

Алгоритм лечения фокальной эпилепсии у взрослых

Т.Ю. Носкова, В.В. Шведков

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, основным проявлением которого являются эпилептические приступы. Успехи в лечении эпилепсии достигнуты за счет улучшения диагностики разных форм заболевания и индивидуализации терапии.

Фокальная эпилепсия, клиническим ядром которой являются фокальные приступы, в том числе с нарушением сознания и вторичной генерализацией, представляет собой наиболее часто встречающуюся форму заболевания у взрослых – до 60–70% случаев, примерно в половине из которых наблюдается височная эпилепсия. Выделяют симптоматическую фокальную эпилепсию, обусловленную поражением головного мозга известной органической природы, и предположительно симптоматическую (криптогенную). Диагностика фокальной эпилепсии включает следующие этапы, позволяющие верифицировать диагноз и оценить состояние здоровья пациента:

- 1) изучение семиологии приступов;
- 2) сбор анамнеза;
- 3) изучение неврологического и соматического статуса;
- 4) нейропсихологическое тестирование (оценка когнитивной и эмоционально-волевой сферы);
- 5) электроэнцефалографические исследования, включая видеоэлектроэнцефалографию;
- 6) нейровизуализация (магнитно-резонансная томография головного мозга, в том числе с использованием режимов, позволяющих оптимизировать диагностику поражений гиппокампа и гетеротопии серого вещества);
- 7) лабораторные исследования (клинический и биохимический анализ крови, ультразвуковые исследования внутренних органов).

Только после подтверждения эпилептического характера приступов и постановки диагноза эпилепсии врач определяет тактику ведения больного. Целью лечения эпилепсии является избавление больного от приступов и повышение качества жизни. У больных с редкими приступами (реже 1 в год) можно воздержаться от назначения противоэпилептических препаратов (ПЭП), объяснив пациенту важность соблюдения режима сна и отдыха, отказа от ал-

коголя. В отдельных случаях при обнаружении эпилептогенного очагового поражения мозга (по данным методов нейровизуализации) лечение начинается после первого приступа.

Согласно международным и российским рекомендациям, лечение впервые диагностированной эпилепсии начинается в режиме монотерапии. В России в качестве монотерапии первой линии при фокальной эпилепсии зарегистрированы следующие ПЭП: базовые (карбамазепин, вальпроат), ПЭП нового поколения (ламотриджин, окскарбазепин, топирамат, леветирацетам, габапентин). Прегабалин, лакосамид зарегистрированы в нашей стране в качестве дополнительной терапии. “Старые” ПЭП (барбитураты, дифенин) не являются препаратами первой очереди выбора. Противозепилептические препараты нового поколения отличаются от базовых и “старых” более хорошей переносимостью.

Выбор ПЭП должен быть основан на данных по эффективности, переносимости, побочным эффектам, фармакокинетики, фармакодинамике, механизмам действия, межлекарственным взаимодействиям, скорости титрования (быстроте достижения необходимых доз) ПЭП, а также на данных пациента (возраст, пол, коморбидная патология).

В табл. 1 представлены основные преимущества и недостатки ПЭП.

Как правило, ПЭП назначают в минимальных дозах с последующим их увеличением. Соблюдение рекомендованных режимов титрования доз препаратов чрезвычайно важно для достижения хорошей переносимости и, как следствие, комплаентности – соблюдения пациентом врачебных рекомендаций. У некоторых больных с частыми припадками, особенно в условиях стационара, возможно форсированное титрование ПЭП. При недостаточной эффективности или плохой переносимости монотерапии первой линии пациента переводят на монотерапию второй линии. И только при отсутствии эффекта или плохой переносимости 2–3 препаратов в режиме монотерапии рекомендуется дуотерапия, а в дальнейшем в отдельных случаях допустимо одновременное назначение и трех ПЭП. Неэффективность медикаментозной терапии является поводом для дообследования пациента, пересмотра диагноза.

Общий алгоритм назначения ПЭП представлен на рисунке.

Рациональная дуотерапия позволяет повысить эффективность лечения и минимизировать дозозависимые побочные эффекты. Выбирая дуотерапию, врач должен по-

Научно-консультативное отделение Научного центра неврологии РАМН, Москва.

Татьяна Юрьевна Носкова – канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

Виктор Васильевич Шведков – канд. мед. наук, руководитель отделения.

