СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по лечению абсансных припадков

Несмотря на широкую распространенность эпилепсий, которые сопровождаются абсансными припадками, диагностика и лечение этого состояния достаточно сложный и длительный процесс. Предлагаем вашему вниманию обзор статьи Pascal V. «Current and emerging treatments for absence seizures in young patients», которая была опубликована на страницах журнала *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (2013:9; 963-975), где представлены фармакологические и нефармакологические методы лечения различных типов абсансов.

Абсанс – это разновидность эпилептического припадка, которая характеризуется транзиторным нарушением сознания с наличием или без других клинических признаков, а также появлением на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) диффузных пик-волновых разрядов различной продолжительности (от 3 до 30 секунд). Как правило, приступы могут возникать в любом возрасте, но чаще всего они развиваются у детей и подростков, составляя около 10% всех судорожных припадков в этих возрастных группах (Panayiotopoulos, 2001).

Согласно классификации Международной противоэпилептической лиги по электро-клиническим характеристикам абсансы подразделяют на типичные, атипичные, миоклонические и миоклонии век с абсансами (ILAE, 1981).

При появлении типичного абсансного припадка на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) отмечаются генерализованные регулярные синхронные пик-волновые разряды с частотой более 2,5 Гц. Глубокое нарушение сознания может сопровождаться автоматизмами, вегетативными нарушениями, особенно при длительном припадке, а иногда — легким миоклонусом (Hirsch et al., 2008; Onat et al., 2013).

Во время атипичного абсансного припадка на ЭЭГ появляются диффузные пик-волновые разряды с нерегулярной активностью и частотой менее 2,5 Гц. У пациента наблюдаются вариабельные формы нарушения сознания, клинические симптомы менее выражены, иногда проявляются просто замедлением выполняемых в данный момент действий, иногда сопровождаются миоклонусом и медленной кратковременной потерей мышечного тонуса.

При миоклонических абсансах картина ЭЭГ схожа с типичными абсансами, однако приступ сопровождается выраженными билатеральными ритмическими клоническими судорогами. При миоклонии век с абсансом на ЭЭГ регистрируются ритмические диффузные полиспайк-волновые разряды с частотой 5-6 Гц, отсутствует выраженное нарушение сознания (Weiergräber et al., 2010).

Типичный абсансный припадок наблюдается при идиопатической генерализованной эпилепсии у лиц с нормальным психомоторным развитием и без патологических изменений на ЭЭГ (Hirsch et al., 2008). При детской абсансной эпилепсии типичный абсансный припадок возникает, как правило, в возрасте от 2 до 12 лет, и в большинстве случаев исчезает с наступлением подросткового возраста. При ювенильной абсансной эпилепсии преобладающим типом припадков являются абсансы, которые часто сопровождаются тонико-клоническими судорогами (Hirsch et al., 2008).

Атипичные абсансные припадки возникают у детей и взрослых, как правило, на фоне эпилептических энцефалопатий, сопровождаются задержкой психомоторного развития(Weiergräber et al., 2010). Эта патология не является самостоятельным заболеванием. Довольно часто атипичные абсансы сопровождают такие заболевания как синдром Леннокса-Гасто, эпилепсию с постоянными пик-волновыми разрядами во время сна, эпилепсию с миоклонически-астатическими приступами и синдром Драве (Weiergräber et al., 2010).

Лечение типичных абсансов

Зачастую прогноз детской абсансной эпилепсии достаточно благоприятный, поскольку она не провоцирует во время приступов нейрональных повреждений (Shorvon, 2005) и обычно спонтанно исчезает в возрасте 6-7 лет (Currier et al., 1963). Однако заболевание негативно отражается на качестве жизни детей:

- снижается успеваемость в школе (Wirrell et al., 1997);
- увеличивается риск несчастных случаев (Wirrell et al., 1996);

- возникают расстройства внимания, выраженность которых, по-видимому, не зависит от частоты приступов (Mirsky et al., 1960; Killory et al., 2011);
- чаще возникают тревожно-депрессивные и другие аффективные расстройства (Vega et al., 2011).

