Новое в эпилептологии

Рубрику ведет
Владимир Игоревич Харитонов – заведующий детским отделением ТМО «ПСИХИАТРИЯ», г. Киев, действительный член Европейской академии эпилептологии (EUREPA) и Международной ассоциации детских неврологов (ICNA)

Адрес для корреспонденции:
vkharytonov69@gmail.com

Уважаемые коллеги, мы продолжаем обзор статьи E. Burakgazi, J.A. French «Лечение эпилепсии у взрослых», опубликованной в журнале *Epileptic Disord* (2016; 18 (3): 228-39), в которой содержится актуальная информация о современных методах лечения эпилепсии.

Назначение антиконвульсантов является первым шагом в лечении пациентов с эпилепсией. Для улучшения контроля над припадками дополнительно могут быть использованы гормональная терапия, диета, хирургические манипуляции, нейростимуляция и техники, модифицирующие поведение. Клиницист должен помнить, что лечение пациента, страдающего эпилепсией, – это динамический процесс, на который влияют изменения в клинической картине заболевания, социальном состоянии и т.д. Это характерно как для медикаментозного лечения, так и хирургического. Пациенты, отвергающие хирургические методы, могут в дальнейшем изменить свое решение. Как правило, терапия также направлена на устранение других сочетанных состояний в дополнение к нарушениям внимания, сна, хроническим психиатрическим расстройствам, снижению интеллекта. Как отмечают авторы, для коррекции всех этих патологий необходимо создание мультидисциплинарной команды, которая бы включала невролога, нейропсихолога, психиатра.

По словам E. Burakgazi и J.A. French, около 2/3 пациентов с впервые диагностированной эпилепсией могут достичь ремиссии при назначении одного или двух антиконвульсантов. При этом, если пациент не отвечает на назначение двух антиконвульсантов в адекватной дозе в последовательных режимах монотерапии и в комбинации, он считается терапевтически резистентным и должен быть немедленно направлен в эпилептологический центр.

Наиболее используемым подходом является медикаментозная терапия. За последние два десятилетия для лечения эпилепсии около 12 новых антиконвульсантов были одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA). Эти препараты могут быть разделены на две основные группы: стимуляторы ферментов широкого и узкого спектра. Препараты узкого спектра обычно эффективны при фокальных припадках, вне зависимости от того трансформируются ли они во вторично генерализованные тонико-клонические судороги, однако могут спровоцировать абсансы и миоклонические приступы. Препараты широкого спектра демонстрируют хорошую эффективность при фокальных и генерализованных припадках. Их рекомендуют в качестве препаратов первого выбора при эпилепсиях неуточненной этиологии.

Как отметили E. Burakgazi и J.A. French, в настоящее время нет убедительных доказательств, что существует разница между эффективностью антиконвульсантов с различными механизмами действия в лечении фокальных судорог.

К тому же, в научных публикациях последних лет, включая пилотные клинические исследования, указывается на то, что большая группа антиконвульсантов имеет практически подобную эффективность при фокальных приступах. Однако в плане терапии пациентов с генерализованными идиопатическими эпилепсиями наблюдается очевидная разница в эффективности действия различных антиконвульсантов.

В большом рандомизированном исследовании (SANAD) пациентов с дебютировавшими припадками (в основном генерализованные) прием вальпроата был ассоциирован с большей эффективностью и лучшей переносимостью, чем прием ламотриджина или топирамата. Конечно, могут возникнуть вопросы по дизайну исследования, поскольку это уникальное исследование с использованием анализа сравнения различных групп и периодом наблюдения на протяжении шести лет. В дополнении к относительной эффективности и переносимости существует множество других факторов, которые необходимо учитывать при назначении антиэпилептической терапии: возраст, пол; стоимость, легкость использования, токсичность препарата; сопутствующее лечение.

Цель терапии пациентов с эпилепсией должна быть следующей: использовать как можно меньше антиконвульсантов, выбрать наименьшую оптимальную дозу препарата, чтобы достичь контроля припадков с приемлемой переносимостью и минимальными побочными эффектами. Лечение антиконвульсантами требует постепенного подбора лекарств в зависимости от степени контроля припадков, а так же от возможности пациента переносить антиэпилептическую терапию. Некоторые антиконвульсанты могут вызывать аггравацию эпилепсии, например генерализованные идиопатические эпилепсии.

Аггравация типичных и атипичных абсансов часто ассоциируется с приемом карбамазепина, вигабатрина, тиагабина, габапентина и в некоторой степени фенитоина. Причиной развития или учащения приступов ювенильной миоклонической эпилепсии может быть прием карбамазепина или фенитоина. Габапентин и ламотриджин, в свою очередь, могут вызвать миоклонус.