Таблица 1. Основные преимущества и недостатки ПЭП

ПЭП	Преимущества	Недостатки
Фенобарбитал	Низкая стоимость	Нарушение когнитивных функций, высокий потенциал межлекарственного взаимодействия, возможны нарушения функций печени, гематологические побочные эффекты
Дифенин	Низкая стоимость	Нелинейная фармакокинетика, гиперплазия десен, гирсутизм
Карбамазепин	Высокая эффективность и хорошая переносимость у большинства больных, эффективен при невропатической боли	Когнитивные побочные эффекты, гематологические побочные эффекты, нарушение функции печени, высокий потенциал межлекарственного взаимодействия, аутоиндукция
Вальпроаты	Широкий спектр действия, высокая эффективность и хорошая переносимость у большинства больных, эффективность при биполярно-аффективных расстройствах, возможность использования для профилактики мигрени, доступность в виде раствора для внутривенных инфузий	Увеличение массы тела, тремор, нарушение менструального цикла, выпадение волос, нарушение функций печени
Ламотриджин	Широкий спектр действия, хорошая переносимость, эффективность при биполярных расстройствах	Кожная сыпь, синдром гиперчувствительности к антиконвульсантам
Топирамат	Широкий спектр действия, эффективность при мигрени, снижение массы тела	Нарушение когнитивных функций, нефролитиаз
Леветирацетам	Широкий спектр действия, высокая эффективность, низкий потенциал межлекарственного взаимодействия	Сонливость, поведенческие нарушения, депрессия
Окскарбазепин	Высокая эффективность, хорошая переносимость, более низкий, чем у карбамазепина, потенциал межлекарственного взаимодействия, меньше гематологических побочных эффектов	Гипонатриемия
Габапентин	Низкий потенциал межлекарственного взаимодействия, эффективность при невропатической боли	Седация, увеличение массы тела
Прегабалин	Низкий потенциал межлекарственного взаимодействия, эффективность при невропатической боли, генерализованном тревожном расстройстве	Седация, реже увеличение массы тела
Лакосамид	Высокая эффективность в дополнительной терапии, низкий потенциал межлекарственного взаимодействия, доступность в виде раствора для внутривенных инфузий	Головокружение, тошнота

мнить о механизмах действия ПЭП, суммации побочных эффектов, возможности взаимодействия ПЭП между собой и с другими лекарственными средствами. Межлекарственные взаимодействия реализуются чаще всего за счет индукции и ингибирования печеночных ферментов, участвующих в метаболизме препаратов. Например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин являются мощными индукторами печеночных ферментов, снижают уровни в плазме крови многих лекарственных средств. Леветирацетам, габапентин, прегабалин, лакосамид не метаболизируются в печени, не влияют на печеночные ферменты и поэтому обладают практически идеальным фармакокинетическим профилем.

Рассмотрим проблему межлекарственных взаимодействий на примере ламотриджина. Ламотриджин метаболизируется в печени путем глюкуронизации с помощью фермента глюкуронилтрансферазы (UGT1A4). Концентрация ламотриджина в плазме крови увеличивается при совместном приеме с вальпроатом – ингибитором глюкуронизации, а уменьшается под влиянием фенитоина, карбамазепина,

фенобарбитала, примидона – индукторов глюкуронизации. Таким образом, комбинация вальпроата с ламотриджином позволяет достигнуть эффекта при использовании меньших доз, чем в монотерапии.

В табл. 2 представлены ПЭП – индукторы и ингибиторы печеночных ферментов.

В настоящее время становится более доступным метод определения концентрации ПЭП в биологических жидкостях, в частности в плазме крови и слюне, получивший название терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). Терапевтический лекарственный мониторинг является надежным методом оценки комплаентности и индивидуальных фармакокинетических параметров у больных эпилепсией. Применение ТЛМ позволяет изучить внутрииндивидуальные изменения в разных клинических ситуациях, сопоставив полученные данные с рекомендуемыми допустимыми концентрациями (ранее употреблялся термин “терапевтические концентрации”) для всех ПЭП. Рекомендуемые допустимые концентрации были установлены

на основании многочисленных исследований. Показано, что при нахождении значений концентраций внутри обозначенного коридора у большинства больных отмечается сочетание эффективности с хорошей переносимостью.

