Протиепілептичні препарати для лікування фокальних та генералізованих нападів у дорослих пацієнтів з епілепсією

Основою лікування пацієнтів з епілепсією є протиепілептичні препарати. Нині доступна значна їх кількість, але ведення таких пацієнтів потребує ретельного знання фармакокінетики цих засобів, дозування і механізму дії. До вашої уваги представлено огляд рекомендацій із медикаментозної терапії епілепсії в дорослих пацієнтів, які розробили фахівці Мексиканської академії неврології (AMN, 2019). Вони були опубліковані у статті L. Rivera-Castano et al. «Clinical guideline: antiepileptic drugs of choice for focal and generalized seizures in adult patients with epilepsy» видання *Revista Mexicana de Neurociencia* (2019; 20 (2): 82–88) для допомоги клініцистам у встановленні правильного діагнозу та призначенні оптимального лікування фокальних і генералізованих нападів.

Рекомендації містять запитання у форматі PICO: P — популяція пацієнтів або проблема; I — пошук інформації за видом втручання; C — порівняння основного втручання з альтернативним; O — очікуваний результат. До кожного запитання автори дали відповіді на підставі даних доказової медицини. Рівні доказовості базуються на результатах рецензованих індексованих публікацій і міжнародних рекомендацій, таких як настанови Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE) та Національного інституту здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE), а також рекомендацій Пріоритетної програми епілепсії (PPE). Клінічні аспекти, які слід брати до уваги при виборі ПЕП як терапії першої лінії, представлені в табл. 1.

Запитання 1

Якою є фармакокінетика протиепілептичних препаратів?

Новим протиепілептичним препаратам (ПЕП) загалом притаманна передбачувана фармакокінетика та незначний ризик взаємодії з іншими ліками, зумовлені низьким або нульовим рівнем їх зв'язування з білками сироватки крові. Переважно такі препарати екскретуються нирками або метаболізуються ізоферментами без участі P450 і мають низький потенціал індукування/інгібування різних систем печінкових ферментів (табл. 2) (Patsalos et al., 2016).

Запитання 2

Які переваги та обмеження монотерапії для контролю епілепсії у дорослих пацієнтів?

Лише в 70-х рр. минулого століття клінічну практику поліпрагмазії на початку терапії стали піддавати сумніву через токсичні ефекти та брак наукових доказів щодо вищої ефективності двох–трьох ПЕП, ніж одного. За даними перших обсерваційних досліджень того часу, в пацієнтів з епілептичними нападами при переході з полі- на монотерапію, як правило, фіксували менше несприятливих явищ і кращий контроль нападів (Genton and Roger, 1997).

Оптимальний ПЕП у межах монотерапії має бути ефективним для контролю будь-якого типу епілептичних нападів із добре вивченим механізмом дії, простою фармакокінетикою та фармакодинамікою (табл. 3).

Таблиця 1. Клінічні аспекти, які слід брати до уваги при виборі ПЕП як терапії першої лінії

Властивості ПЕП	Аспекти, пов'язані з пацієнтом	Інші чинники
Первинний ПЕП залежно від типу судом	Спадковий анамнез	Доступність ПЕП
Ідіосинкратичні реакції	Вік початку нападів	Вартість ПЕП
Дозозалежні побічні ефекти	Стать	
Фармакокінетика	Супутні захворювання	
Фармакодинаміка	Супутня медикаментозна терапія	
Тератогенність	Здатність ковтати	
Взаємодія		
Препарат з негайним/пролонгованим вивільненням		

Примітка. ПЕП — протиепілептичний препарат.

Адаптовано згідно з Glauser T. et al. ILAE treatment guide-lines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006. Vol. 47. P. 1094–120.