Главным критерием эффективности в клинических исследованиях противоэпилептических препаратов (ПЭП) является снижение количества припадков, а также выраженности тех нарушений, которые непосредственно ими обусловлены (Glauser et al., 2013). Стоит отметить, что лишь в нескольких исследованиях проводилось изучение влияния лечения на когнитивно-поведенческие расстройства, которые проявляются независимо от частоты припадков (Glauser et al., 2013).

В клинической практике целью лечения является максимальное снижение частоты припадков без развития побочных эффектов, поэтому в большинстве случаев клиницисты рекомендуют монотерапию. Длительность лечения может сокращаться, по крайней мере, при детской абсансной эпилепсии, когда припадки прекращаются спустя несколько лет после их начала (Panayiotopoulos, 2001). Терапия может быть отменена спустя 1-2 года после прекращения припадков при условии, что на ЭЭГ не отмечаются патологические изменения (Hirsch, 2008).

Препараты первой линии

В публикациях основных руководств по лечению эпилепсии, в качестве ПЭП первой линии рекомендуется использовать вальпроевую кислоту, этосуксимид и ламотриджин (Glauser, 2006; Nunes, 2012).

Этосуксимид

Этосуксимид является одним из первых препаратов для лечения абсансной эпилепсии. Он появился вскоре после триметадиона (больше не используется в клинической практике из-за токсичности). Основной механизм действия этосуксимида – блокада потенциал-зависимых кальциевых каналов Т-типа, благодаря чему он уменьшает таламо-кортикальную гипервозбудимость (Coulter, 1989).

Клиническая эффективность препарата была показана в публикации Zimmerman et al. (1958), в которой терапевтический ответ (снижение частоты припадков на 80%) наблюдался у 66% из 109 пациентов. Кроме того, припадки полностью прекратились у 61% участника с установленными абсансами. Результаты последних ретроспективных анализов больших когорт пациентов подтвердили высокий процент полного прекращения припадков у тех, кто принимал этосуксимид (Covanis, 1992; Hwang, 2012).

Препарат, как правило, хорошо переносится. Из побочных явлений у пациентов иногда возникают жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, поэтому рекомендуется разделять дневную дозу на два приема и принимать вместе с едой (Panayiotopoulos, 2001). Редко возникают тяжелые побочные эффекты, такие как апластическая анемия, кожные и аллергические реакции. Следует отметить, что препарат не эффективен при припадках других типов, в частности тонико-клонических (Panayiotopoulos, 2001).

Вальпроевая кислота

С начала применения в клинической практике вальпроевая кислота была довольно эффективной при генерализованных припадках (Carraz et al., 1964). В настоящее время она является препаратом выбора при генерализованных эпилепсиях (Marson et al., 2007). По предположениям ученых, вальпроевая кислота имеет несколько механизмов действия: блокада потенциал-зависимых натриевых каналов и кальциевых каналов L-типа, а также повышение внутримозговой концентрации ГАМК (White et al., 2010).

По данным ретроспективных исследований, у пациентов, принимающих вальпроевую кислоту, был достаточно высокий процент полного прекращения припадков (77%-85%) (Covanis et al., 1992; Hwang et al., 2012), а также отмечалось значительное снижение частоты и продолжительности полиспайк-волновых разрядов (более чем в 80%) (Villarreal, 1978).

Также доступны результаты контролируемого плацебо исследования, в которое были включены дети с резистентными приступами и другими типами припадков (Erenberg, 1982). После 2-х недельного приема плацебо, 17 детей перевели на прием вальпроевой кислоты в течение 10-недельного периода. Средний процент ответивших на лечение (уменьшение количества припадков на 75%) составил 82%, а у 59% пациентов припадки прекратились полностью (Erenberg, 1982).