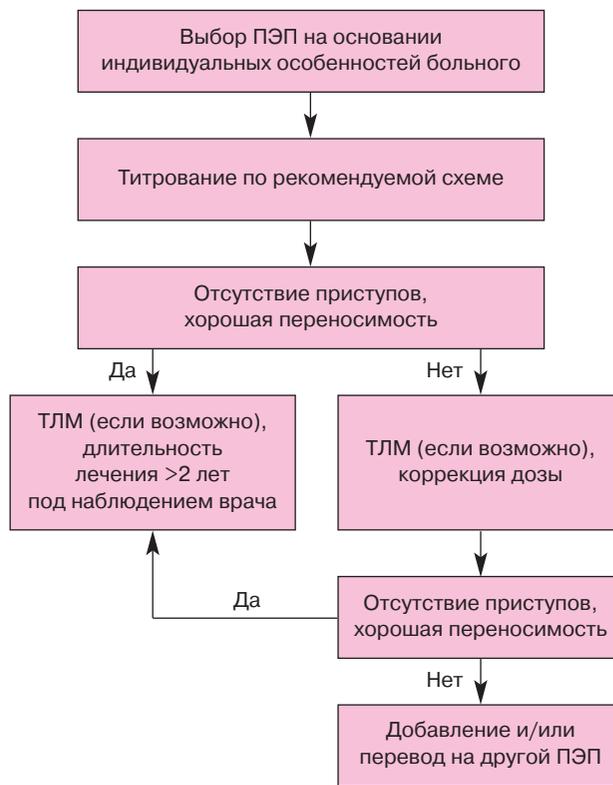
Показания для проведения ТЛМ при применении различных ПЭП следующие:

- установление индивидуальной терапевтической концентрации при достижении удовлетворительного клинического эффекта. Знание данного параметра позволит в дальнейшем при возможном появлении эндогенных (колебания массы тела, развитие соматической патологии и т.д.) и экзогенных (необходимость приема других медикаментов и т.д.) факторов провести коррекцию лечения;
- подтверждение токсического действия препаратов, которое предполагается на основании выявления характерных клинических симптомов;
- проверка комплаентности (приверженности к лечению), особенно при резистентных припадках или срыве медикаментозной ремиссии;
- контроль концентрации препарата в крови в клинических случаях, связанных с потенциальной фармакокинетической изменчивостью (у детей, пожилых, пациентов с сопутствующими заболеваниями, при изменении лекарственной формы препарата – например, применении генериков);
- контроль концентрации препарата в крови в ситуациях, когда предполагается ее облигатное изменение, например, во время беременности, при политерапии;
- контроль концентрации препаратов с нелинейной фармакокинетикой (фенитоин).

На основе сравнения особенностей фармакокинетики ПЭП выделены следующие группы препаратов в зависимости от степени необходимости ТЛМ на фоне их приема:

- ТЛМ необходим – карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин;
- ТЛМ рекомендован – этосуксимид, ламотриджин, окскарбазепин, вальпроат;
- ТЛМ полезен, особенно если предстоит дальнейшее повышение дозы препарата, – топирамат;
- ТЛМ, возможно, полезен – леветирацетам, габапентин.

Среди больных эпилепсией выделяются особые категории, которым требуется специальный подход, – женщины детородного возраста и пожилые пациенты. При подборе ПЭП для женщин детородного возраста необходимо принимать во внимание следующие аспекты: взаимовлияние ПЭП и пероральных контрацептивов, тератогенность ПЭП, изменения концентраций ПЭП в плазме во время беременности, способность ПЭП вызывать постнатальный когнитивный дефицит у детей. Так как большая часть эстрогенного компонента пероральных контрацептивов гидроксигируется ферментом CYP3A4, принимаемые ПЭП – индукторы данного фермента снижают эффективность гормональной контрацепции. Если невозможен перевод на ПЭП без ферментиндуцирующих свойств, рекомендован прием контрацептивов, содержащих как минимум 50 мкг эстрогенного компо-



Алгоритм назначения ПЭП.

нента, или отказ от гормональной контрацепции. Снижение на 18% концентрации синтетического прогестерона под влиянием ламотриджина клинического значения не имеет. Активация глюкуронизации ламотриджина под влиянием прогестеронового компонента пероральных контрацептивов приводит к снижению его уровня в плазме крови в дни приема контрацептивов по сравнению с уровнем в дни без гормонов, и такие флуктуации могут спровоцировать приступ. Тератогенность ПЭП оценивается по мере накопления данных по регистрам беременности женщин с эпилепсией, так как проведение контролируемых исследований невоз-

Таблица 2. ПЭП – индукторы и ингибиторы печеночных ферментов

ПЭП	Индукторы ферментов	Ингибиторы ферментов
Карбамазепин	CYP2C, CYP3A, CYP1A2, микросомальные эпоксидгидролазы, UGTs	–
Ламотриджин	UGTs	–
Окскарбазепин	CYP3A4, UGTs	CYP2C19
Фенобарбитал	CYP2C, CYP3A, микросомальные эпоксидгидролазы, UGTs	–
Фенитоин	CYP2C, CYP3A, микросомальные эпоксидгидролазы, UGTs	–
Топирамат	CYP3A4	CYP2C19
Вальпроаты	–	CYP2C, микросомальные эпоксидгидролазы, UGTs

