожни), органна недостатъчност.

Дозирането се съобразява с приема на други АЕМ (ензимни индуктори или валпроат), като началната доза се повишава през 14 дни.

### **ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ДРУГИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (ИЗВЪН ЕПИЛЕПСИЯТА)**

В психиатрията за лечение на биполярни афективни разстройства.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Противопоказан при болни с алергия към него.

### **БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ**

Използването му от бременни не се препоръчва. Lamotrigine се назначава само когато благотворният лечебен ефект (по преценка на лекуващия лекар) оправдава поемането на риск спрямо развитието на плода.

Няма налични данни за концентрацията на Lamotrigine или на не-

говите метаболити в майчиното мляко.

### **ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ РЕАКТИВНОСТТА (ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ)**

Липсват данни за негативен ефект върху способността за шофиране или работа с машини.

### **НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

Нарушено равновесие, гадене, световъртеж, главоболие, обриви, повръщане, нарушено зрение, нарушена координация, безсъние, депресия, променливо настроение, панически пристъпи, запек, диария, болки по различни части на тялото и крайниците, анемия, левкопения, тромбоцитопения, промяна в телесното тегло и др.

### **ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Няма данни, че Lamotrigine подсилва или потиска действието на чернодробните ензими. Lamotrigine индуцира собствения си метаболизъм. Този ефект не е силен, затова сериозни клинични последствия не се очакват. При някои пациенти е отчетено повишаване на концентрациите на други АЕМ, което не се потвърждава при контролирани проучвания. При опити *in vitro* се установява, че Lamotrigine не измества АЕМ от свързващите места на плазмените протеини. От изследване върху доброволци е констатирано, че Lamotrigine не променя плазмените концентрации на етинилестрадиола и левоноргестрела след прием на орални контрацептиви. В случаите, когато има отклонения от характерния за пациентката начин на кървене през менструалния цикъл, трябва да се информира лекуващият лекар. АЕМ, като Phenytoin, Carbamazepine, Phenobarbital и Primidone, които засилват действието на метаболизиращите чернодробни ензими, променят метаболизма и на Lamotrigine. Натриевият валпроат, който намалява активността на метаболизиращите чернодробни ензими, потиска и метаболизма на Lamotrigine.

### **СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА**

Има съобщения за нежелани кожни реакции, които обикновено се появяват до първите 1-2 месеца след започване на лечението с Lamotrigine.



ine. Рискът от поява на обрив зависи силно от:

- Високите начални дози на Lamotrigine и превишаването на препоръчаното увеличение на дозата му.

- Едновременното приемане на Valproate от пациентите, което удължава средния полуживот на Lamotrigine близо два пъти.

Повечето обриви са леки и самоограничаващи се, обаче рядко възникват тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Jones и токсична епидермална некролиза. Поради това всички пациенти, които развият обрив, трябва бързо да се подложат на оценка и да се обмисли прекратяването на Lamotrigine. При деца началната поява на обрива може да се сбърка с инфекция, лекарите трябва да имат предвид възможността от лекарствена реакция при деца, които развиват симптоми на обрив и фебрилитет по време на първите шест седмици от лечението. Както при другите АЕМ, внезапното преустановяване на лечението с Lamotrigine може да провокира rebound-гърчове. Дозата трябва да се намалява постепенно в продължение на 2 седмици, освен ако съображения за безопасност (например тежки кожни реакции) не налагат внезапно спиране на лечението. Lamotrigine е слаб инхибитор на дихидрофолат редуказата и поради това има възможност за намеса във фолатния метаболизъм по време на продължително лечение. При продължително прилагане при човека обаче Lamotrigine не е индуцирал значими промени в концентрацията на хемоглобина, средния корпускуларен обем или фолатните концентрации в серума или червените кръвни клетки до 1 година или фолатните концентрации в червените кръвни клетки до 5 години. При проучвания с единични дози при лица в краен стадий на бъбречна недостатъчност плазмените концентрации на Lamotrigine не са били значимо променени. Трябва да се очаква обаче кумулиране на глюкуроновия метаболит; поради това трябва да се внимава при лечение на пациенти с бъбречна недостатъчност. Lamotrigine се очиства предимно чрез метаболизиране в черния дроб.

Не са правени проучвания при пациенти със значително увреждане на чернодробната функция. До получаването на такива данни не може да се препоръча прилагането на лекарствата при това състояние.

### **ПРЕДОЗИРАНЕ И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ**

*Клинични прояви.* Няма достатъчно наблюдения върху пациенти с предозиране на Lamotrigine.

*Лечение.* При предозиране пациентът трябва да се лекува в болнично заведение. При необходимост се прави промивка на стомаха.

## **ТОПИРАМАТЕ** **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА**

Вашият лекар Ви е изписал топирамат за лечение на епилепсия. Въз основа на личните ни наблюдения от дългогодишната ни работа с пациенти, които са приемали този медикамент, ние искаме да Ви информираме за неговото действие и странични ефекти. Тези обяснения не могат да заместят листовката с информация за пациента, която се предоставя от фирмата-производител, но биха помогнали да получите реална представа за лекарството, което приемате.

### **Какво представлява лекарството Топирамат. Коя е правилната индивидуална доза?**

Търговски имена, регистрирани в България (ИАЛ): Topamax tabl. 25, 50 и 100 mg; caps. 15 и 25 mg; Topirax tabl. 25, 50 и 100 mg; Talproam tabl. 25, 50, 100 и 200 mg.

Топирамат се използва в клиничната практика от 1998 - 1999 г. и до този момент се е утвърдил като един от най-ефективните антиконвулсанти.

### **При кои заболявания се прилага Топирамат? Какъв е неговият механизъм на действие?**

Съпоставянето на топирамат с другите антиепилептични средства по отношение на неговото действие е много трудно. Той повлиява епилептичните пристъпи по множество механизми, повечето от които все още не са напълно изяснени.

В началото топирамат се прилагаше като допълнителна терапия при пациенти с фокални и генерализирани тонично-клонични пристъпи. В момента се препоръчва за лечение при почти всички видове епилепсии, както и за профилактика на мигренозно главоболие.

Първите проучвания препоръчваха употреба на по-високи дози - между 200 и 600 mg/24 h. Впоследствие стана ясно, че най-безопасните дози с висока ефективност са между 100 и 200 мг дневно при наличието

на ясно изразена индивидуална поносимост.

### **Нежелани действия на Топирамат (странични ефекти)**

Тъй като става въпрос за сравнително нов медикамент, трябва бъдат съобщавани на лекаря всички телесни или психични действия, които се регистрират при неговата употреба.

#### Централна нервна система (мозък) и психика

Особено при титрирането (постепенното покачване) на дозата на топирамат с по 25 мг седмично, могат да се наблюдават повишена умореност, световъртеж, несигурност на походката, главоболие, нарушения на сетивността (изтръпвания на крайниците), нистагъм (трепене на очните ябълки). Почти винаги тези оплаквания отзвучават след задържане на дозата при бавното ѝ покачване или при лекото ѝ намаление. Ако се наблюдават повишена нервност, нарушения на настроението, психотични епизоди с халюцинации, говорни нарушения (преди всичко в намирането на думите), трябва да се задържи или намали дозата.

Почти винаги пациентите с епилепсия съобщават за нарушения в концентрацията, които са склонни да свързват с приема на антиконвулсанти. При малък брой пациенти негативните ефекти върху вниманието, интелекта или паметта изглежда, че биха могли да бъдат свързани с медикамента, като трябва да се има предвид, че те са бързопреходни и изчезват след намаляването на дозата или спирането му.

#### Симптоми от страна на вътрешните органи

При около 1,5% от пациентите, лекувани продължително с топирамат, се описват камъни в бъбреците. Особено често подобни находки се регистрират при пациенти, които имат родственици с бъбречни заболявания.

Дозозависимо намаление на телото се наблюдава при 10-25% от пациентите, по-често при жени с наднормено тегло.

Досега не са намерени доказателства за странични ефекти от страна на сърдечно-съдовата система, черния дроб, кръвотворните органи и кожата и видимите лигавици. Не са регистрирани странични реакции.

Трябва да се отчете, че топирамат е сравнително ново лекарство и е възможно някои от страничните ефекти все още да не са разпознати и

описани. Затова за всички проблеми, които се свързват с употребата на лекарството, трябва да бъде информиран лекуващият лекар.

Не бива да се забравя, че въпреки че има някои неразпознати странични ефекти, топираматът се изписва много широко заради това, че има най-висока ефективност при определени епилептични пристъпи при значително по-малко очаквани странични ефекти. Затова обикновено тази група лекарства се назначават от лекари епилептолози, които имат личен опит при голям брой пациенти.

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРЯ

### *ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ*

За оптимален контрол върху пристъпите се препоръчва да се започне терапия с ниски дози, последвани от постепенно покачване до достигане на ефективна доза.

Топирамат е наличен като таблетки и капсули. Препоръчва се таблетките да не се разчупват. Капсулата е предвидена за тези пациенти, които не могат да гълтат таблетки, например деца и хора в напреднала възраст.

Топирамат капсули могат да бъдат преглъщани цели или да се приемат чрез внимателно отваряне на капсулата и изсипване на съдържанието в малко количество (чаена лъжичка) мека храна. Тази лекарствено-хранителна микстура би трябвало да се преглътне незабавно и не трябва да се дъвче. Не би трябвало да се разтваря предварително за следваща употреба.

Не е необходимо да се мониторира плазмените концентрации. В редки случаи прибавянето на Топирамат към Phenytoin може да изисква адаптиране на дозата на Phenytoin, за да се постигне оптимален клиничен резултат. Добавянето или спирането на Phenytoin и Carbamazepine в комбинираната терапия с Топирамат може да изисква адаптиране на дозата на последния. Приемането на Топирамат не се влияе от храната.

#### Допълваща терапия

*Възрастни:* Започва се с 25-50 mg вечер за една седмица. През следващите 1-2 седмици дозата се повишава с 25-50 (до 100) mg дневно на два приема. Покачването на дозата би трябвало да се ръководи от клиничната картина. При някои пациенти може да се постигне ефект

при дозиране един път дневно.