Как отмечают авторы, вальпроевая кислота не всегда имела хорошую переносимость у детей и иногда вызывала нарушение внимания, увеличение веса, усталость и ажитированные состояния.

Ламотриджин

Ламотриджин является ПЭП широкого спектра действия. Изначально он применялся при фокальных припадках, однако в 1995 г. в ретроспективном исследовании была показана его эффективность при абсансах (Ferrie, 1995). Установлено, что его основным механизмом действия является блокада потенциал-зависимых натриевых каналов (White et al., 2010). Однако спектр активности этого соединения шире, нежели у «классических» блокаторов натриевых каналов, например карбамазепина (White et al., 2010). Некоторые ученые высказали предположение о других механизмах действия препарата, в частности, способности влиять на управляемые циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемые каналы (HCN), что объясняет его эффективность при абсансах (Poolos, 2012).

Довольно обнадеживающими были первые проспективные исследования, по данным которых у 55-56% пациентов припадки прекратились полностью (Coppola et al., 2004; Holmes et al., 2008). В двойном слепом контролируемом плацебо

исследовании с участием 29 детей ламотриджин продемонстрировал большую эффективность, нежели плацебо (Frank et al., 1999). Более того, в некоторых публикациях были представлены достаточно хорошие результаты применения комбинации вальпроевой кислоты и низких доз ламотриджина при устойчивых к лечению абсансах (Ferrie et al., 1995; Gericke, 1999; Buoni et al., 1999).

Недостатком ламотриджина является риск тяжелых кожных аллергических реакций, что требует длительного периода титрования дозы (Panayiotopoulos, 2001).

Рандомизированные проспективные сравнительные исследования

Вальпроевая кислота и этосуксимид

Два проспективных рандомизированных исследования, в которые были включены лица с впервые диагностированной эпилепсией, показали сравнительно одинаковые результаты между группами приема этосуксимида и вальпроевой кислоты: полное прекращение припадков в 85% против 86% и в 80% против 70%, соответственно (Callaghan, 1982; Martinovic, 1983). Еще в одном двойном слепом исследовании также не было обнаружено статистически значимых отличий эффективности этосуксимида и вальпроевой кислоты (Sato et al., 1982).

Вальпроевая кислота и ламотриджин

Coppola et al. (2004) провели двойное слепое проспективное исследование 37 пациентов с впервые диагностированной эпилепсией. Полное прекращение припадков спустя 3 месяца и 1 год лечения составило 63% и 68% в группе приема вальпроевой кислоты и 37% и 53% в группе приема ламотриджина соответственно.

Вальпроевая кислота, ламотриджин и этосуксимид

Glauser et al. (2013) провели проспективное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование с участием 453 пациентов с детской абсансной эпилепсией. Первичным критерием эффективности было количество пациентов, у которых полностью прекратились припадки без развития побочных эффектов в течение среднего (16-20 недель) и длительного (1 год) периодов наблюдения. Полным считалось прекращение абсансов, если они не отмечались членами семьи, не развивались при проведении теста на гипервентиляцию, а также отсутствовала соответствующая симптоматика при записи видео-ЭЭГ в течение часа. При приеме вальпроевой кислоты и этосуксимида были получены лучшие результаты, нежели при приеме ламотриджина как в 16-20-недельном периоде исследования (58 %, 53 % и 29 % соответственно), так и по результатам длительного периода (44 %, 45% и 21 % соответственно). Дозировка вальпроевой кислоты в течение 16-20-недельного периода составила 34,9±16 мг/кг/сут, этосуксимида — 33,5±15 мг/кг/сут, а ламотриджина — 9,7±6 мг/кг/сут. В течение 16-20-недельного периода наблюдения не было обнаружено разницы в переносимости вальпроевой кислоты, этосуксимида и ламотриджина. В течение годового периода наблюдения вальпроевая кислота переносилась хуже, в частности по причине прибавки в массе тела (8% пациентов группы приема вальпроевой кислоты преждевременно выбыли из исследования по этой причине).

