

Диагностика и лечение эпилепсий у взрослых

На сегодняшний день для лечения эпилепсий на фармацевтическом рынке представлено большое количество препаратов с хорошо доказанной эффективностью. Применение антиконвульсантов в комплексе с хирургическими и альтернативными методами терапии в большинстве случаев позволяет клиницистам достичь положительных результатов в лечении таких пациентов. Вашему вниманию представлен обзор раздела руководства Шотландской междуниверситетской сети по разработке клинических руководств (SIGN, 2015) по ведению пациентов с различными типами эпилептических приступов.

Общие принципы лечения

Принимая решение о начале применения антиэпилептического препарата (АЭП), необходимо учитывать относительный риск повторного возникновения приступов (включая низкий, но угрожающий риск внезапной смерти у лиц с эпилепсией; SUDEP) и приверженность к долгосрочному лечению препаратами с потенциальными побочными эффектами.

Уровни доказательности и степени рекомендаций приведены в таблице.

Эпилепсии

АЭП должны назначаться только после подтверждения диагноза эпилепсии. В случае неясности диагноза наблюдение за пациентом обычно помогает понять причину эпилептического синдрома и подтвердить необходимость лечения (Sander et al., 1990; Royal College of Physicians of Edinburgh, 2002).

Единичные приступы

При назначении АЭП необходимо учитывать предпочтения пациента. Женщины, планирующие беременность, могут отказаться принимать АЭП в течение определенного периода, однако они должны быть предупреждены о сопутствующих рисках. Пациентам, желающим избежать повторяющихся приступов, например, чтобы иметь возможность водить машину, нужно предложить начать лечение без промедления.

Обязательным является детальное изучение анамнеза, исключение ранее возникших миоклонических, фокальных припадков или абсансов, поскольку у пациентов с недиагностированной эпилепсией мог наблюдаться только один генерализованный тонико-клонический припадок (King et al., 1998).

Необходимость проведения терапии после одного припадка во многом определяется риском дальнейших приступов. Примерный уровень риска повтора приступа зависит от многих факторов. Высокий коэффициент рецидивов (до 90%) наблюдается у пациентов с эпилептическими разрядами на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) или структурными нарушениями головного мозга; самый низкий (13-40%) – при острых симптоматических вызванных припадках, у пациентов с нормальными показателями ЭЭГ и в случаях, когда причину припадков установить невозможно (van Donselaar et al., 1992; Hart et al., 1990; Hesdorffer et al., 1998; van Donselaar et al., 1991). Общий риск рецидива в течение первых 12 месяцев после приступа составляет 30-40%, через 2 года – снижается до < 10% (Hopkins et al., 1988).

Таблица. Уровни доказательности и степени рекомендаций

Уровни доказательности	
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) или РКИ с очень низким уровнем предвзятости
1+	Хорошо проведенные метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с низким уровнем предвзятости
1–	Метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с высоким уровнем предвзятости
2++	Систематические обзоры высокого качества исследований типа случай-контроль или когортных исследований. Исследования типа случай-контроль или когортные исследования высокого качества с очень низким риском противоречий или предвзятости и высокой вероятностью причинно-следственных связей
2+	Хорошо проведенные исследования типа случай-контроль или когортные исследования с низким риском противоречий или предвзятости и умеренной вероятностью причинно-следственных связей
2–	Исследования типа случай-контроль или когортные исследования с высоким риском противоречий или предвзятости и значительным риском отсутствия причинно-следственных связей
3	Исследования неаналитического характера, например сообщения о случае или серии случаев
4	Экспертное мнение
Степени рекомендаций	
A	Как минимум один метаанализ, систематический обзор РКИ или РКИ имеет оценку 1++ и непосредственно применим к целевой группе <i>или</i> Основную часть доказательств составляют данные, преимущественно полученные в исследованиях с оценкой 1, которые непосредственно применимы к целевой популяции и демонстрируют общее постоянство результатов
B	Основные доказательства включают данные исследований с оценкой 2++, которые непосредственно применимы в целевой популяции и демонстрируют общее постоянство результатов <i>или</i> Экстраполяция доказательств исследований с оценкой 1++ или 1+
C	Основные доказательства включают данные исследований с оценкой 2+, которые непосредственно применимы в целевой популяции и демонстрируют общее постоянство результатов <i>или</i> Экстраполяция доказательств исследований с оценкой 1++ или 2+
D	Доказательства уровня 3 или 4 либо экстраполяция доказательств с оценкой 2+
Принципы надлежащей практики	
3	Рекомендовано на основании примеров надлежащей практики и клинического опыта участников рабочей группы, разработавших данное руководство

Лечение АЭП после первого припадка быстро снижает риск рецидива (FIR.S.T. Group, 1993), однако этот эффект является непродолжительным (Gilad et al., 1996; Marson et al., 2005). Раннее лечение АЭП не влияет на прогноз заболевания. Благоприятность прогноза определяется количеством припадков за первые 6 месяцев после диагностики и терапевтическим ответом на первый АЭП (Musicco et al., 1997; MacDonald et al., 2000; Kwan et al., 2000) (уровни 1+, 2++, 2+, 4).