Минималната ефективна доза е 200 mg дневно. Стандартната дневна доза е от 200 до 400 mg в два приема. Индивидуално пациентите могат да получат дози, достигащи до 1600 mg дневно.

Тези дози се препоръчва да се прилагат при всички възрастни, включително и пациенти в напреднала възраст, при положение че няма съпътстващо бъбречно заболяване.

*Деца над две години:* Препоръчаната обща доза Topiramate е приблизително от 5 до 9 mg/kg дневно, разделена на два приема. Дозирането би трябвало да започне от 25 mg или по-малко (базирани в диапазона от 1 до 3 mg/kg дневно) всяка вечер за първата седмица. След това дозата би трябвало да се повишава с едноседмичен или двуседмични интервали с 1 до 3 mg/kg дневно увеличение (на два приема) до постигане на оптимален клиничен отговор. Определената доза би трябвало да доведе до клиничен резултат.

Проучената дневна доза до 30 mg/kg обикновено има добра толерантност.

#### Монотерапия

При прекратяване приема на съпътстващите антиепилептични лекарства с цел осъществяване на монотерапия с Topiramate би трябвало да се обърне внимание на ефекта от тяхното спиране върху контрола на болестта. Препоръчва се постепенно намаляване на дозите на съпътстващите антиепилептични лекарства с 1/3 на всеки две седмици, освен в случаите, когато грижата за пациентите не изисква внезапно прекъсване на придружаващите антиепилептични лекарства.

Когато ензиминдуциращите лекарства са спрени, нивото на Topiramate се покачва.

*Възрастни:* Лечението се започва с 25 mg всяка вечер за една седмица. Дозата би трябвало да се повишава в едноседмични или двуседмични интервали с увеличение от 25 или 50 mg дневно на два приема. Ако пациентът не понася предложената схема на увеличение на дозата, се препоръчва по-малко повишение на дозата или по-дълги интервали между увеличенията. Дозата и стойността на дозовото увеличение би трябвало да се определят от клиничната картина.

Началната прицелна доза за Topiramate като монотерапия при възрастни е 100 mg дневно, а максималната препоръчана дневна доза е 500 mg. Някои пациенти с рефрактерни форми на епилепсия могат да при-

емат topiramate като монотерапия в дози 1000 mg дневно. Тези препоръки за дозиране се прилагат на всички възрастни, включително и хора в напреднала възраст при липса на съпътстващо бъбречно заболяване.

*Деца:* Лечението на деца над 2 години се започва с 0,5 до 1 mg/kg всяка вечер за първата седмица. След това дозата се повишава в едноседмичен или двуседмичен интервал при увеличение с 0,5 до 1 mg/kg дневно на два приема. Ако детето не понася предложената схема на увеличение на дозата, се препоръчва по-малко повишение на дозата или по-дълги интервали между увеличението. Дозата и стойността на дозовото увеличение би трябвало да се определят от клиничната картина.

Препоръчва се начална прицелна доза от 3 до 6 mg/kg дневно. Деца с новодиагностицирани парциални пристъпи могат да приемат дози до 500 mg дневно.

#### ***МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ***

Блокиране на волтажзависимите натриеви канали; усилване на ГАВА ефекта върху ГАВА А рецепторите; упражнява ефекти върху волтажзависимите калциеви потоци; проявява антагонизъм по отношение на глутаматния ефект върху AMPA на глутаматния рецепторен комплекс; потиска някои изоензими на карбоанхидразата, но по-слабо от ацетазоламида.

#### ***ПОКАЗАНИЯ***

Монотерапия и комбинирана терапия на всички видове парциални пристъпи със и без вторична генерализация и при първично генерализирани тонично-клонични припадъци при възрастни и деца над 2 години; добавъчна терапия при възрастни и деца на пристъпи, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.

Лечение с Topiramate се започва като допълваща терапия при възрастни и деца над 2 г. с генерализирана епилепсия (миоклонични, атонични, тонични пристъпи и ГТКП), парциална епилепсия (прости, комплексни парциални, вторично генерализирани тонично-клонични припадъци), полиморфни пристъпи и синдром на Lennox-Gastaut или преминаване към монотерапия при възрастни и деца. За включване на медикамента са в сила критериите: терапевтична резистентност към 2 от класическите АЕМ, подходящи за типа пристъпи в адекватни дози, прилагани над 3 месеца самостоятелно и в комбинация при чести епи-

лептични припадъци, терапевтично резистентни епилепсии и синдроми (С-м на West; С-м на Lennox-Gastaut); Миоклонично-астатична епилепсия (с-м на Doose); Тежка миоклонична епилепсия (с-м на Dravet) и прогресивна миоклонична епилепсия; С-м на Unverriht-Lundborg; С-м на Aicardi; Epilepsia partialis continua и енцефалит на Rasmussen; Неврофиброматоза, странични реакции от АЕМ (идиосинкратични, гастроинтестинални, кожни), органна недостатъчност.

**ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ДРУГИ ЗАБОЛЯВАНИЯ  
(ИЗВЪН ЕПИЛЕПСИЯТА)**

При профилактика на мигрена, тремор, пременструален синдром.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Свръхчувствителност към някои от съставките на продукта.

**БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ**

Не са правени проучвания за ефекта му върху бременни жени. Независимо от това той трябва да се прилага при бременност само ако ползата за майката превишава потенциалния риск за плода. Topiramate се оказва тератогенен при мишки, плъхове и зайци. При плъхове Topiramate преминава през плацентата.

Topiramate се екскретира в кърмата на плъхове. Екскрецията му в човешката кърма не е оценявана с контролирани проучвания. Ограничените наблюдения върху пациентки предполага голяма екскреция на Topiramate в кърмата. Тъй като много лекарствени продукти се екскретират в кърмата, трябва да се вземе решение, дали кърменето ще продължи, или ще се прекрати лечението, като за това се взема предвид значението на лекарствения продукт за здравето на майката.

Съобщени случаи на хипоспадия при новородени момчета, изложени интраутеринно на Topiramate, с или без други антиконвулсанти. Причинната връзка обаче с Topiramate не е била установена.

**ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ РЕАКТИВНОСТТА  
(ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ)**

Действа върху ЦНС и може да стане причина за поява на сънливост, световъртеж и други подобни симптоми. Независимо от степента им на изразеност тези лекарствени реакции могат да се окажат потенциално

опасни при шофиране или работа с машини. Това налага определяне на индивидуалната реакция на всеки пациент.

### **НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

*Чести:* отслабване на телло, дезориентация, нарушено равновесие, световъртеж, паметови нарушения, нарушения в концентрацията и вниманието, нарушен говор, променливо настроение, сънливост, зрителни нарушения, двойно виждане, гадене, нервност, парестезии, психомоторно забавяне.

*По-редки:* болки в корема, безапетитие, треперене, депресия.

Има съобщения и за следните странични ефекти: повишено газообразуване в стомашно-чревния тракт, хълцане, повишено сълзоотделяне, акне, болки по ставите, косопад, кашлица, промени в кръвната картина и нивата на чернодробните ензими, промяна в серумните електролити, треска, бронхит, бронхоспазм, белодробна тромбоемболия, повишена чувствителност към слънчевите лъчи, кома, внезапна смърт, промени в либидото, нарушена еякулация, манийни реакции, промяна във функцията на щитовидната жлеза, невропатии, остеопороза, кариеси на зъбите, опити за самоубийство и др.

### **ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Влияние на Topiramate върху други антиепилептични медикаменти:

Добавянето на Topiramate в схемата на лечение с други антиепилептични средства (Phenytoin, Carbamazepine, Valproic acid, Phenobarbital, Primidone) не оказва влияние върху техните плазмени концентрации. Само при отделни пациенти прибавянето на Topiramate към Phenytoin може да предизвика покачване на плазмената концентрация на последния. Това най-вероятно се дължи на потискане на специфичната ензимна полиморфна изоформа (CYP2C8/9). Поради това появата на токсични симптоми при пациенти, лекувани с Phenytoin, трябва да бъде сигнал за проследяване на плазмените нива на Phenytoin.

- *Влияние на други антиепилептични средства върху Topiramate*

Phenytoin и Carbamazepine снижават плазмената концентрация на Topiramate. Добавянето или спирането на лечението с Phenytoin или Carbamazepine при провеждане на лечение с Topiramate може да наложи коригиране дозата на последния. Това следва да стане чрез постепенно



увеличение според клиничния ефект. Добавянето или спирането на лечение с Valproate не води до клинично значими промени в плазмената концентрация на Topiramate и поради това не се налагат промени в дозировката му. Резултатите от тези взаимодействия са обобщени по-долу на таблица 3.

Таблица 3. Взаимодействие на Topiramate с други АЕМ

АЕМ, приложен едновременно с Topiramate	Концентрация на АЕМ	Концентрация на Topiramate
Phenytoin	<>	<i>i</i>
Carbamazepine		<i>I</i>
Valproic acid		
Phenobarbital	<>	НП
Primidone	<>	НП

<> - без ефект върху плазмените концентрации (< 15% промяна)

*I* - плазмената концентрация се намалява

НП - не е проучван

• *Други лекарствени взаимодействия*

- *Дигоксин*: При проучване с еднократна дозировка площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) на серумния дигоксин намалява с 12% поради едновременното лечение с Topiramate. Клиничното значение на това наблюдение не е определено.

- *Антидепресанти*: Едновременното приложение на Topiramate с алкохол или други антидепресанти не е оценявано в клинични проучвания, но не се препоръчва.

- *Орални контрацептиви*: Проучването на състоянието на пациентките, приемащи орални контрацептиви (комбинация от norethindrone и ethinylestradiol) едновременно с Topiramate, показва, че оралният клирънс на norethindrone не се повлиява значимо, но плазменият клирънс на естрогенния компонент значимо се ускорява. Това може да стане причина за намаляване на ефекта от лечението с орални контрацептиви в ниска доза (например 20 µg). Пациентките, приемащи орални контрацептиви, би следвало да съобщават за всяка промяна в менструалния

цикъл.