можно по этическим соображениям. На сегодняшний день имеются данные о повышении частоты больших аномалий развития в 2–3 раза на фоне приема вальпроата (дозозависимый эффект). Частота аномалий развития повышается до 10% на фоне политерапии. Показан дозозависимый эффект ламотриджина на частоту аномалий развития и, вероятно, тератогенный эффект топирамата. Срыв медикаментозной ремиссии во время беременности может быть связан с повышением клиренса ПЭП, рвотой, увеличением массы тела. Так, описано повышение клиренса ламотриджина, фенитоина, окскарбазепина, леветирацетама во время беременности, что требует коррекции доз препаратов. Измерение уровня интеллекта у детей в возрасте 2 лет и старше, рожденных от матерей, принимавших ПЭП во время беременности, позволило оценить ПЭП по способности вызывать постнатальный когнитивный дефект. Показано, что вальпроат, вероятно, ассоциирован с когнитивным дефицитом, фенитоин и фенобарбитал, возможно, ассоциированы с когнитивным дефицитом, а карбамазепин, вероятно, не вызывает когнитивный дефицит у детей. Несомненно, полученные данные требуют уточнения, но врач должен сделать всё возможное для минимизации риска негативного влияния ПЭП.

Выделение пожилых больных эпилепсией в особую группу обусловлено следующими фармакокинетическими особенностями:

- снижением биодоступности препаратов (главным образом за счет нарушения абсорбции);
- повышением содержания свободной фракции ПЭП за счет уменьшения фракции, связанной с белком;
- повышением уровня в плазме крови метаболизирующихся препаратов за счет снижения активности ферментов;
- повышением уровня в плазме крови ПЭП, выделяющихся почками, за счет уменьшения клиренса.

Начальные дозы ПЭП у больных эпилепсией, как правило, являются терапевтическими. Редкость развития резистентных к терапии приступов у пожилых позволяет вести пациентов на монотерапии. Естественно, что оптимальный ПЭП для пожилых не должен оказывать негативного влияния на работу сердца и других внутренних органов, на когнитивные и другие функции мозга, взаимодействовать с другими лекарственными средствами. Согласно рекомендациям Международной противоэпилептической лиги (сделанным на основании данных рандомизированных клинических исследований), препаратами выбора для терапии впервые диагностированной эпилепсии у пожилых являются габапентин и ламотриджин.

К сожалению, до 30% больных эпилепсией резистентны к ПЭП. Резистентность может наблюдаться с дебюта заболевания или сформироваться в течение болезни. При установлении резистентности возникает вопрос о выборе немедикаментозных методов лечения: стимуляции блуждающего нерва или хирургического вмешательства на головном мозге.

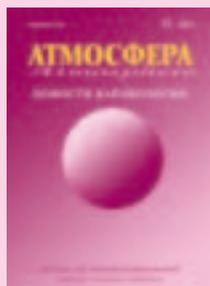
Стимуляция блуждающего нерва заключается в подкожной имплантации генерирующего импульсы устройства и соединении электродов с левым блуждающим нервом. Механизм действия стимуляции блуждающего нерва до конца не ясен, предположительно, он связан с активацией ретикулярной формации ствола головного мозга. У 1/3 больных с резистентными приступами их частота уменьшается более чем на 50%. Больные во время ауры могут менять параметры стимуляции, предотвращая дальнейшее развитие приступа.

В последнее время совершенствуются методы хирургического лечения эпилепсии. У больных с мезиальной височной эпилепсией и гиппокампальным склерозом успешно проводится антеротемпоральная резекция с гиппокампэктомией. Как известно, у 50% больных с данной формой эпилепсии отмечаются приступы, резистентные к медикаментозному лечению. После проведенной операции у 60% больных приступов нет даже на фоне отмены ПЭП, у 20% больных частота приступов значительно снижается, у 10% больных операция не оказывает положительного эффекта, и у 10% отмечается ухудшение. Не менее успешна фокальная кортикальная резекция, в том числе экстратемпоральная, приводящая к отсутствию приступов у 40–60% больных. Множественные субпиальные транссекции являются больше паллиативным вмешательством, но в комбинации с фокальной кортикальной резекцией здесь также были получены хорошие результаты. Разрабатываются методы стимуляции передних ядер таламуса, технологии радиохирургии с применением гамма-ножа.

Таким образом, ведение больных эпилепсией – сложная и кропотливая многолетняя работа, требующая взаимодействия врача и пациента.

Рекомендуемая литература

- Glauser T. et al. // *Epilepsia*. 2006. V. 47. № 7. P. 1094.
Panayiotopoulos C.P. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. London, 2010.
Patsalos P.N. et al. // *Epilepsia*. 2008. V. 49. № 7. P. 1239.
Sirven J.I. // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2003. V. 3. P. 349. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб.

Подписной индекс 37211