Рекомендации

Решение о начале приема АЭП пациент и epileptолог должны принимать совместно (степень В).

Ситуации, в которых АЭП необходимо предложить после первого тонико-клонического припадка:

- миоклонические, фокальные припадки или абсансы в анамнезе (степень В);
- ясные эпилептические разряды на ЭЭГ (степень В);
- структурные нарушения головного мозга (степень В);
- риск рецидива неприемлем для пациента (степень D).

Монотерапия АЭП

Определяющими факторами при назначении начальной монотерапии являются клиническая классификация эпилепсий, побочные эффекты и профиль взаимодействия АЭП с другими препаратами у конкретного пациента (Marson et al., 2007). Дозу каждого препарата необходимо медленно титровать до максимальной переносимой или до максимальной рекомендуемой Британским национальным формуляром (Joint Formulary Committee, 2015). Эффективность оценивают по частоте припадков, записанных пациентом.

Фокальная эпилепсия

Ламотриджин при фокальной эпилепсии обладает лучшей эффективностью и переносимостью, чем карбамазепин, топирамат или окскарбазепин (Marson et al., 2007; Gambleet et al., 2006). Данные клинических исследований относительно использования зонисамида и леветирацетама в качестве монотерапии отсутствуют (Brodie et al., 2007; Baulac et al., 2012). Зонисамид в качестве монотерапии фокальных припадков у взрослых с впервые выявленной эпилепсией не одобрен Шотландским медицинским консорциумом. Ламотриджин предпочтителен у подростков, молодых женщин и пожилых пациентов, поскольку имеет хорошую переносимость (Brodie et al., 1995; Brodie et al., 1999; Kwan et al., 2001), благоприятный когнитивный и поведенческий профиль (Kwan et al., 2001) и не приводит к увеличению массы тела (Viton et al., 2001). Использование карбамазепина пролонгированного действия может снизить количество побочных эффектов (Powell et al., 2010) (уровень 1++).

Наследственная генерализованная эпилепсия

При наследственной генерализованной эпилепсии можно использовать вальпроат натрия, топирамат и ламотриджин (Marson et al., 2007; Maguire et al., 2012). Вальпроат натрия обладает наибольшей эффективностью среди этих трех АЭП (Marson et al., 2007; Maguire et al., 2012). Преимущество леветирацетама в качестве монотерапии перед АЭП выбора вальпроатом не доказано РКИ, однако в некоторых случаях может иметь место, например у женщин репродуктивного возраста из-за тератогенности некоторых АЭП. Но, несмотря на это, леветирацетам в данный момент не лицензирован для монотерапии при генерализованной эпилепсии. Этосуксимид долгое время используют для лечения абсансов у детей (Brodie et al., 1996), а в настоящий момент он показал схожую с вальпроатом натрия эффективность при лечении генерализованной эпилепсии (Glaseret et al., 2013) (уровень 1+).

Выбор формы выпуска

Сохранение стабильной дозы, одной и той же формы препарата (генерической или оригинальной) менее связано с ухудшением контроля. (Yamada et al., 2011). В некоторых испытаниях высказано предположение, что изменение формы препарата может привести к ухудшению контроля над припадками и увеличению потребления ресурсов здравоохранения (Yamada et al., 2011). Формы АЭП не являются взаимозаменяемыми, замена генерическими препаратами не должна проводиться рутинно (Yamada et al., 2011; Labiner et al., 2010) (уровень 2+).

Рекомендации

У пациентов с фокальными припадками препаратом выбора является ламотриджин. Для пациентов, плохо переносящих ламотриджин, разумной альтернативой могут быть карбамазепин и леветирацетам (степень А).

При наследственной генерализованной или неклассифицированной эпилепсии самым эффективным АЭП является вальпроат натрия (степень А).

В случаях непереносимости или противопоказаний к применению вальпроата подходящими альтернативами являются ламотриджин и топирамат (степень А).