- *Metformin*: Проучване, проведено върху здрави доброволци, за взаимодействието лекарство-лекарство е оценило равновесните нива на фармакокинетика на metformin и topiramate в плазмата, когато metformin е прилаган самостоятелно и когато metformin и Topiramate са давани съвместно. Резултатите от проучването показаха, че средните  $C_{max}$  и средните  $AUC^{0-12h}$  са се увеличили съответно с 18% и 25%, докато средното CL/F е намаляло с 20%, когато metformin се прилага съвместно с topiramate. Topiramate не повлиява  $T_{max}$  на metformin. Клиничното значение на ефекта на Topiramate върху фармакокинетиката на metformin не е ясно. Оралният плазмен клирънс на Topiramate е намален, когато е приложен с metformin. Степента на промяна в клирънса е неясна. Клиничното значение на ефекта на metformin върху фармакокинетиката на topiramate не е ясно. Когато Topiramate се добави или приложението му се прекъсне, при пациенти на лечение с metformin, голямо внимание трябва да се обърне на рутинното мониториране на адекватния контрол на техния диабет.

*Други*: Topiramate, прилаган едновременно с други лекарства, предразполагащи към нефролитиаза, може да повиши риска от формиране на бъбречни камъни и поради това при лечение с Topiramate подобни средства трябва да се избягват, тъй като физиологичната среда, която се създава, е с повишен риск за развитие на бъбречна калкулоза.

#### **СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА**

Лечението трябва да се прекратява постепенно, за да се сведе до минимум рискът от появата на по-чести припадъци. При клинични изпитвания с възрастни дозата е била намалявана със 100 mg седмично. При някои пациенти прекратяването на лечението е ставало и по-рязко, без това да доведе до появата на усложнения.

Основният път за елиминиране на непроменения Topiramate и неговите метаболити е чрез бъбреците. Бъбречното елиминиране зависи от бъбречната функция и не зависи от възрастта. Пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане може да се нуждаят от 10 до 15 дни за достигане на равновесни плазмени концентрации, докато при тези с нормална бъбречна функция са достатъчни 4-8 дни.

Както при всички пациенти, схемата на постепенно увеличаване на

дозата трябва да се определя от клиничната картина (например контрол на припадъците, избягване появата на странични реакции), като се има предвид, че при пациенти с бъбречно увреждане може да е необходимо по-продължително време за достигане на равновесни плазмени концентрации на всяка доза.

*Нефролитиаза.* Някои пациенти, особено тези с предиспозиция към нефролитиаза, могат да бъдат с повишен риск от образуване на бъбречни камъни и свързаните с това белези и симптоми, като бъбречна колика, бъбречна болка или болка в слабините. За намаляване на този риск се препоръчва адекватно приемане на течности. Рисковите фактори за нефролитиаза са анамнестични данни за предшестващо формиране на камъни, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Нито един от тези фактори не може да бъде сигурен прогностичен белег за формиране на бъбречни камъни при лечение с Toripamate. Освен това с повишен риск може да са и пациенти, лекуващи се с други лекарствени продукти, които биха могли да доведат до нефролитиаза.

*Намалена чернодробна функция.* При пациенти с увреден черен дроб Toripamate трябва да бъде прилаган с внимание, тъй като клирънсът на Toripamate може да бъде намален.

*Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома.* За пациенти, приемащи Toripamate, бе съобщен синдром, включващ остра миопия, свързана с вторична закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро развитие на намаляваща зрителна острота и/или очна болка. Данните от офталмологичните изследвания включват миопия, стесняване на предната камера, очна хиперемия (зачервяване) и повишено вътреочно налягане. Мидриаза може да е налична или не. Този синдром може да бъде свързан със супрацилиарно изтичане, водещо до предно изместване на лещата и ириса, с вторична закритоъгълна глаукома. Обикновено симптомите се появяват през първия месец от началната терапия с Toripamate. За разлика от първичната тесноъгълна глаукома, която е рядка при пациенти на възраст под 40 години, вторичната закритоъгълна глаукома, свързана с toripamate, е наблюдавана също и при деца, освен при възрастни. Лечението включва прекъсване приема на Toripamate колкото се може по-бързо по преценка на лекуващия лекар и подходящи мерки за намаляване на вътреочното налягане. Обикновено тези мерки водят до намаляване на вътреочното налягане. Ако се остави без лечение, повишеното вътреочно налягане от всякаква етиология може да

доведе до сериозни последствия, включително перманентна загуба на зрението.

*Хранителни добавки.* Диетичната хранителна добавка или повишеният хранителен прием биха могли да се обмислят, ако пациентите губят тегло, докато приемат този лекарствен продукт.

### **ПРЕДОЗИРАНЕ И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ**

*Белези и симптоми.* Съобщено е за поглъщане на количество между 6 и 40 g Topiramate от няколко пациенти. Белезите и симптомите включват: главоболие, тревожност, сънливост, летаргия, метаболитна ацидоза и хипокалиемия. Клиничните усложнения не са тежки. Всички пациенти са се възстановили.

Пациент, погълнал доза, изчислена между 96 и 110 g Topiramate, бил приет в болница в кома, продължила 20-24 часа и последвана от пълно възстановяване след 3-4 дни.

*Лечение.* Показани са общи възстановителни мерки и опит за евакуиране на погълнатото лекарство от гастроинтестиналния тракт чрез стомашен лаваж или активен въглен. Хемодиализата се оказва ефективно средство за премахване на Topiramate от тялото. Пациентите е необходимо да бъдат добре хидратирани.

## **OXCARBAZEPINE**

### **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА**

Вашият лекар Ви е изписал окскарбазепин за лечение на епилепсия. Въз основа на личните ни наблюдения от дългогодишната ни работа с пациенти, които са приемали този медикамент, ние искаме да Ви информираме за неговото действие и странични ефекти. Тези обяснения не могат да заместят листовката с информация за пациента, която се предоставя от фирмата-производител, но биха помогнали да получите реална представа за лекарството, което приемате.

**Какво представлява лекарството Окскарбазепин. Коя е правилната индивидуална доза?**

Търговски имена, регистрирани в България (ИАЛ): Trileptal tabl.

150, 300 и 600 mg; susp. 60 mg/ml - 250 ml

Би могло да се каже, че окскарбазепин е много близък роднина на утвърдения в клиничната практика карбамазепин, като липсва една от съставките на карбамазепин (епоксид), която е отговорна в повечето случаи за неговите странични ефекти.

Обичайната начална дневна доза при възрастни е 600 мг дневно. Ако е необходимо, дозата може да бъде постепенно повишавана, докато се постигнат оптимални резултати. Поддържащите дози са между 600 и 2400 мг дневно, разделени на два или три приема.

Началната доза при деца е 8 - 10 mg/kg телесно тегло дневно, разделена на два приема, а поддържащата 30 mg/kg телесно тегло дневно.

#### **При кои заболявания се прилага Окскарбазепин? Какъв е неговият механизъм на действие?**

Окскарбазепин се използва при пациенти с фокални пристъпи и генерализирани тонично-клонични припадъци като основна и допълваща терапия. Има мембраностабилизиращо действие върху мозъчните клетки в зоната на епилептогенното огнище.

#### **Нежелани действия на Окскарбазепин (странични ефекти)**

Както повечето лекарства, освен благоприятни ефекти окскарбазепин може да има и нежелани ефекти. Нежеланите ефекти са най-общо леки, появяват се обикновено в началото на лечението и отзвучават в хода на лечението.

#### Централна нервна система (мозък) и психика

Ефекти върху ЦНС могат да се появят в началната фаза на лечението, особено ако дозата се покачва бързо. Те включват умора, световъртеж и несигурност на походката. Често тези симптоми отзвучават в рамките на няколко дни или седмици. Двойно виждане и трептене на очните ябълки (нистагъм) са рядка находка.

#### Кожа и видими лигавици

Алергичните реакции, предизвикани от окскарбазепин, са значително по-редки, отколкото от карбамазепин, и включват кожни промени, сърбеж и повишена температура. Свръхчувствителност, кожни обриви, треска и болки в ставите са симптоми, които трябва да накарат пациен-

та моментално да потърси съвет от лекар, за да не се стигне до сериозни алергични реакции, свързани с образуване на мехури по кожата и/или лигавиците на устните, очите, кожата, устата, носа или гениталиите.

#### Симптоми от страна на вътрешните органи

Нерядко могат да се открият повишени стойности на чернодробните ензими, напр. на Gamma-GT до два-три пъти над нормата, което е обусловено от увеличената чернодробна активност за елиминиране на медикамента. В единични случаи се описват увреждания на черния дроб, които се придружават от жълто оцветяване на кожата, уморяемост, обща отпадналост и безапетитие.

Рядко се намират признаци за спадане на броя на кръвните тромбоцити или спадане на броя на белите кръвни клетки. При единични пациенти са описани понижаване на нивата на натрий в кръвта в значителни стойности, като симптоми за това могат да бъдат летаргия, обърканост, мускулни спазми или значително зачестяване на пристъпите. Поради тези причини се препоръчва редовно проследяване на стойностите на тромбоцитите, левкоцитите и натрия.

Трябва да се отчете, че окскарбазепин е сравнително ново лекарство и е възможно някои от страничните ефекти все още да не са разпознати и описани. Затова за всички проблеми, които се свързват с употребата на лекарството, трябва да бъде информиран лекуващият лекар.

Не бива да се забравя, че въпреки че има някои неразпознати странични ефекти, окскарбазепинът се изписва много широко заради това, че има най-висока ефективност при определени епилептични пристъпи при значително по-малко очаквани странични ефекти.

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРЯ

### **ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

*Дозировка.* Медикаментът е удобен за използване както при монотерапия, така и в комбинация с други АЕМ. При монотерапия и като допълнително средство лечението се започва с клинично ефективна доза, разделена на два приема. Дозата може да бъде увеличена в зависимост от клиничния отговор при пациента. Когато Охсагбазерине замества други АЕМ, дозата на заменяното лекарство в началото на терапията трябва да се намалява постепенно. При употреба като допълнително средство за лечение може да се наложи дозата на едновременно използваното лекарство да се намалява и/или дозата да се увеличава по-бавно поради нарастването на общия товар от антиепилептични лекарства върху пациента. Приемът на Охсагбазерине е независим от храненето.