Авторы пришли к выводу, что ламотриджин более эффективен, нежели плацебо. Этосуксимид и вальпроевая кислота схожи по эффективности и превышают в этом ламотриджин. При длительном применении этосуксимид и ламотриджин имеют лучшие показатели переносимости, нежели вальпроевая кислота.

Таким образом, вальпроевая кислота и этосуксимид продолжают оставаться основными препаратами для лечения абсансов. Этосуксимид является препаратом выбора при детской абсансной эпилепсии ввиду его хорошей переносимости. Однако при ювенильной абсансной эпилепсии предпочтение среди препаратов первой линии рекомендовано отдавать вальпроевой кислоте.

Препараты второй и третьей линии терапии

Бензодиазепины

Основными препаратами этой группы для лечения устойчивых эпилепсий являются клобазам и клоназепам. Они оба имеют риск привыкания и вызывают такие побочные эффекты как сонливость, атаксия или гиперактивность. В двойном слепом 17-недельном исследовании с участием 79 детей клоназепам уступал по эффективности этосуксимду: 91,7 % против 69,8 % соответственно. Эффективность клобазама при абсансах изучалась лишь в одном ретроспективном исследовании с участием 53 пациентов.

Таким образом, эффективность бензодиазепинов при абсансах не имеет достаточной доказательной базы.

Леветирацетам

Fattore et al. (2011) провели двойное слепое многоцентровое двухнедельное исследование по оценке эффективности леветирацетама по сравнению с плацебо с участием 59 детей и подростков с впервые установленным диагнозом эпилепсии. Полное прекращение припадков, клинически и по данным ЭЭГ, наблюдалось у 23,7 % пациентов в группе приема леветирацетама и 4,8 % — в группе плацебо. Леветирацетам хорошо переносился, однако дозы были сравнительно небольшими — 30 мг/кг/сут. Примечательно, что в последующей открытой фазе исследования при приеме вальпроевой кислоты и этосуксимида припадки прекратились у большинства пациентов, у которых не было терапевтического ответа на препарат даже в более высоких дозах (Auvin, 2011).

Таким образом, несмотря на хорошие результаты на животных моделях и в ранних исследованиях, леветирацетам продемонстрировал небольшую

клиническую эффективность при типичных абсансных припадках.

Топирамат и зонизамид

Топирамат и зонизамид являются ПЭП широкого спектра действия с множественными механизмами активности, которые показали свою эффективность на животных моделях (White, 2010). К сожалению, отсутствуют рандомизированные исследования по оценке их клинической эффективности.

В одном проспективном исследовании (n = 45) оценивалась эффективность зонизамида у пациентов с типичными и атипичными абсансами. У 51% пациента наблюдалось клиническое прекращение припадков без оценки ЭЭГ (Wilfong et al., 2005). При приеме топирамата и зонизамида не сообщалось о случаях ухудшения типичных абсансов.

В настоящее время нет достаточных доказательств клинической эффективности топирамата и зонизамида при типичных абсансах. Поэтому использование этих соединений следует ограничить лишь случаями устойчивыми к лечению эпилепсии.

Амантадин и ацетазоламид

В двух ретроспективных исследования было показано возможную эффективность противовирусного препарата амантадина при устойчивых к лечению типичных абсансах (Shahar et al., 1992; Perry et al., 2012), однако оценка эффективности в них проводилась на основании отсутствия припадков, без учета данных ЭЭГ.

Ацетазоламид — ингибитор карбоангидразы, эффективность которого при абсансах была показана на животных моделях (Poolos, 2012), а также в двух ранних исследованиях, в которых снижение частоты припадков на 80% наблюдалось в 48% и 71% случаев соответственно (Lombroso et al., 1960; Chao, 1961).