У женщин репродуктивного возраста разумной альтернативой могут быть леветирацетам и ламотриджин (степень D).

Необходимо избегать рутинной замены АЭП различных производителей (степень C).

Индивидуальный выбор АЭП для пациента должен зависеть от побочных эффектов и профиля взаимодействия с другими препаратами (3).

Ведение пациентов с фармакорезистентной эпилепсией

Эпилепсия может считаться фармакорезистентной, если невозможно достичь отсутствия припадков после назначения двух хорошо переносимых схем АЭП установленного образца (монотерапия или комбинированное лечение) (Kwan et al., 2010).

Большинство пациентов с впервые выявленной эпилепсией демонстрируют хороший ответ на терапию АЭП.

Ситуации, в которых может наблюдаться недостаточный терапевтический ответ:

- неверная диагностика эпилепсии (Smith et al., 1999; Browne et al., 2001);
- выбор не подходящего для эпилептического синдрома АЭП (Browne et al., 2001; Perucca et al., 1998);
- отказ от приема назначенных АЭП;
- новообразование головного мозга, метаболические нарушения, аутоиммунный процесс;
- прием конкурирующего лекарственного препарата или алкоголя (уровни 1++, 2+, 4).

Если диагноз эпилепсии установлен правильно и назначенный АЭП переносится хорошо, но при этом отсутствует контроль над припадками, то можно предположить наличие фармакорезистентной эпилепсии (Kwan et al., 2000; Dlugos et al., 2001). Выбор дополнительного АЭП зависит от множества факторов, включая пол, репродуктивный потенциал, возраст, получение сопутствующей терапии, ранее возникшие и коморбидные состояния, другие медицинские и психиатрические состояния, профиль побочных эффектов (уровень 2+).

Если после назначения двух АЭП в качестве монотерапии приступы продолжают, то шансы достичь контроля над заболеванием при монотерапии остаются низкими (Kwan et al., 2000). Улучшение контроля возможно при комбинировании нескольких АЭП (Deckers et al., 2000; Kwan et al., 2001).

После принятия решения об использовании комбинированной терапии пациенту необходимо подобрать лучшую комбинацию в оптимальной дозе, которая обеспечит наибольшую эффективность с минимальными побочными эффектами (Brodie et al., 2000). АЭП из списка рекомендуемых для определенного эпилептического синдрома необходимо добавлять по очереди, медленно

увеличивая дозу каждого для достижения наилучшего терапевтического ответа. Выбор лучшей комбинации может осуществляться методом проб и ошибок, однако доказано усиление эффективности в комбинациях ламотриджин/вальпроат натрия (Brodie et al., 1997) и лакосамид/АЭП, не блокирующий натриевые каналы (Villanueva et al., 2012) (уровни 2+, 4).

Целью лечения должно быть отсутствие приступов при приеме наименьшего количества препаратов. При получении хорошего терапевтического ответа возможно возвращение к базовому АЭП. В случаях получения обнадеживающего, но субоптимального результата с определенной комбинацией препаратов можно попробовать добавить третий АЭП в низкой дозе.

Адекватность контроля над приступами должна быть сбалансирована оптимальным качеством жизни. Необходимо рассмотреть осторожное снижение лекарственной нагрузки у пациента с продолжающимися приступами с целью найти самую эффективную комбинацию из двух или максимум трех АЭП. Для некоторых пациентов приемлемой конечной целью терапии могут быть уменьшение количества приступов, прекращение тонико-клонических припадков, предотвращение падений и уменьшение автоматизмов.

Фармакорезистентная фокальная эпилепсия

В проведенном метаанализе была продемонстрирована эффективность карбамазепина, эликарбазепина, габапентина, лакосамида, ламотриджина, леветирацетама, окскарбазепина, перампанела, прегабалина, топирамата и зонисамида в качестве дополнительного лечения фокальной эпилепсии (Lo et al., 2011; Beyenburg et al., 2012). Доказательства эффективности лечения клобазамом ограничены одним систематическим обзором, где сообщалось, что он может снизить частоту приступов (Michael et al., 2008). Окончательный выбор будет зависеть от индивидуальных характеристик пациента (уровни 1++, 1+).

Проблемы с переносимостью могут ограничить применение ретигабина и тиагабина. При использовании ретигабина необходим тщательный контроль изменений на коже и сетчатке (MHRA, 2015). Барбитураты могут быть эффективными в плане экономии средств, однако из-за предрасположенности вызывать взаимодействия с другими препаратами, плохой переносимости и возможности синдрома отмены их использование ограничено специализированными эпилептическими клиниками (Kwan et al., 2004) (уровень 4).