*Приложение.* Препоръките за предписание са приложими за всички пациенти, с изключение на тези с нарушена бъбречна функция. За оптимизиране на лечението с Охсагбазерине не е необходимо проследяване на плазмените нива на медикамента.

*Възрастни пациенти и пациенти в старческа възраст:*

- *Монотерапия.* Лечението трябва да започне с доза от 600 мг/ден (8-10 мг/кг/ден), разделена на два приема. Добър терапевтичен ефект се наблюдава при дози между 600 мг/ден и 2400 мг/ден. При клинични индикации за постигане на желания клиничен ефект началната доза може да бъде увеличавана максимално с 600 мг/ден през приблизително едноседмичен интервал. При хоспитализирани пациенти увеличението на дозите до 2400 мг/ден се достига за 48 часа.

- *Допълваща терапия.* Лечението се започва с доза от 600 мг/ден (8-10 мг/кг/ден), разделена на два приема. Добър терапевтичен ефект се наблюдава при дози между 600 мг/ден и 2400 мг/ден. При клинични индикации за постигане на желания клиничен ефект началната доза може да бъде увеличавана максимално с 600 мг/ден през приблизително едноседмичен интервал.

*Деца:* При монотерапия и като допълнително средство лечението трябва да започне с 8-10 мг/кг/ден разделен на два приема. При допълнително лечение средната поддържаща доза от приблизително 30 мг/кг/ден дава добър терапевтичен ефект. При клинични индикации за пости-

гане на желаня клиничен ефект началната доза може да бъде увеличавана максимално от 10 мг/кг/ден до 46 мг/кг/ден, през приблизително едноседмичен интервал.

*Пациенти с чернодробни увреждания:* Не се налага регулиране на дозите при пациенти с леки и средни чернодробни нарушения. Действието на лекарството не е проучено при пациенти с тежки чернодробни заболявания.

*Пациенти с бъбречни увреждания:* При пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс под 30 мл/мин) лечението с Oxcarbazepine трябва да започне с половината от обичайната начална доза (300 мг/ден), която да се увеличава бавно до достигане на желаня клиничен отговор.

#### **МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ**

Блокиране на волтажзависимите натриеви канали; стабилизиране на свръхвъзбудените невронални мембрани; инхибиране на репетитивните невронални стимули; ограничаване на разпространението на невроналните импулси.

#### **ПОКАЗАНИЯ**

Монотерапия и комбинирана терапия на всички видове парциални пристъпи със и без вторична генерализация и при първично генерализирани тонично-клонични припадъци при възрастни и деца.

Лечение с Oxcarbazepine се започва при пациенти с парциални и вторично генерализирани тонично-клонични припадъци като втори ред монотерапия или като допълваща терапия за възрастни пациенти и деца над 2 г. Подходящ при пациенти с алергия към карбамазепин и неефективност на карбамазепин.

#### **ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ДРУГИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (ИЗВЪН ЕПИЛЕПСИЯТА)**

При невропатна болка, биполярна болест, абстиненция, тремор.

#### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от ексципиентите.



### **БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ**

Не съществуват добре регулирани клинични проучвания за определяне безопасността при употребата на лекарството по време на бременност. Въпреки това в клиничната практика досега окскарбазепин се е утвърдил като един от най-безопасните и ефективни антиконвулсанти, които могат да се прилагат с нисък риск по време на бременност.

При изпитанията върху животни са установени неблагоприятни ефекти като увеличаване на случаите на ембрионална смърт и известно забавяне на пренаталното и/или постнаталното развитие, но само при високи, токсични за плода дози. При плъхове се наблюдава увеличение на ембрионалните малформации при едно от осем ембрионални токсикологични изследвания (проведени с Окскарбазепин и фармакологично активния метаболит МНД), с дози, показали изключителна токсичност за плода. Окскарбазепин и неговият активен метаболит (МНД) преминават през плацентата.

Окскарбазепин и неговият активен метаболит (МНД) преминават в майчиното мляко. Установено е съотношение на концентрациите мляко / кръвна плазма - 0,5. Не се препоръчва приемане на Окскарбазепин по време на кърмене.

### **ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ РЕАКТИВНОСТТА (ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ)**

Тъй като приемът може да предизвика замайване и сънливост, пациентите не трябва да шофират и да работят с машини, докато не придобият навик при употребата на лекарството сами да преценят дали то влияе неблагоприятно върху способността им за шофиране и работа с машини.

### **ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

*In vitro* и *in vivo* проучванията показват нисък потенциал за лекарствени взаимодействия. Направена е оценка на Окскарбазепин в чернодробните микросоми, за определяне на неговата способност да инхибира основните цитохром Р450-зависими ензими, отговорни за метаболизма на други лекарства. Резултатите показват, че Окскарбазепин и неговият фармакологично активен метаболит (монохидроксилно производно, МНД) имат малка или нямат способност да действат като инхибитори на повечето изследвани човешки цитохром Р450-зависими ензими (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 и CYP4A11), с изключение на CYP2C19. Следователно биха могли да възникнат вза-

имодействия, когато големи дози Oxcarbazepine се предписват заедно с лекарства, в чийто метаболизъм участва CYP2C19 (напр. Phenobarbital, Phenytoin).

*In vitro* концентрацията на UDP-глюкуронил трансфераза се увеличава, което показва индукцията на този ензим. Наблюдава се увеличение с 22% от МНД и с 47% от oxcarbazepine. Тъй като МНД е слаб индуктор на UDP-глюкуронил трансферазата, малка е вероятността за повлияване на лекарства, които се отстраняват основно чрез свързване с UDP-глюкуронил трансферази (напр. Valproate, Lamotrigine). Също така Oxcarbazepine и МНД индуцират една подгрупа от семейството на цитохром Р-450-3А (CYP3A4 и CYP3A5), отговорни за метаболизма на дихидропиридин калциевите антагонисти и оралните контрацептивни средства. Това води до снижена концентрация на тези лекарствени продукти в кръвната плазма. Тъй като процентът на свързване на МНД с плазмените протеини е нисък (40%), няма вероятност за клинично значими взаимодействия с други лекарства посредством конкуренция за свързващите места с протеини.

Възможностите за взаимодействие между Oxcarbazepine и други АЕМ са оценени при клинични изпитвания на препарата. Ефектът от тези взаимодействия в областта под концентрационните криви (AUCs) и  $C_{min}$  е обобщен в следващата таблица 4.

Таблица 4. Обобщение на взаимодействието на АЕМ с Oxcarbazepine (ОХС)

АЕМ	Влияние на ОХС върху АЕМ	Влияние на АЕМ върху МНД
Комбинирано приложение	Концентрация	Концентрация
Carbamazepine	0-22% намаление (30% увеличение на CBZ epoxide)	40%) намаление
Clobazam	Не е проучено	не влияе
Felbamate	Не е проучено	не влияе
Phenobarbital	14-15% увеличение	30-31%) намаление
Phenytoin	0-40% увеличение	29-35% намаление
Valproate	не влияе	0-18%) намаление

### **СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА**

*In vivo* при прием на Oxcarbazepine в дози, надвишаващи 1200 мг/ден, концентрацията на phenytoin в кръвната плазма се увеличава до 40%. Следователно при използване на Oxcarbazepine в дози по-големи от 1200 мг/ден при допълнително лечение може да възникне необходимост от намаляване дозата на Phenytoin. Обаче увеличението на концентрацията на Phenobarbital при приемане заедно с е малко (15%).

Силни индуктори на цитохром Р-450 ензими (напр. Carbamazepine, Phenytoin и Phenobarbital) показват понижаване на концентрацията на МНД (29-40%) в кръвната плазма.

При употреба на Oxcarbazepine не се наблюдава автоиндукция.

*Хормонални контрацептивни средства.* Oxcarbazepine е показал влияние върху двата компонента на оралните контрацептивни средства - ethinylestradiol и levonorgestrel. Средните им стойности се намаляват с 48-52%. Проучвания с други орални или имплантирани контрацептиви не са провеждани. Следователно едновременният прием на Oxcarbazepine с хормонални контрацептивни средства може да намали ефекта на действието им.

*Калциеви антагонисти.* Verapamil предизвиква намаление с 20% на концентрациите на МНД в кръвната плазма. Счита се, че този факт няма клинично значение.

*Други лекарствени взаимодействия.* Cimetidine, erythromycin и dextropropoxyphene не оказват влияние върху фармакокинетиката на МНД, докато viloxazine предизвиква малки промени в концентрациите на МНД в кръвната плазма (с около 10% по-високи след повторно комбинирано назначение). Резултатите от опитите с варфарин не са показали взаимодействие както при еднократни, така и при повторни дози Oxcarbazepine.

### **ПРЕДОЗИРАНЕ И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ**

Има сведения за изолирани случаи на предозирание. Максималната взета доза е била приблизително 24 000 мг. Всички пациенти са се възстановили от симптоматичното лечение.

*Симптомите:* сънливост, замаяност, гадене, повръщане, хиперкинезия, хипонатриемия, атаксия и нистагъм.

*Лечение:* симптоматично и поддържащо. Няма специфичен антидот. Възможно е отстраняване на лекарството чрез промиване на стомаха и/или чрез приемане на активен въглен.

## **TIAGABINE**

### **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА**

Вашият лекар Ви е изписал тиагабин за лечение на епилепсия. Въз основа на личните ни наблюдения от дългогодишната ни работа с пациенти, които са приемали този медикамент, ние искаме да Ви информираме за неговото действие и странични ефекти. Тези обяснения не могат да заместят листовката с информация за пациента, която се предоставя от фирмата-производител, но биха помогнали да получите реална представа за лекарството, което приемате.

#### **Какво представлява лекарството Тиагабин. Коя е правилната индивидуална доза?**

Търговски имена, регистрирани в България (ИАЛ): Gabitril tabl. 2,5, 5, 10 и 15 mg. Това е сравнително нов медикамент, прилагаш се в клиничната практика от 1997 г., и неговите ефекти и странични действия все още не са напълно изяснени. Сравняването на тиагабин с другите антиконвулсанти е трудно. Лекарството трябва да се използва само от възрастни и деца над 12 год.