По причине слабой доказательной базы эти соединения следует использовать в случаях устойчивости к лечению другими препаратами.

Лечение атипичных абсансов

По данным опубликованных обзоров, пациенты с атипичными абсансными припадками могут давать такой же фармакологический ответ, как и пациенты с типичными формами абсансов (Arzimanoglou et al., 2009; Beaumanoir et al., 2005). Это утверждение, однако, не было подтверждено в проспективных рандомизированных исследованиях. На данном этапе есть лишь небольшая доказательная база эффективного лечения атипичных абсансов. Стоит отметить, что ни в одном из данных исследований, не проводился видео-ЭЭГ мониторинг для выявления именно этой патологии.

По наблюдениям авторов, вальпроевая кислота и этосуксимид могут быть потенциально эффективными при атипичных абсансах (Schmidt et al., 2000). Эта рекомендация основана на клиническом опыте, а также на данных ранних ретроспективных исследований неоднородных выборок пациентов (Jeavons et al., 1977; Covanis et al., 1982). Как правило, при синдроме Леннокса-Гасто вальпроевая кислота используется чаще, нежели этосуксимид, поскольку она защищает и от других типов припадков. По некоторым сведениям, прием вальпроевой кислоты снижала частоту атипичных абсансов на 25-30% (Arzimanoglou et al., 2009). Кроме того, при синдроме Драве, вальпроевая кислота и этосуксимид одинаково уменьшали количество атипичных абсансов (Tsuda et al., 2013).

Для контроля атипичных абсансов могут быть эффективны бензодиазепины, однако риск развития седативного эффекта ограничивает их применение. В большом Канадском ретроспективном исследовании, в котором оценивалась эффективность клобазама при различных эпилептических синдромах, у 139 пациентов регистрировались атипичные абсансы. У большинства этих пациентов отмечался терапевтический ответ (Canadian Clobazam Cooperative Group, 1991). В исследовании по применению клобазама при синдроме Леннокса-Гасто, его эффективность при атипичных абсансах не была зарегистрирована (Ng et al., 2011). Необходимо отметить, что применение бензодиазепинов, особенно внутривенное, может усугубить тонические судороги при данном синдроме.

В 16-недельном рандомизированном, контролируемом плацебо исследовании пациентов с синдромом Леннокса-Гасто (n = 169) ламотриджин не продемонстрировал эффективность по отношению к атипичным абсансам (13% уменьшение частоты припадков в группе приема ламотриджина по сравнению с 38% в группе плацебо) (Motte et al., 1997). У пациентов с синдромом Драве, ламотриджин не влиял на частоту проявления атипичных абсансов, однако увеличение частоты других типов припадков отмечалось в 80% случаев (Guerrini et al., 1998). На сегодня данных для оценки эффективности топирамат и леветирацетама при атипичных абсансах недостаточно. Опубликованные исследования не продемонстрировали однозначных результатов (Sachdeo et al., 1999; De Los Reyes et al., 2004; Huber et al., 2004).

Руфинамид – ПЭП с широким спектром действия, который зарекомендовал себя как эффективное средство при синдроме Леннокса-Гасто. В рандомизированном, контролируемом плацебо 12-недельном исследовании (n = 139) частота атипичных абсансов снизилась на 50,6% в группе приема руфинамида, а в группе с плацебо на 29,8% (Glauser et al., 2008). Результаты нескольких ретроспективных исследований свидетельствуют о возможной эффективности зонизамида при атипичных абсансных приступах (Piña-Garza et al., 2011; Yamauchi, 2004; Lee, 2010).