Пациенты, получающие вигабатрин, должны проходить специфический тщательный осмотр офтальмологом из-за риска развития концентрических дефектов полей зрения (Brodie et al., 2000).

Резистентная фокальная эпилепсия, ассоциированная с некоторыми первичными состояниями (например, внутримозговой опухолью, паранеопластическим лимбическим энцефалитом), требует мультидисциплинарного подхода, например, с консультацией онколога или невролога.

Фармакорезистентная генерализованная или неклассифицированная эпилепсия

РКИ продемонстрировали эффективность ламотриджина (Maguire et al., 2012), леветирацетама (Maguire et al., 2012; Lo et al., 2011), вальпроата натрия и топирамата в качестве дополнительного препарата для лечения генерализованной эпилепсии. Этосуксимид по-прежнему рекомендован для пациентов с абсансами. Руфинамид может быть эффективным при дроп-атаках у пациентов с синдромом Леннокса – Гасто (Glauser et al., 2008) (уровень 1++).

Для достижения лучшего терапевтического результата ламотриджин применяется совместно с вальпроатом натрия (Brodie et al., 1997). Также эффективность и хорошую переносимость в лечении фармакорезистентной генерализованной или неклассифицированной эпилепсии показал лакосамид. Терапевтический ответ был хорошим вне зависимости от дополнительного АЭП, однако комбинация лакосамида с АЭП, не блокирующим натриевые каналы, продемонстрировала более высокий уровень ответа на терапию и более низкий – побочных эффектов (Villanueva et al., 2012) (уровень 2+).

Рекомендации

При отсутствии ответа на рациональный АЭП необходимо пересмотреть диагноз эпилепсии и приверженность к лечению (степень С).

Комбинированная терапия должна быть назначена при неэффективности двух АЭП первой линии или при достижении контроля во время поэтапной замены АЭП (степень D).

В качестве дополнительного препарата при лечении фокальной эпилепсии могут быть использованы карбамазепин, эсликарбазепин, габапентин, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, перампанел, прегабалин, топирамат и зонисамид (степень А).

В качестве дополнительного препарата для лечения генерализованной эпилепсии могут быть использованы ламотриджин, леветирацетам, вальпроат натрия и топирамат (степень А).

АЭП в комбинации должны соответствовать типу припадков у пациента и, если это возможно, ограничиваться двумя или максимум тремя (степень В).

Уровни АЭП в крови

Необходимость рутинного мониторинга концентраций АЭП отсутствует (McKee et al., 1997; Jannuzzi et al., 2000; Tomson et al., 2000). Данные подтверждают клинически важную зависимость между дозой и терапевтическим ответом, а также дозой и токсичностью для карбамазепина и фенитоина. У вальпроата натрия или любого другого из более новых АЭП такую зависимость не наблюдают. Для фенитоина характерна фармакокинетика насыщения, что может сделать проблематичным точный подбор дозы без контроля концентрации. Однако для этих двух препаратов верхние и нижние границы целевого диапазона являются неточными и не применимы ко всем пациентам (McKee et al., 1997) (уровни 1+, 4).

Мониторинг уровня АЭП в крови необходим для ответа на конкретный клинический вопрос: может ли несоблюдение режима приема препарата объяснить недостаточный контроль над заболеванием? Для интерпретации результатов анализа необходимы специальные знания по причине нелинейности фармакокинетики некоторых АЭП и лекарственных взаимодействий, которые могут иметь место. Это особенно важно, учитывая отсутствие определенных целевых диапазонов доз для большинства АЭП (Patsalos et al., 2008).

В ситуациях, когда возможно изменение метаболизма препаратов, например, при беременности, измерение уровня АЭП в крови может быть полезным.

Рекомендации

Необходимость рутинного мониторинга концентраций АЭП отсутствует.

Ситуации, при которых измерение уровня АЭП в крови может быть полезным:

- подбор дозы фенитоина;
- определение приверженности к лечению;
- определение токсичности;
- ситуации, в которых возможно изменение метаболизма препаратов, например, при беременности;
- необъяснимая утрата контроля над заболеванием (степень D).

Определение уровня АЭП в крови лучше доверить специалисту-эпилептологу (3).