Приема се през устата по време на хранене три пъти дневно. Началната доза е 7,5 - 15 мг/дневно, последвано от седмично повишаване на дозата с 5 - 15 мг. Обикновената поддържаща доза при пациенти е 15 - 50 (средно 30) мг/дневно.

#### **При кои заболявания се прилага Тиагабин? Какъв е неговият механизъм на действие?**

Медикаментът въздейства върху обмяната на гамааминомаслената киселина (ГАМК - бълг., или GABA - англ.). Тиагабин е показан за лечение на някои форми на епилепсия в комбинация с други антиепилептични медикаменти, когато те не са достатъчно ефективни. Тиагабин е много добър избор при пациенти с епилепсия с нарушения на съня.

## **Нежелани действия на Тиагабин (странични ефекти)**

### Централна нервна система (мозък) и психика

Особено в началото на приема на медикамента се наблюдават повишена уморемост, сънливост, световъртеж и несигурност на походката, които изчезват след първите седмици на лечение. По-рядко може да се наблюдава нистагъм, повишена нервност, депресия или резки промени на настроението, обърканост и главоболие, които също са преходни.

### Симптоми от страна на други органи и системи

До този момент не са описани странични действия, свързани с кожата, кръвотворната и сърдечно-съдовата система и черния дроб. Не са наблюдавани и алергични реакции.

Трябва да се отчете, че тиагабин е сравнително ново лекарство и е възможно някои от страничните ефекти все още да не са разпознати и описани. Затова за всички проблеми, които се свързват с употребата на лекарството, трябва да бъде информиран лекуващият лекар.

## **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРЯ**

### ***ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ***

*Възрастни и деца над 12 години:* Tiagabine се прилага перорално и трябва да се приема по време на хранене три пъти дневно. Началната доза е 7,5-15 мг дневно, последвано от седмично повишаване на дозата с 5-15 мг. Обикновената поддържаща доза при пациенти, които приемат ензиминдуциращи лекарства, е 30-50 мг/дневно. Дози до 70 мг дневно се понасят добре.

На пациенти, които не приемат ензиминдуциращи лекарства, поддържащата доза трябва първоначално да бъде до 15-30 мг дневно.

*Приложение при пациенти с бъбречна недостатъчност:* Бъбречната недостатъчност не повлиява фармакокинетиката на тиагабина, следователно дозировката не е необходимо да бъде променена.

*Приложение при пациенти в напреднала възраст:* Фармакокинетичните свойства на тиагабина не са значително променени при лица в напреднала възраст. Поради недостатъчност на данните обаче използва-

нето му при пациенти в напреднала възраст е ограничена. Препоръчва се внимателно да се използва Tiagabine в тази възрастова група.

*Приложение при пациенти с увредена чернодробна функция:* Тъй като фармакокинетиката на Tiagabine при пациенти с лека до умерено увредена чернодробна функция е променена, дозировката трябва да бъде адаптирана чрез намаляване на индивидуалните дози и/или удължаване на интервалите между отделните приеми.

#### **МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ**

Инхибира обратното захващане на GABA в астроцитите и невроните на ЦНС.

#### **ПОКАЗАНИЯ**

Допълнителна терапия за фармакорезистентни парциални епилептични пристъпи със или без вторична генерализация при пациенти над 12-годишна възраст.

Лечение с Tiagabine се започва като допълваща терапия при възрастни и деца над 12 г. с парциална епилепсия - прости, комплексни парциални и вторично генерализирани припадъци. За включване на медикамента са в сила критериите: терапевтична резистентност към 2 от класическите АЕМ, подходящи за типа пристъпи в адекватни дози, прилагани над 3 месеца самостоятелно и в комбинация при чести епилептични припадъци, терапевтично резистентни епилепсии и синдроми (С-м на West; С-м на Lennox-Gastaut; С-м на Aicardi; Epilepsia partialis continua и енцефалит на Rasmussen; Неврофиброматоза), странични реакции от АЕМ (идиосинкратични, гастроинтестинални, кожни), органична недостатъчност.

#### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Габитрил не трябва да се използва в случай на:

- анамнестични данни за свръхчувствителност към тиагабина или някоя от помощните съставки;
- тежко увредена чернодробна функция.

Поради отсъствие на данни тиагабин не се прилага при генерализирана епилепсия, особено при идиопатични форми с абсанси и синдром на Lennox-Gastaut.

### ***БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ***

Опитите с животни не показват тератогенен ефект на Tiagabine при прием в терапевтични дози.

Клиничният опит с използването на Tiagabine при бременни жени е ограничен, но като предпазна мярка не се препоръчва използването на Габитрил по време на бременност и кърмене.

Няма информация за използване на Tiagabine по време на кърмене.

### ***ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ РЕАКТИВНОСТТА (ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ)***

Възможно е да причини виене на свят, сънливост или други неврологични симптоми, особено в началото на лечението. Пациентите, шофиращи или работещи с машини, трябва да го използват внимателно.

### ***НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ***

Нежеланите реакции обикновено са леки до умерени. Повечето от тях се проявяват по време на увеличаване на дозата и често са преходни. Обикновено наблюдаваните нежелани реакции, свързани с използването на тиагабин в клиничните проучвания и които се наблюдават по-рядко при пациенти, лекувани с плацебо, са: световъртеж, умора и сънливост.

Най-често срещаният страничен ефект е коремна болка.

По-редки съобщавани нежелани реакции: нервност, тремор, затруднения в концентрацията, диария, потиснато настроение, емоционална лабилност и екхимози.

Рядко са съобщавани случаи на неконвулсивен епилептичен статус, замъглено съзнание, параноидни реакции (халюцинации, възбуда). Описани са редки случаи на дефекти в зрителното поле, болки в мускулите, гръдни болки, главоболие, запек, конюнктивит, треска, пикочни инфекции, фарингити, повишено потене и др.

### ***ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ***

Противоепилептичните медикаменти, които индуцират чернодробни ензими (като Phenytoin, Carbamazepine, Phenobarbital и Primidone), повишават метаболизма на Tiagabine. Tiagabine няма никакъв клинично значим ефект върху плазмените концентрации на Phenytoin, Carbamazepine

pine, Phenobarbital, Valproate, варфарин, дигоксин, теофилин и хормоните от контрацептивните таблетки.

Циметидинът няма клинично значим ефект върху плазмените нива на Tiagabine.

#### ***СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА***

Като се има предвид ГАВА-ергичният начин на действие на Tiagabine и данните от проучвания при животни, не може да се изключи рискът от влошаване на абсансите при пациенти с генерализирана епилепсия, лекувани с Tiagabine.

Както при всички протиепилептични лекарства, внезапното прекъсване на лечението може да причини възстановяване на припадъците. По тази причина се препоръчва дозата да се намалява постепенно за 2-3 седмици.

При пациенти с анамнестични данни за сериозни проблеми в поведението, включващи генерализирано безпокойство и депресия, има риск от възобновяване на тези симптоми по време на лечението с тиагабин, което може да се наблюдава при други АЕМ. Лечението трябва да започне с ниска начална доза при внимателно клинично наблюдение.

Докладвани са спонтанни екхимози. Следователно, ако се наблюдават екхимози, е необходимо изследване на пълната кръвна картина (вкл. броене на тромбоцитите).

При лечение с Tiagabine са описани редки случаи на дефекти в зрителното поле. При възникване на зрителни симптоми пациентът се насочва към офталмолог за допълнителна оценка, включително периметрия.

#### ***ПРЕДОЗИРАНЕ И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ***

Съобщени са само няколко случая на предозирание с Tiagabine. Симптомите на предозирание са сънливост, замаяване, тремор, атаксия или нарушение в координацията и в по-тежки случаи - мълчалив и затворен в себе си пациент, както и риск от конвулсии. При един пациент свръхдоза от 300 мг Tiagabine в комбинация с Phenytoin е довела до кома. Във всички случаи на предозирание пациентите се възстановяват до 24 часа без никакви последици. В случай на предозирание се препоръчва стандартно симптоматично лечение.



## *GABAPENTIN*

### **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА**

Вашият лекар Ви е изписал габапентин за лечение на епилепсия. Въз основа на личните ни наблюдения от дългогодишната ни работа с пациенти, които са приемали този медикамент, ние искаме да Ви информираме за неговото действие и странични ефекти. Тези обяснения не могат да заместят листовката с информация за пациента, която се предоставя от фирмата-производител, но биха помогнали да получите реална представа за лекарството, което приемате.

#### **Какво представлява лекарството Габапентин. Коя е правилната индивидуална доза?**

Търговски имена, регистрирани в България (ИАЛ): Neurontin caps. 100, 300, 400, 600 и 800 mg; Gordius caps. 100, 300 и 400 mg; Gabapentin - Teva caps. 100, 300 и 400 mg; Gabastad caps. 100, 300 и 400 mg; Gabagamma caps. 100, 300 и 400 mg; Gabaneural caps. 100, 300 и 400 mg.

Използва се от 1995 г. в клиничната практика. Препоръчаната доза при повечето проучвания е 600 - 1800 мг/дневно, като впоследствие е станало ясно, че могат да се прилагат и значително по-високи дози в зависимост от клиничния отговор.

#### **При кои заболявания се прилага Габапентин? Какъв е неговият механизъм на действие?**

Първоначално габапентин е разработван като медикамент срещу еластични хемипарези, впоследствие е открито антиконвулсивното му действие, а в ежедневната практика се е утвърдило неговото приложение за лечение на болка при невропатии. Точният механизъм на действие на габапентин и досега не е точно изяснен. Прилага се при пациенти с фокални (парциални) епилептични пристъпи с или без вторична генерализация, както и при болни, при които има добре уточнени противопоказания за приложение на други антиконвулсанти.

## **Нежелани действия на Габапентин (странични ефекти)**

### Централна нервна система (мозък) и психика

При включването на медикамента рядко може да се наблюдават уморяемост, световъртеж и нестабилност на походката, а още по-рядко говорни нарушения, тремор и двойно виждане. Най-често тези симптоми изчезват при корекция на дозата.