При подборе антиэпилептической терапии должны быть учтены следующие фармакокинетические аспекты препарата: всасывание, распределение, метаболизм и выведение. В идеале, антиконвульсант должен обладать линейным всасыванием с низким уровнем связывания с белком. За исключением габапентина и прегабалина, почти все антиконвульсанты пассивно абсорбируются из гастроинтестинальной мембраны практически линейно, используя механизмы активного транспорта для абсорбции, что приводит к накоплению вещества в высоких дозах. Поэтому линейная биодоступность наблюдается только при применении антиконвульсантов в низких и средних дозах.

Антиконвульсанты имеют различную степень связывания с альбумином. Несвязанная фракция является активным медикаментом, способным пересечь гематоэнцефалический барьер и влиять на центры головного мозга. Связывание с белком особенно важно у пациентов с гипоальбуминемией и сниженным почечным клиренсом. Препараты, обладающие высокой связываемостью с белками, конкурируют с другими лекарственными средствами, которые имеют аналогичные свойства. Это может привести к непредсказуемым результатам, образованию свободных фракций каждого вещества и усложнить интерпретации уровней связывания белка, поскольку обычно измеряется общий уровень (связанный и несвязанный).

Фенитоин, вальпроат и перампанел имеют самые высокие показатели связывания с белком. Второе поколение антиконвульсантов не имеет данных свойств. Большинство из них перед почечной экскрецией проходят биотрансформацию в печени, хотя некоторые выводятся из организма в неизмененном виде. Все антиконвульсанты первого поколения и некоторые нового, такие как фенобарбитал, ламотриджин и окскарбазепин, частично метаболизируются в печени, в основном при помощи системы фермента цитохрома P450, за которой следует почечная экскреция. Поэтому большинство антиконвульсантов являются объектом взаимодействия с другими препаратами метаболизирующимися в печени.

Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и примидон являются индукторами печеночных ферментов, в то время, как вальпроат – это ингибитор специфических изоферментов внутри системы печеночного цитохрома P450 (CYP), так же, как процесса глюкоронидации. Поэтому одновременное назначение антиконвульсантов первого поколения может повлиять на концентрацию других антиконвульсантов, медикаментов и/или гормонов. Антиконвульсанты второго поколения не обладают свойством влиять на систему ферментов цитохрома P450 или глюкоронидацию, за исключением топирамата и окскарбазепина, которые в высоких дозах имеют легкий индуцирующий эффект. В связи с этим препараты данной категории должны назначаться пациентам с эпилепсией, которые постоянно принимают другие лекарственные средства (не антиконвульсанты).

Во время неотложных состояний, включая эпилептический статус, частых припадков, либо когда пациент не может принимать препарат перорально (после операции или при нарушении функций желудочно-кишечного тракта) необходимо использовать парентеральное введение. Следует отметить, что такие препараты, как фенитоин, фосфенитоин, вальпроат, леветирацетам, лакозамид, фенобарбитал, лоразепам и мидазолам имеют внутривенную форму введения.

Для достижения оптимальной дозы, выбранный антиконвульсант должен подбираться до наименьшей эффективной дозы. Если припадки не поддаются контролю, то дневную дозу следует постепенно повышать до исчезновения припадков или до появления нежелательных эффектов.

При приеме большинства антиконвульсантов эффект отмечается спустя дни или недели после достижения эффективной терапевтической дозы. Чтобы не допустить токсичности, дозы некоторых препаратов необходимо титровать постепенно. В исключительных случаях, когда у пациентов наблюдаются частые припадки, можно прибегнуть к быстрой титрации. Использование рекомендованных схем помогает избежать тяжелых реакций гиперчувствительности, а также токсического воздействия на центральную нервную систему. Известно, что дозы выше среднего могут улучшить контроль припадков всего на 20-30 %. Измерение содержания антиконвульсантов в сыворотке крови позволяет специалисту отслеживать ответ на действие препарата, не достигая стадии развития побочных действий.

Терапевтический ответ отличается у всех пациентов. Существует два важных фактора определяющих ответ на антиконвульсант: фармакокинетика и фармакодинамика. Фармакокинетические факторы влияют на уровень антиконвульсанта в тканях мозга и крови. Фармакодинамические факторы вызывают различный ответ вещества головного мозга на действие препарата. Основная цель мониторирования уровня антиконвульсантов в крови – удерживать эти показатели в пределах «индивидуального» терапевтического окна. «Популяционное» терапевтическое окно определяется как разброс концентрации препарата в сыворотке крови, при которой отмечается оптимальный клинический ответ с минимальными побочными эффектами в определенной популяции пациентов. «Популяционное» терапевтическое окно полезно при изначально выбранной терапевтической дозе. Однако, если пациент не достиг оптимального терапевтического ответа в пределах окна, рекомендуется повышать дозу до достижения оптимального эффекта (учитывая как эффективность, так и безопасность).

Продолжение читайте в следующем номере