Лечение спровоцированных приступов

Приступы могут быть спровоцированы острыми метаболическими нарушениями, приемом некоторых лекарственных препаратов и синдромом отмены (например, алкоголя, бензодиазепинов, барбитуратов). Вызванные припадки могут возникать при употреблении психоактивных веществ (алкоголь, героин, кокаин, метадон, амфетамин, экстази). Риск повторения подобных приступов может быть снижен путем коррекции или устранения провоцирующего фактора.

В систематическом обзоре сообщалось о преимуществе бензодиазепинов по сравнению с плацебо в предотвращении припадков, связанных с алкогольной абстиненцией, однако этот вывод

сделан только на основании трех исследований (два из которых небольшие) и малом количестве сообщений. В этих исследованиях установлена тенденция к превосходству бензодиазепинов над другими лекарственными средствами для контроля припадков в данном случае (Amato et al., 2010). Долгосрочное лечение АЭП необходимо лишь в случае припадков без провоцирующего фактора.

Припадок является спровоцированным, если происходит в течение семи дней от начала острого состояния, такого как энцефалит, травма головы, инсульт, краниотомия, мозговое кровоизлияние. Есть данные, что АЭП могут снизить риск таких приступов в контексте черепно-мозговой травмы (фенитоин и карбамазепин), краниотомии (фенитоин) и церебральной формы малярии (фенобарбитал) (Temkin et al., 2001; Schierhout et al., 2001). Однако доказательства влияния профилактического лечения АЭП на последующее развитие эпилепсии отсутствуют. У пациентов с острым травматическим повреждением головного мозга профилактическое лечение АЭП не влияет на исходы заболевания, такие как смерть или инвалидность (Schierhout et al., 2001). Если после возникновения вызванных припадков назначена терапия АЭП, она должна использоваться краткосрочно, если только позже приступы не возникнут без провоцирующего фактора (уровень 1+).

Припадки, возникающие сразу после закрытой черепно-мозговой травмы, не предполагают назначения АЭП (McCrory et al., 1997) (уровень 3).

Рекомендации

Если приступы вызваны метаболическими нарушениями или приемом препаратов, внимание врача должно быть направлено на коррекцию или устранение провоцирующего фактора (3).

Пациенты с приступами, вызванными злоупотреблением алкоголя или запрещенных веществ, нуждаются в терапии зависимости (3).

Пациенты после инсульта или нейрохирургической операции не нуждаются в долгосрочной терапии АЭП (степень В).

Рекомендуется прекратить прием АЭП, назначенных для лечения припадков после инсульта, если только позже приступы не возникнут без провоцирующего фактора (степень С).

Побочные эффекты АЭП

Побочные эффекты АЭП встречаются часто и в большинстве случаев являются причиной отказа от приема препарата. Обычно они незначительны, однако некоторые из них могут угрожать жизни (Mattson et al., 1985; Marson et al., 1997; Collaborative Group for Epidemiology of Epilepsy, 1986). Точные данные о распространенности нежелательных реакций (НР) при длительном лечении АЭП немногочисленны. Почти все сообщения относятся к краткосрочным клиническим испытаниям. Как показывает опыт с вигабатрином и выпадением полей зрения, для определения всех НР необходимы долговременные наблюдения (Lawden et al., 1999). Люди пожилого возраста более подвержены проявлению побочных эффектов АЭП (уровни 1++, 1+, 3).

Дозозависимые побочные эффекты

Многие побочные эффекты АЭП являются дозозависимыми и предсказуемыми. Они могут быть сведены к минимуму путем медленной титрации. Если симптомы сохраняются, рекомендовано снижение дозы. Использование карбамазепина пролонгированного действия может уменьшить головокружение и помутнение зрения (побочные эффекты, связанные с пиковой дозой препарата) (Persson et al., 1990).

Аллергические побочные эффекты

Аллергические НР, как правило, возникают в первые недели лечения и являются потенциально опасными. Наиболее распространенной НР являются высыпания, наблюдающиеся у менее чем 10% пациентов при приеме карбамазепина, фенитоина и ламотриджина. В большинстве

случаев высыпания незначительны и исчезают сразу после прекращения приема АЭП. Тяжелые кожные реакции появляются у менее чем 1 из 1000 пациентов (Tennis et al., 1997; Rzany et al., 1999; Schlienger et al., 1998). Частота появления тяжелых кожных реакций увеличивается при быстром повышении начальной дозы АЭП (Guberman et al., 1999) (уровни 2+, 4).