### Симптоми от страна на вътрешните органи

В началото на лечението може да има гадене, повръщане и стомашен дискомфорт. При по-продължителна употреба се наблюдава известно увеличаване на телесното тегло.

До този момент при монотерапия не са съобщени странични ефекти, свързани с кръвотворната и сърдечно-съдовата система и черния дроб. Когато се прилага съвместно с карбамазепин, може да се отчете намаляване на броя на левкоцитите.

Не бива да се забравя, че габапентин е сравнително ново лекарство и е възможно някои от страничните ефекти все още да не са разпознати и описани. Затова за всички проблеми, които се свързват с употребата на лекарството, трябва да бъде информиран лекуващият лекар.

## **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРЯ**

### *ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ*

Въпреки че няма доказателства за възникване на rebound-феномен при терапия с Gabapentin, рязкото прекъсване на антиконвулсантите при пациенти с епилепсия може да отключи статус епилептикус. Когато по преценка на клинициста се налага редуциране на дозата, прекъсване на лечението или замяна с алтернативен антиконвулсант, това трябва да се направи постепенно за период от минимум една седмица.

Gabapentin по принцип не е ефективен при абсанси.

Личният лекар трябва да бъде информиран за всяко лекарство, предписано или не от лекар, алкохол или хапчета, които пациентът употребява в момента или смята да употребява по време на лечението с Gabapentin.

Интервалът между дозите не трябва да надвишава 12 часа, за да не се предизвикат припадъци.

Gabapentin се прилага перорално независимо от храненето.

*Възрастни и деца над 12 години.* В клинични проучвания терапевтично ефективният дозов интервал е от 900 до 3600 мг дневно. Терапията може да бъде започната с прием на 300 mg три пъти дневно в ден 1 или с титриране на дозата, както е описано в Таблица 5. Дневната доза, разделена на три равни дози, може да бъде увеличена до максимална доза от 3600 мг/ден. Дози до 4800 мг дневно се понасят добре по време на дългосрочни отворени клинични проучвания. Максималното време между дозите при трикратен дозов режим (ТГД) не трябва да надвишава 12 часа, за да се предотврати появата на припадъци.

Таблица 5. Схема на дозиране на Gabapentin

Схема за начално титриране			
Доза	Ден 1	Ден 2	Ден 3
900	300 mg ЕПД <sup>а</sup>	300 mg ДПД <sup>б</sup>	300 mg ТПД <sup>в</sup>

ЕПД<sup>а</sup> - един път дневно, ДПД<sup>б</sup> - два пъти дневно, ТПД<sup>в</sup> - три пъти дневно

*Деца на възраст от 3 до 12 години.* Ефективната доза на Gabapentin е 25-35 mg/kg/дн, разделена на три равни дози (три пъти на ден), както е показано в Таблица 6. Първоначално титриране до терапевтично ефективна доза може да бъде проведено в рамките на три дни, като се дава 10 mg/kg/дн. в ден 1, 20 mg/kg/дн. в ден 2 и 30 mg/kg/дн. в ден 3, както е описано в Таблица 7. След това дневната доза, разделена на три равни дози, може да се увеличава до максимална доза от 35 mg/kg/дн. При дългосрочни клинични проучвания е установено, че дози до 40-50 mg/kg/дн се понасят добре.

Таблица 6. Дозиране на Gabapentin при деца на възраст от 3 до 12 години

Телесно тегло (Kg)	Дневна доза (mg/ден)
17 - 25	600
26 - 36	900
37 - 50	1200
51 - 72	1800

Таблица 7. Таблица за дозиране на Gabapentin при деца - начално титриране

Телесно тегло	Доза	Ден 1	Ден 2	Ден 3
17 - 25	600 mg	200 mg ЕПД <sup>a</sup>	200 mg ДПД <sup>б</sup>	200 mg ТПД <sup>в</sup>
> 26	900 mg	300 mg ЕПД <sup>a</sup>	300 mg ДПД <sup>б</sup>	300 mg ТГОР

Не е необходимо мониториране на плазмените концентрации на Gabapentin, за да се оптимизира дозата му. Впоследствие Gabapentin може да се прилага в комбинация с други антиепилептични лекарства, като не съществува опасност за промяна на плазмените концентрации както на gabapentin, така и на другите антиепилептични лекарства.

Ако се налага прекъсване на лечението с Gabapentin и/или прибавяне към терапията на алтернативен антиконвулсант, то това трябва да стане постепенно в рамките на период от минимум една седмица.

*Пациенти с бъбречна недостатъчност и невропатична болка ши епилепсия.* Корекция на дозата се препоръчва при пациенти с компрометирана бъбречна функция и/или при пациенти на хемодиализа, както е показано в таблица 8.

Таблица 8. Дозиране на Gabapentin при възрастни в зависимост от бъбречната им функция

Клирънс на креатинина (ml/min)	Обща дневна доза <sup>3</sup> (mg/ден)
> 80	900 - 3600
50 - 79	600 - 1800
30 - 49	300 - 900
15 - 29	150 <sup>6</sup> - 600
< 15	150 <sup>6</sup> - 300

<sup>a</sup> Общата дневна доза трябва да се прилага в трикратен дозов режим. Дозите, прилагани за лечение на пациенти със запазена бъбречна функция (клирънс на креатинина > 80 ml/min), варират от 900 до 3600 мг/дн. Редуцираните дози се използват при пациенти с бъбречна недостатъчност (клирънс на креатинина < 79 ml/min).

<sup>6</sup> Да се приемат като 300 mg през ден.

*Корекция на дозата при пациенти, подложени на хемодиализа.* При пациенти на хемодиализа, които не са получавали Gabapentin, се препоръчва натоварваща доза от 300 до 400 mg, освен това след всеки 4 часа хемодиализа се приемат от 200 до 300 mg Gabapentin.

#### **МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ**

Повишаване на прага на възникване на репетитивните разряди и намалява възможността за вторична генерализация; ограничаване на интензитета на разрядната активност и разпространението на разрядите; покачване на синтеза и намаляване на освобождаването на ГАВА; ограничаване на високочестотните потенциали; намаляване на калциевия ток; увеличение на свободния плазмен серотонин, намаление на невротоксичността на глутамата; анксиолитично, антиноцицептивно, антихипералгезично действие.

### **ПОКАЗАНИЯ**

Монотерапия и комбинирана терапия за парциални пристъпи със и без вторична генерализация при пациенти над 12 години; добавъчна терапия при деца над 3 години.

Лечение с Gabapentin се започва като допълваща терапия при възрастни и деца над 3 г. възраст с парциални припадъци (прости и комплексни парциални) с или без вторична генерализация, за преминаване към монотерапия - над 12 г. възраст. За включване на медикамента са в сила критериите: терапевтична резистентност към 2 от класическите АЕМ, подходящи за типа пристъпи в адекватни дози, прилагани над 3 месеца самостоятелно и в комбинация при чести епилептични припадъци, терапевтично резистентни епилепсии и синдроми (С-м на Lennox-Gastaut; С-м на Aicardi; Epilepsia partialis continua и енцефалит на Rasmussen; Неврофиброматоза), странични реакции от АЕМ (идиосинкратични, гастроинтестинални, кожни), органна недостатъчност.

### **ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ДРУГИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (ИЗВЪН ЕПИЛЕПСИЯТА)**

Невропатична болка при възрастни с диабетна полиневропатия и постхерпетична невропатия. Началната доза е 900 mg дневно, разделена на три равни дози и увеличавана при необходимост въз основа на терапевтичния отговор до максимална доза от 3600 mg дневно. Терапията трябва да се започне с титриране на дозата.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Противопоказан е при известна свръхчувствителност към Gabapentin или някоя от помощните съставки.

### **БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ**

*Употреба по време на бременност.* Все още не са проведени адекватни и добре контролирани проучвания за приложението на лекарствения продукт при бременни жени. Тъй като изследванията с животни невинаги са показателни за терапевтичния отговор при човека, това лекарство може да бъде прилагано по време на бременност само в случаите, при които потенциалната полза за майката е по-висока от потенциалния риск за плода.

*Употреба при кърмачки.* Gabapentin се екскретира в кърмата. По-

ради това, че ефектът върху кърмачето е неизвестен, трябва внимателно да се прецени прилагането на лекарството при кърмачки. Gabapentin трябва да се използва при кърмачки само ако ползата категорично надвишава риска от лечението.

### **ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ РЕАКТИВНОСТТА (ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ)**

Gabapentin може да наруши способността за шофиране или за работа с потенциално опасни машини. Така че докато не се разбере дали това лекарство намалява тези способности, не трябва да се шофира и да се работи с потенциално опасни машини.

### **НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

*Най-често срещаните странични ефекти са:*

*Организъм като цяло:* астения, неразположение, оток на лицето.

*Сърдечно-съдова система:* хипертония.

*Храносмилателна система:* флатуленция, анорексия, гингивит.

*Кръвна и лимфна система:* пурпура, най-често описвана като натъртване след механична травма.

*Мускулно-скелетна система:* артралгия.

*Нервна система:* виене на свят, хиперкинезия, усилен/отслабени или липсващи рефлексии, парестезии, тревожност, враждебност.

*Дихателна система:* пневмония.

*Урогенитална система:* инфекции на уринарния тракт.

*Специфични анализатори:* абнормно зрение, най-често описвано като зрително увреждане.

*Описани са също:* сънливост, нарушена координация, нистагъм, нарушена памет, депресия, виене на свят, мравучкания по крайниците и тялото, суха кожа, жажда, кървави изпражнения, задържане/незадържане на урина и изпражнения, болки и скованост по ставите, главоболие, промяна в либидото, нарушена еякулация, тежък климакс, очедвигателни и зрителни нарушения, промяна в кръвните и чернодробните показатели, чести херпесни инфекции, субдурални хематоми, халюцинации, психози, апатия, астения, парези и парализи и др.