Таким образом, лечение атипичных абсансов, по сравнению с типичными, является достаточно непростой задачей для клиницистов. Несмотря на отсутствие точной доказательной базы, существует мнение об эффективности вальпроевой кислоты и этосуксимида. Клобазам также может иметь преимущества в лечении атипичных абсансов. В двойном слепом

Таблица. Эффективность ПЭП при различных типах абсансов

	Типичный абсансный припадок	Атипичный абсансный припадок	Миоклония век с абсансом	Миокло-нический абсанс	Основное преимущество препарата	Основной недостаток препарата
Вальпроевая кислота	+++	++	++	++	Эффективна при всех типах припадков	Не следует назначать девушкам детородного возраста
Этосуксимид	+++	++	+?	++	Минимум побочных эффектов	Неэффективен при тонико-клонических припадках
Ламотриджин	++	+	+?	+?	Хорошая переносимость	Необходим длительный период титрования дозы
Леветирацетам	+	?	++	?	Хорошая переносимость	
Руфинамид	?	++	?	++?	Эффективен при дроп-атаках при синдроме Леннокса-Гасто	Недостаточно данных об эффективности
Бензодиазе-пины	++	++ (клобазам)	++ (клоназепам)	?	Быстрое наступление эффекта	Существует риск привыкания и зависимости

Примечания: Адаптировано согласно Pascal V., 2013. Степень эффективности: +++ – высокая; ++ – умеренная; + – слабая; ? – неизвестно.

исследовании препарат руфинамид оказался более эффективным, нежели плацебо, что свидетельствует о его успешном применении и положительных результатах лечения.

Миоклония век с абсансами

Лечение миоклонии век достаточно длительное, к тому же заболевание часто продолжается и во взрослом возрасте. С терапевтической точки зрения этот тип припадков скорее можно считать миоклоническими приступами, нежели истинными абсансами. Преимущество в данном случае имеют ПЭП, которые эффективны при фоточувствительности. По данным ретроспективных исследований, результативным оказался прием вальпроевой кислоты, этосуксимида и бензодиазепинов (особенно клоназепама), при этом процент ответивших на лечение вальпроевой кислотой составил около 72% пациентов (Covanis, 2005). Этосуксимид не рекомендуют использовать в качестве монотерапии по причине риска возникновения сопутствующих тонико-клонических припадков. В проспективном 12-недельном исследовании леветирацетам применялся в средней дозировке 2000 мг/сут (n = 35), при этом терапевтический ответ наблюдался у 80% случаев, а прекращение припадков — у 17% (Striano et al., 2008).

Таким образом, вальпроевая кислота и леветирацетам продемонстрировали одинаковую эффективность для лечения этого синдрома.

Миоклонические абсансы

Поскольку миоклонические абсансы довольно редко проявляются, проспективных исследований по лечению этого вида эпилепсии не проводилось. Рекомендации основаны на клиническом опыте и сериях случаев. Миоклонические абсансы часто устойчивы к лечению, потому монотерапия рекомендуется редко. Большинство авторов рекомендуют комбинацию вальпроевой кислоты и этосуксимида (Bureau, 2005; Wallace, 1998). Опубликованная серия исследований из трех случаевпоказала, что при назначении руфинамида частота припадков уменьшается на 50% (Häusler et al., 2011).

Таким образом, лечение миоклонических абсансов предполагает использование комбинации вальпроевой кислоты и этосуксимида, также может быть рекомендован руфинамид.

В таблице приведена эффективность ПЭП при различных типах абсансов.

Выводы

Наибольшее количество крупномасштабных рандомизированных клинических исследований было проведено у пациентов с типичными абсансными припадками.

По мнению автора, препаратом выбора при детской абсансной эпилепсии является этосуксимид (если отсутствуют другие типов припадков). При ювенильной эпилепсии в качестве препарата первой линии предпочтение должно отдаваться вальпроевой кислоте. Для изучения эффективности ПЭП при атипичных абсансах необходимы дальнейшие исследования, в дизайн которых обязательно будет включен длительный видео-ЭЭГ мониторинг. Во время проведения этих исследований также следует определять насколько уменьшение частоты припадков повлияет на связанные с заболеванием когнитивные и поведенческие нарушения.

Подготовила ***Лариса Калашник***