Смертельно опасный синдром гиперчувствительности к АЭП с лихорадкой, высыпаниями, лимфаденопатией и полиорганной недостаточностью возникает у менее чем 4,5 из 10 тысяч пациентов, в основном при приеме карбамазепина, фенитоина и ламотриджина (Tennis et al., 1997). Важно отметить, что перекрестная чувствительность между этими АЭП встречается у 70% пациентов. Быстрое титрование дозы или взаимодействие между лекарственными средствами может увеличить риск данного синдрома (уровень 2+).

Незначительные патологические изменения со стороны анализа крови встречаются при приеме многих АЭП, большинство (незначительная лейкопения при приеме карбамазепина, тромбоцитопения при приеме вальпроата натрия) из них не требуют никаких вмешательств. Тяжелое нарушение формулы крови отмечается у 6 из 10 тысяч пациентов, однако данные о целесообразности регулярного контроля отсутствуют (Blackburn et al., 1998; Schmidt et al., 1982) (уровни 2+, 4).

Гипонатриемия ($\text{Na} < 135$ ммоль/л) наблюдается примерно у 20% пациентов, принимающих карбамазепин или окскарбазепин; данное состояние, как правило, хорошо переносится (van Amelsvoort et al., 1994). Если уровень $\text{Na} > 120$ ммоль/л и симптомы не наблюдаются, это не должно влиять на дозировки АЭП. Следует также помнить, что в снижении уровня натрия могут играть роль и другие препараты, которые можно отменить, если его уровень снизится значительно.

Увеличение уровня печеночных ферментов (γ -глутамилтрансферазы – в 90% случаев, щелочной фосфатазы – в 30%) наблюдается у пациентов, принимающих ферментиндуцирующие АЭП, и, как правило, не имеет клинического значения (Schmidt et al., 1982). Для определения функционального состояния печени на начальном этапе лечения АЭП выявление клинических симптомов более показательнее, чем рутинный контроль биохимических анализов крови (Pellock et al., 1991; König et al., 1998).

Острые психотические реакции иногда наблюдают при приеме вигабатрина, топирамата и тиагабина, особенно у пациентов с психическими расстройствами в анамнезе. Прекращение приема препарата обычно приводит к исчезновению этих НР (Schmitz et al., 1999) (уровень 4).

Системные побочные эффекты

Прием некоторых АЭП связан с увеличением или снижением массы тела. Это зависит от схемы лечения (например, доза, моно- или политерапия), а также других препаратов, принимаемых пациентом. Вероятность изменения массы тела должна быть рассмотрена при согласовании плана лечения с пациентом.

Седация и головокружение являются частыми жалобами в начале терапии АЭП, однако они, как правило, со временем прекращаются (Marson et al., 1997). Седация менее выражена при приеме АЭП, лицензированных после 1990 г. (например, ламотриджин, окскарбазепин и леветирацетам) (Kwan et al., 2001). Многие пациенты, получающие долговременную терапию АЭП, сообщают о когнитивных побочных эффектах, однако результаты исследований, призванных подтвердить этот факт, оказались противоречивыми. Было высказано предположение, что когнитивные расстройства могут быть следствием хронической эпилепсии (Cochrane et al., 1998; Vermeulen et al., 1995). Комбинированная терапия, вероятно, связана с более выраженными когнитивными нарушениями, чем монотерапия (Lammers et al., 1995) (уровни 1+, 2+, 4).

Исследование костной ткани необходимо включить в список обязательных процедур на этапе диагностики эпилепсии, поскольку ее нарушения связаны с хронической эпилепсией и ее лечением.

Рекомендации

При назначении АЭП важно не превышать максимальную дозу, указанную производителем (3).

Пациентов необходимо предупредить о частых возможных побочных эффектах и рекомендовать обращаться за медицинской помощью без промедления в случае высипаний, сонливости и рвоты, особенно в первые недели терапии (степень С).

Необходимость рутинного проведения анализа крови и постоянного контроля функции печени отсутствует (степень D).

Побочные эффекты со стороны костной системы

Прием АЭП связан с повышенным риском клинических переломов (Carbone et al., 2010; Jetté et al., 2011; Shiek Ahmad et al., 2012; Lee et al., 2010; Vestergaard et al., 2005). В одном систематическом обзоре сообщалось, что АЭП увеличивают риск переломов в 1,2-2,4 раза (Lee et al., 2010). Влияние приема фенобарбитала, карбамазепина, клоназепама и вальпроата натрия на состояние костей наиболее доказано (Lee et al., 2010; Vestergaard et al., 2005). Минеральная плотность кости у пациентов, принимающих данные препараты, оказалась ниже, а переломы при припадках возникали чаще (Lee et al., 2010; Vestergaard et al., 2005). Женщины в постменопаузе, принимающие АЭП, находятся в группе повышенного риска переломов (отношение рисков 1,44; 95% доверительный интервал 1,30-1,61). Большинство АЭП ассоциированы с повышенным риском нетравматических переломов у лиц старше 50 лет (Jetté et al., 2011) (уровни 2+, 2-).