### **ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Не са установени взаимодействия между Gabapentin и Phenobarbi-

tal, Phenytoin, Valproic acid или Carbamazepine. Фармакокинетиката на Gabapentin при достигане на равновесни концентрации при здрави хора е подобна на тази при пациенти с епилепсия, получаващи едновременно и някой от посочените по-горе антиконвулсанти.

Едновременният прием на Gabapentin с перорални контрацептиви, съдържащи norethindrone и/или ethinyl estradiol, не повлиява фармакокинетиката в стадий на равновесни концентрации на нито една от съставките.

Едновременният прием на Gabapentin с антиациди, съдържащи магнезий или алуминий, намалява бионаличността на gabapentin с около 20%. Ето защо се препоръчва Gabapentin да се приема най-малко 2 часа след приема на антиацид.

Probenecide не променя бъбречната екскреция на Gabapentin.

При едновременния прием на Gabapentin и cimetidine е наблюдавано слабо намаление на бъбречната екскреция на Gabapentin, което обаче няма клинично значение.

#### *Лабораторни резултати*

Фалшиво положителни резултати при използване на тест-лентички Ames N-Multitrix SG са докладвани при добавянето на Gabapentin към терапията с други АЕМ. Ето защо, за да се определи наличието на белтък в урината, е препоръчително да се използва по-специфичният преципитационен тест със сулфосалицилова киселина.

### **СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА**

Въпреки че няма доказателства за възникване на rebound-феномен при терапия с Gabapentin, рязкото прекъсване на антиконвулсантите при пациенти с епилепсия може да отключи статус епилептикус. Когато по преценка на клинициста се налага редуциране на дозата, прекъсване на лечението или замяна с алтернативен антиконвулсант, това трябва да се направи постепенно за период от минимум една седмица.

Gabapentin по принцип не е ефективен при абсанси.

Личният лекар трябва да бъде информиран за всяко лекарство, предписано или не от лекар, алкохол или хапчета, които пациентът употребява в момента или смята да употребява по време на лечението с Gabapentin.

Интервалът между дозите не трябва да надвишава 12 часа, за да не



се предизвикат припадъци.

### **ПРЕДОЗИРАНЕ И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ**

Остра, животозастрашаваща токсичност при приемане на Gabapentin в дози до 49 g не е установена.

*Симптомите* на предозиране са: замаяност, двойно виждане, неясна реч, сънливост, летаргия и лека диария. Всички пациенти са се възстановили напълно след симптоматична терапия. Намалената абсорбция на Gabapentin при прием на по-високи дози може да ограничи абсорбцията и при предозиране, като по такъв начин се намалява токсичността при предозиране.

*Терапия.* Въпреки че Gabapentin може да бъде отстранен от циркулацията с хемодиализа, клиничният опит показва, че това обикновено не е препоръчително. Въпреки това обаче при пациенти с тежко бъбречно увреждане хемодиализата може да бъде средство на избор.

## **LEVETIRACETAM**

### **ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА**

Вашият лекар Ви е изписал леветирацетам за лечение на епилепсия. Това е най-новият антиепилептичен медикамент, който се прилага в България от около 3 - 4 години. Натрупаният опит от приложението му при пациенти с епилепсия, в сравнение с другите нови АЕМ, все още не е толкова голям. Както и при всеки друг нов медикамент, в началото на неговото приложение положителните очаквания са значително по-големи, отколкото реалната полза. Основното предимство при леветирацетам е много добрият профил на безопасност, изразяващ се в минимални и изразени в лека степен странични ефекти, както и възможността за сравнително бързо покачване на дозата. Неговото действие обаче не е толкова мощно, а в някои случаи може да доведе до промяна във вида на епилептичните припадъци или до тяхното значително зачестяване.

**Какво представлява лекарството Леветирацетам. Коя е правилната индивидуална доза?**

Леветирацетам е най-новото антиепилептично лекарство, реги-

стрирано за употреба в България. Той е получен от молекулата на наложилия се в клиничната практика от десетилетия пирацетам (ноотропил, пирамам), който се прилага успешно за широк кръг съдови заболявания на ЦНС. Като терапевтични ефективни и добре поносими при деца и възрастни се посочват дневни дози между 1000 и 3000 мг, разделени на два приема.

**При кои заболявания се прилага Леветирацетам? Какъв е неговият механизъм на действие?**

Търговски имена, регистрирани в България (ИАЛ): Keppra tabl. 250, 500 и 1000 mg; cone. inf. 100 mg/ ml 5 ml x 10; sol. 100 mg/ml - 300 mg.

Точният механизъм на действие на леветирацетам все още е неизвестен. Предполага се, че оказва влияние главно върху т. нар. нервни канали, които са свързани с потоци от калциеви и калиеви йони и са определящи за възбудимостта на нервната клетка. Леветирацетам се поема бързо от организма чрез ограничено белтъчно свързване, като се излъчва през бъбреците, без да се преработва в черния дроб.

**Нежелани действия на Леветирацетам (странични ефекти)**

Централна нервна система (мозък) и психика

Най-честите нежелани реакции са сънливост и умора. Могат да се срещнат също замаяност, световъртеж, депресия, емоционална нестабилност, враждебност, безсъние, нервност, липса на координация.

Кожа и видими лигавици

Обриви, които са много редки и леки и обикновено не водят до допълнителни усложнения.

Симптоми от страна на вътрешните органи

Понякога в началото на лечението се появяват симптоми на лека инфекция (грипоподобни симптоми - в около 13% според проучванията) под формата на лека настинка с кашлица или хрема, за което няма точно обяснение. До този момент не са описани негативни влияния върху черния дроб и бъбреците. Много рядко (в около 3%) се регистрира изолирано дискретно намаляване на броя на левкоцитите и еритроцитите.

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРЯ

### **ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Приема се през устата с достатъчно количество течности, независимо от приема на храна. Дневната доза се назначава на два отделни приема.

*Възрастни и деца над 16 години:* Началната терапевтична доза е 500 mg два пъти дневно. Тази доза може да бъде започната от първия ден на лечението. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта дневната доза може да се увеличи до 1500 mg два пъти дневно. Промяна в дозата, свързана с увеличаване или намаляване, може да се извършва на всеки 2 до 4 седмици с 500 mg два пъти дневно.

*Пациенти в напреднала възраст (над 65 год.):* Препоръчва се промяна на дозата при пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция.

*Деца:* Данните за употребата на Levetiracetam при деца и юноши под 16 години изискват строго индивидуален подход.

*Пациенти с бъбречно увреждане:* В зависимост от бъбречната функция дозата трябва да се индивидуализира. При необходимост се използва приложената по-долу таблица 9 за корекция на дозата. За прилагане на тази таблица е необходимо да се знае креатининовият клирънс на пациента, изразен в ml/min (CLcr). CLcr в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{възрастта (години)}] \times \text{теглото (кг)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ при жените})$$

Таблица 9. Промяна на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция

Група	Креатининов клирънс (ml/min)	Доза и честота на прилагане
Нормална	> 80	500 до 1,500 mg 2 пъти дневно
Лека	50-79	500 до 1,000 mg 2 пъти дневно
Умерена	30-49	250 до 750 mg 2 пъти дневно
Тежка	< 30	250 до 500 mg 2 пъти дневно
Пациенти в краен стадий на нарушение		500 до 1,000 mg веднъж дн. (2)
Пациенти на диализа (1)		

(1) През първия ден на лечението се препоръчва доза от 750 mg levetiracetam

(2) След диализа се препоръчва допълнителна доза от 250 до 500 mg

*Пациенти с чернодробно увреждане:* При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се налага корекция на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане стойностите на креатининовия клирънс могат да не дадат реална представа за бъбречната недостатъчност. Следователно при креатининов клирънс < 70 ml/min се препоръчва 50% намаление на дневната поддържаща доза.

#### **МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ**

Свързване с невроните в специфични области на ЦНС и вторично повлияване на GABA свързаните ензими; снижаване на спонтанната активност в substantia nigra; анксиолитичен и стимулиращ когнитивните функции ефект.

#### **ПОКАЗАНИЯ**

Допълваща терапия при лечение на парциални пристъпи със и без вторична генерализация при възрастни и деца над 4 години; за лечение на миоклонични пристъпи при пациенти над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия; за лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при пациенти над 12 години с идиопатична генерализирана епилепсия.

Лечение с Levetiracetam се започва като *допълващо* на пациенти над 4 г. с парциални епилептични припадъци (прости и комплексни парци-

ални) с или без вторична генерализация. За включване на медикамента са в сила критериите: терапевтична резистентност към 2 от класическите АЕМ, подходящи за типа пристъпи в адекватни дози, прилагани над 3 месеца самостоятелно и в комбинация при чести епилептични припадъци, терапевтично резистентни епилепсии и синдроми (С-м на Lennox-Gastaut; С-м на Aicardi; Epilepsia partialis continua и енцефалит на Rasmussen; Неврофиброматоза), странични реакции от АЕМ (идиосинкратични, гастроинтестинални, кожни), органна недостатъчност.

#### ***ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***

Свръхчувствителност към Levetiracetam или към други пиролидонови производни, както и към някои от помощните съставки.

#### ***БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ***

Няма данни за употребата при бременни жени. Не е ясен потенциалният риск от токсичност върху плода при хора, но изследванията при животни показват такава. Не трябва да се прилага на бременни жени освен в случаите на абсолютна необходимост. Прекъсването на антиепилептичното лечение може да доведе до влошаване на заболяването, както и да причини увреждане на майката и плода. Levetiracetam се отлея в кърмата. Не се препоръчва кърмене.

#### ***ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ РЕАКТИВНОСТТА (ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ)***

Не са провеждани проучвания относно ефекта върху способността за шофиране и работа с машини. Поради възможна различна индивидуална чувствителност при някои пациенти в началото на лечението или при последващо увеличаване на дозата, може да се появят сънливост или други симптоми от страна на ЦНС. Ето защо е необходимо внимание при пациенти, извършващи определени задачи като шофиране или работа с машини.

### **НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са сънливост, астения и замаяност.

*Общи нарушения* - астения.

*Нарушения на нервна система:* много често: сомнолентност, чести: амнезия, атаксия, конвулсии, замаяност, главоболие, тремор.