При проведении систематического обзора не было обнаружено ни одного РКИ, исследующего терапевтические возможности для предотвращения переломов у пациентов с эпилепсией. Только в одном РКИ, включенном в обзор, сообщается, что употребление высоких доз витамина D может повышать минеральную плотность костной ткани у пациентов, принимающих АЭП (Lee et al., 2010).

Сравнительное исследование, включающее 150 человек, принимающих АЭП, и 506 человек, не принимающих таковых, показало, что о связи между приемом АЭП и риском переломов было известно менее 30% пациентов с эпилепсией (Shiek Ahmad et al., 2012). Данная область требует дальнейших исследований.

Рекомендации

Пациенты, принимающие АЭП, должны получать советы по питанию и образу жизни для минимизации риска остеопороза (степень С).

Психиатрические и поведенческие побочные эффекты

Изучение положительных и отрицательных психотропных эффектов АЭП у пациентов с эпилепсией показало, что прием леветирацетама, тиагабина, зонисамида, топирамата и вигабатрина сопровождается преимущественно нежелательными психотропными эффектами. Психозы наблюдались при приеме леветирацетама, тиагабина, топирамата и вигабатрина (Piedad et al., 2012).

Габапентин, прегабалин и ламотриджин оказывают преимущественно положительное психотропное действие, особенно в отношении аффективных расстройств (Piedad et al., 2012).

Методологические проблемы некоторых опубликованных исследований и риск смешения факторов означает, что данные результаты нужно рассматривать с осторожностью (уровень 1+).

Рекомендации

При принятии решения о наиболее подходящем препарате для лечения эпилепсии у каждого пациента следует иметь в виду возможные нежелательные психотропные эффекты АЭП (степень В).

У пациентов с поведенческими или психическими расстройствами в анамнезе АЭП следует использовать с осторожностью (3).

Отмена АЭП

Данные о риске рецидива приступов после прекращения приема АЭП представлены крупными мультицентровыми рандомизированными проспективными исследованиями сравнения продолжения терапии АЭП и поэтапной их отмены у взрослых и детей с эпилепсией, у которых приступы не наблюдались, по крайней мере, в течение последних двух лет (Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group, 1991). Отмена АЭП вызывала повышение риска рецидива эпилептических приступов. На риск рецидива также влияли продолжительность периода без припадков, тип приступов, наличие одного или нескольких припадков после начала лечения, количество АЭП, которые был вынужден принимать пациент.

Данные исследования были использованы для разработки прогностического индекса рецидива (Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group, 1993). Патологические результаты ЭЭГ на момент начала исследования свидетельствовали лишь о незначительном увеличении риска рецидива. Проведение ЭЭГ при принятии решения об отмене АЭП является необязательным. Высокий риск рецидива у пациентов с миоклонусом в анамнезе отражает высокий риск рецидива после отмены АЭП при ювенильной миоклонической эпилепсии. Прогностический индекс не был утвержден для внешней популяции, и потому должен использоваться с осторожностью (уровень 1++).

Важные факторы, влияющие на решение об отмене АЭП у взрослых пациентов, включают вождение автомобиля, род занятий, страх перед дальнейшими приступами, риски повреждений или смерти вследствие припадка, обеспокоенность длительностью лечения АЭП (DVLA, 2015).

Рекомендации

Для оценки рисков рецидива после отмены АЭП может быть использован прогностический индекс (степень А).

Вопрос о продолжении лечения или отмене АЭП следует обсуждать с пациентами, у которых приступы не отмечались, по крайней мере, последние два года (3).

Поэтапная отмена АЭП должна производиться медленно, в течение нескольких месяцев, дольше – при отмене барбитуратов и бензодиазепинов. Препараты необходимо отменять по очереди (3).

Альтернативные методы терапии

Альтернативные методы терапии, используемые в качестве дополнения к классическому лечению, становятся все более популярными (Owen et al., 2001; Scottish Health Service Advisory Council, 1997). Этот термин охватывает широкий спектр процедур, таких как акупунктура, хиропрактика, фитотерапия, гомеопатия, остеопатия, йога, традиционная китайская медицина и каннабиноиды. До сих пор нет точных данных в поддержку или против использования какого-либо конкретного метода альтернативной терапии для уменьшения частоты приступов у пациентов с эпилепсией.

Результаты систематических обзоров, охватывающих широкий спектр подходов, включая медитации (Arias et al., 2006), акупунктуру (Cheuk et al., 2008), когнитивно-поведенческую психотерапию (Ramaratnam et al., 2008), йогу (Ramaratnam et al., 2002; Li et al., 2009) и релаксационную терапию (Ramaratnam et al., 2008), были противоречивыми, а качество включенных исследований – зачастую низким. Систематические обзоры РКИ использования традиционной китайской медицины и каннабиноидов (Ramaratnam et al., 2008; Gloss et al., 2012) были низкого качества. Таким образом, достаточные доказательства в поддержку использования любого из этих подходов для лечения эпилепсии на данный момент отсутствуют (уровни 1++, 1+, 2++).

Важно знать, применяют ли пациенты какие-либо альтернативные лекарственные средства, и предупреждать о возможности побочных эффектов. Проблемы могут возникнуть при использовании некоторых лекарственных средств растительного происхождения вследствие их взаимодействия с АЭП. При употреблении зверобоя возможно снижение плазменной концентрации карбамазепина, фенобарбитала и фенитоина (Cott et al., 2001). Британский Национальный формуляр советует не употреблять одновременно препараты на основе зверобоя и АЭП. Также стоит с осторожностью использовать масло вечерней примулы (энотеры).

Некоторые препараты для ароматерапии (например, вербена, розмарин, фенхель сладкий, шалфей и полынь) могут оказывать активирующее воздействие на головной мозг и таким образом вызвать припадок (Epilepsy Action; 2015) (уровень 4).

Хирургические методы лечения

Нейрохирургические методы лечения являются эффективными для некоторых пациентов с эпилепсией, резистентных к лекарственной терапии (Wiebe et al., 2001; Chilcott et al., 1999). Важно рассматривать необходимость хирургических методов сразу же, как только будет установлена фармакорезистентность, поскольку чем моложе пациент, тем больше преимуществ может принести операция. Некоторые нейрохирургические процедуры предполагают резекцию части мозга. Цель такого лечения – добиться полного отсутствия приступов. После наиболее часто выполняемой операции – резекции передней и медиальной височной доли – около 70% пациентов больше никогда не испытывают приступов (McIntosh et al., 2001). Другие операции являются паллиативными и включают каллозотомию, субпиальную транссекцию, стимуляцию блуждающего нерва (СБН) (The Vagus Nerve Stimulation Study Group, 1995) и внутримозговую стимуляцию.

Для каждого пациента необходимо найти баланс между потенциальной выгодой от улучшения контроля над приступами, качества жизни и возможного снижения доз АЭП и рисками, связанными с проведением хирургической операции.

Рекомендации

При резистентных эпилепсиях необходимо рассмотреть вопрос о направлении пациента на нейрохирургическое лечение (степень В).

Оценка возможности выполнения потенциально излечивающей резекции проводится до рассмотрения паллиативных процедур, таких как СБН (степень D).

Стимуляция блуждающего нерва

Данные четырех систематических обзоров демонстрируют эффективность и относительную безопасность СБН для лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (Medical Services Advisory Committee, 2015; Englot et al., 2011; Privitera et al., 2002; Chambers et al., 2013). В одном систематическом обзоре при сравнении СБН с продолжением или изменением терапии АЭП было указано, что достаточные доказательства преимущества СБН при лечении резистентной эпилепсии отсутствуют, а для четверти пациентов она оказывается неэффективной (Medical Services Advisory Committee, 2015). Побочные эффекты СБН включают осиплость голоса, кашель, боль, парестезии и одышку (Privitera et al., 2002) (уровни 1++, 2-).

Рекомендации

Возможность применения СБН может рассматриваться для взрослых пациентов, которым выполнение резекции невозможно (степень С).

Внутримозговая стимуляция

Внутримозговая стимуляция используется для лечения пациентов с резистентной эпилепсией, которым по каким-либо причинам невозможно выполнение хирургической операции. Вследствие проведенных манипуляций в одном РКИ сообщается о снижении частоты припадков (Fisher et al., 2010).

Транскраниальная магнитная стимуляция и стимуляция тройничного нерва

Для того чтобы рекомендовать эти методы нефармакологического лечения, в настоящее время не имеется достаточно данных (DeGiorgio et al., 2013).

Подготовила Мария Ковальчук

Оригинальный текст документа читайте на сайте www.sign.ac.uk