*Психични нарушения:* чести: депресия, емоционална нестабилност, враждебност, безсъние, нервност; необичайно поведение, агресивност, гняв, безпокойство, объркване, халюцинации, раздразнителност, психотично нарушение.

*Стомашно-чревни нарушения* - чести: диария, диспепсия, гадене.

*Метаболитни и хранителни нарушения* - чести: анорексия.

*Ушни и нарушения на лабиринтното тяло* — чести: вертиго.

*Очни нарушения* - чести: диплопия.

*Наранявания, отравяния и усложнения* - чести: случайно нараняване.

*Нарушения в областта на кожата и подкожната тъкан* - чести: обрив.

*Нарушения на кръвна и лимфна система* - рядко: левкопения, неутропения, панцитопения, тромбоцитопения.

### **ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Маркетинговите данни от клинични проучвания показват, че лекарството не оказва влияние върху серумните концентрации на познатите АЕМ (Phenytoin, Carbamazepine, Valproic acid, Phenobarbital, Lamotrigine, Gabapentin, Primidone), както и че тези АЕМ не влияят върху фармакокинетиката на Levetiracetam.

Установено е, че пробенецид (500 mg четири пъти дневно) - блокер на бъбречната тубулна секреция, инхибира реналния клирънс на първичния метаболит, но не и на Levetiracetam. Въпреки това концентрацията на този метаболит остава ниска. Очаква се, че други лекарства, отделяни чрез активна тубулна секреция, могат също да намалят реналния клирънс на метаболита. Ефектът на Levetiracetam върху пробенецид не е проучен, както не е установен и ефектът му върху други активно секретирани лекарства, като нестероидни противовъзпалителни средства, сулфонамиди и метотрексат.

Levetiracetam не влияе върху фармакокинетиката на оралните кон-

трацептиви (ethinylestradiol and levonorgestrel); ендокринните параметри (лутеинизиращ хормон и прогестерон) не се променят. Levetiracetam не влияе също върху фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не се променя. Едновременното приемане с дигоксин, орални контрацептиви и варфарин не оказва влияние върху фармакокинетиката на Levetiracetam.

Няма данни за влияние на антиацидните средства върху абсорбцията на Levetiracetam. Степента на абсорбция на Levetiracetam не се влияе от храната, но е слабо понижена. Няма данни за взаимодействие на Levetiracetam с алкохол.

#### ***СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА***

Според съвременната клинична практика, ако се налага спиране на лечението с лекарствата, то това трябва да става постепенно (например 500 mg два пъти дневно намаляване всеки 2 до 4 седмици). Няма достатъчно данни относно спирането на другите едновременно приемани АЕМ, постигнат е контрол върху припадъците с цел прилагане на монотерапия с Levetiracetam.

Съобщено е нарастване честотата на припадъците с повече от 25%, като това нарастване е 14 и 26% съответно при пациенти, лекувани с Levetiracetam и плацебо.

Прилагането на Керрга при пациенти с бъбречно увреждане изисква промяна на дозата. При пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция е необходима оценка на бъбречната функция преди определяне на дозата.

#### ***ПРЕДОЗИРАНЕ И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ***

*Симптоми:* сомнолентност, ажитираност и агресия са били наблюдавани при предозирание.

*Мерки при предозирание:* След остро предозирание е необходимо изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или предизвикване на повръщане. Няма специфичен антидот на Levetiracetam. Лечението при предозирание е симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефектът на отделяне при диализа е 60% за Levetiracetam и 74% за първичния метаболит.

Таблица 10. Ефекти на други лекарства върху серумната концентрация на АЕМ

	<b>PHT</b>	<b>CBZ</b>	<b>PB</b>	<b>VPA</b>	<b>GBP</b>	<b>LTG</b>
<b>Увеличава</b>	Amiodarone Chloramphenicol Diazepam Disulfiram Isoniazid Methylphenidate Chlorpromazine Thioridazine Imipramine Trazodone	Cimitidine Diltiazem Erythromycin Fluoxetine Terfenidine Isoniazide Nicotinamide Propoxyphene Ketokonazole Verapamil	Sulthiame Pheneturide	Chlorpromazine	Не е известно	Не е известно
<b>Намалява</b>	Reserpine Sucralfate	Cisplatina Doxorubicin Rifampin Theophylline	Thioridazine	Не е известно	Анти-ациди	Не е известно

Таблица 11. Ефекти на АЕМ върху други лекарства

	<b>PHT</b>	<b>CBZ</b>	<b>PB</b>	<b>VPA</b>	<b>GBP</b>	<b>LTG</b>
<b>Увеличава</b>	Не е известно	Clomipramine	Не е известно	Алкохол Бензодиазепини	Не е известно	Не е известно
<b>Намалява</b>	Corticosteroids Coumadin Digoxin Doxycycline Estrogens Furosemide Oral contraceptives Haloperidol Desipramine Quinidine Rifampin Theophylline	Haloperidol Alprazolam Clonazepam Clozapine Doxycycline Ethosuximide Oral contraceptives Theophylline Warfarin	Haloperidol	Не е известно	Не е известно	Не е известно



Таблица 12. Видове и дозиране на антиепилептичните медикаменти

Медикамент	Оптимална дневна доза при деца (мг/кг)	Начална дневна доза при деца (мг)	Оптимална дневна доза при възрастни (доза в мг)	Начална дневна доза при възрастни (в мг)	Макс. дн. доза при възрастни по кратка характ. на продукта
Valproate	10-50	15-20 мг/кг	1000-2000	500	2100
Carbamazepine	10-30	5 мг/кг	600-1200	200	1600
Phenytoin	4-8	3-4 мг/кг	300-400	100	500
Phenobarbital	2-5	4 мг/кг	90-250	60	600
Clonazepam	0,01-0,02 -0,1-0,2 мг/кг	0,25 мг/дневно	2-6	0,5	8
Lamotrigine*	> 5-15 при ензимни индуктори > 5-10 при VPA > 2-8 при монотерапия	> 2 мг/кг при енз. индуктори > 0,15 при VPA > 5 при монотерапия	> 500-600 при енз. индуктор > 300-400 при VPA > 200 при монотерапия	> 50 > 25 > 25	700 при моно терапия
Topiramate	5-9	0,5-1,0 мг/кг	200-400	25	500
Oxcarbazepine	30-40	10 мг/кг	900-2400	300-600	2400
Tiagabine	1 мг/кг	0,1 мг/кг	До 60	5-10 мг	70
Gabapentin	30-60	20-30 мг/кг	1200-1800-3600	300	3600
Levetiracetam	40 мг/кг	20 мг/кг	1000-3000	1000	3000

## Литература

1. Пл. Божинов, С. Божинова. Епилепсия и репродуктивно здраве, кн., София 2004, Издателски комплекс "ЗИП", 101.
2. Консенсус за лечение на епилепсиите. НЗОК, 2007.
3. Масларов, Д., Пл. Божинов. Антиепилептични медикаменти (противоепилептични средства), В кн. Епилепсията - свещената болест, София, Б. Стаменов 2005, 83-155.
4. Масларов Д. Антиепилептичните медикаменти на GEROT Pharmazeutika в терапията на епилепсията в детската възраст. Педиатрия, 1, 1999, Suppl., стр. 11-12.
5. Панов Г. Еволюция (развитие) на заболяването епилепсия. В кн. Епилепсията - свещената болест, София, Б. Стаменов 2005, 204.
6. Панов, Г. Рефрактерна епилепсия. Българска неврология, 2003, том 3,2, 98-102.
7. Петкова М. Панов Г. Психологично функциониране при пациенти с рефрактерни и добре контролирани епилептични пристъпи. Сборник доклади от научна конференция с международно участие. Съюз на учените 2002 том 3: 122-125.
8. Рашева М., Хараланов Л., Тончева Т. "Лечение с Ламиктал". Сборник доклади, изнесени на научна конференция, Сл. бряг, 33-34, 2001-
9. Рашева М., Хараланов Л., Тончева В. "Лечение на епилепсиите в болнични условия - показания, продължителност, медикаменти", сп. Българска неврология, 2002, том 2, брой 3, септември, 88-92.
10. Рашева М., Хараланов Л., "VPA/CBZ конверзия като монотерапия при неадекватно контролирани новодиагностицирани епилепсии", сп. Българска неврология, 2003, том 3, брой 4, декември, 257-260.
11. Хараланов Л., Малякова Е., Иванов Н., Донева Св., В. Атанасова, Цанова С, Димитрова Е., Делчев Вл., Иванова В., "Чести епилептични статуси при болен с рефрактерна епилепсия", Научна конференция "Магнолия 2004", Варна, "Албена", 2004, 11-12 юни, 67-69.
12. Чипилски Л., Д. Масларов. Съвременни медикаменти за лечение на мигрена. Мозъчносъдови заболявания, том 6, 1, 1998, стр. 43-46.
13. Цеков, Ст. Епилепсия, Зограф, 2003, 178 - 296.
14. Antiepileptic Drugs, Eds. R. H. Levy, R. H. Mattson, B. S. Meldrum. Lippincott Williams & Wilkins 2002.

15. Guberman A., Bruni J. Essentials of Clinical Epilepsy. Butterwoth& Heinemann, 1999, 95 - 149.
16. Bazil C. W. Antiepileptic Drags in 21<sup>st</sup> century. CNS Spectrums 2001,6, 756-7.
17. Brodie M. J., Dichter M. A. Antiepileptic Drags. N Engl J Med 1996, 334, 168-175.
18. Brodie M. J., Schachter S. C. Epilepsy. Health Press, 2001, 27 - 57.
19. Dichter A. Integrated use of old and new antiepileptic drugs. Curr. Opin. Neurol., 1995, 8, 2, 95 - 102.
20. Nguyen D. K., Spencer S. S. Recent Advances in the Treatment of Epilepsy. Arch. Neurol., 2003, vol. 60929 - 935.
21. Pohlmann-Eden B., Steinhoff B. J. Antiepileptika verstehen. Blackwell Verlag 2003. 70.
22. Sander J. W., Hart Y. M. Epilepsy - questions and answers. Merit Publ.Intl. 1999, 89-114.