Таблиця 2. Дозування, механізм дії, лікарська форма та фармакокінетика доступних протиепілептичних препаратів для лікування дорослих пацієнтів з епілепсією*

ПЕП	Початкова доза	Фінальна терапевтична доза	Механізм дії	Форма з пролонгованим вивільненням	Форма для парентерального застосування	Біодоступність (%)	T_{max} (год)	Об'єм розподілу (л/кг)	Зв'язування з білками плазми 37 °С (%)	Час напіввиведення (год)	Кліренс (л/кг/год)
БРВ	50 мг 1 доза	25–100 мг 2 дози	SV2	Немає	Є	100	0,25–3	0,5	≤ 22	9	3,6 л/год
КБЗ	100–400 мг 2–3 дози	600–1200 мг 2–3 дози	SC	Є	Немає	75–85	2–24	0,8–2	70–80	16–24	0,133
КЛБ	5 мг 2 дози	5 мг 2 дози	G	Немає	Немає	90–100	2	0,9–0,4	87–90	20	–
КЛЗ	–	1–20 мг 1–3 дози	G	Немає	Немає	80–90	1–4	3	80–90	20–60	0,09
ДЗП	Перорально та в/в 0,15–0,2 мг/кг максимум — 10 мг/дозу	–	G	Немає	Є	75–100	1–4	1,1	95	32–47	–
ЕСМ	250 мг 2 дози	1500 мг 2–3 дози	CC	Немає	Немає	90–95	3–7	0,65	0	30–60	0,01–0,015

Закінчення таблиці 2

ПЕП	Початкова доза	Фінальна терапевтична доза	Механізм дії	Форма з пролонгованим вивільненням	Форма для парентерального застосування	Біодоступність (%)	T_{max} (год)	Об'єм розподілу (л/кг)	Зв'язування з білками плазми 37 °C (%)	Час напіввиведення (год)	Кліренс (л/кг/год)
ГБП	300 мг 3 дози	600 мг 3 дози	G	Немає	Немає	60	2–4	0,9	0	4–6	0,12–0,13
ЛКЗ	100 мг 2 дози	200 мг 2 дози	SC	Немає	Є						
ЛЕВ	125–500 мг 2 дози	1000–3000 мг 2 дози	SV2	Є	Є	95–100	0,6–1,3	0,5–0,7	< 10	6–8	0,6 мл/хв/кг
ЛТГ	12–50 mg 1–2 дози	100–600 мг 1–2 дози	SC	Немає	Немає	95–100	2–5	0,9–1,22	55	24–35	0,044–0,84
ОКС	300–600 мг 2 дози	600–2400 мг 2 дози	SC	Є	Немає	95–100	4,5	0,7–0,8	40	4–9	–
ФБ	25–50 мг 1–2 дози	100–200 мг 1–2 дози	G	Немає	Є	95–100	8	0,42–0,75	45–60	50–140	0,006–0,009
ПГБ	150 мг 2 чи 3 дози	200–600 мг 2 чи 3 дози	G	Немає	Немає	90–100	< 1	0,56	0	6,3	0,083
ФТ	200–300 мг 2 чи 3 дози	300–500 мг 2 чи 3 дози	SC	Немає	Є	85–90	10–15	0,5–0,8	70–95	7–48	0,003–0,02
ПРМ	100–125 мг 1–2 дози	750–2000 мг 1–2 дози	G	Немає	Немає	90–100	3–4	0,6–1	20–30	5–18	0,006–0,0009
ТПМ	25–50 мг 2 дози	125–200 мг 2 дози	M	Є	Немає	80–100	3,7	0,55–0,8	9–17	15–23	0,022–0,036
ВГБ	500 мг 2 дози	1500 мг 2 дози	G	Немає	Немає	60–80	2–3	0,8	-	4–7	0,102–0,114
ВПА	200–300 мг 2–3 дози	1000–3000 мг 2–3 дози	M	Є	Є	< 100	1–8	0,1–0,4	88–92	15–17	0,01–0,115

Примітки: * Дані отримані для препаратів, доступних у Мексиці. ПЕП — протиепілептичний препарат; БРВ — бриварацетам; КБЗ — карбамазепін; КЛБ — клобазам; КЛЗ — клоназепам; ДЗП — діазепам; ЕСМ — етосуксимід; ГБП — габапентин; ЛКЗ — лакозамід; ЛЕВ — леветирацетам; ЛТД — ламотриджин; ОКС — окскарбазепін; ФБ — фенобарбітал; ПГБ — прегабалін; ФТ — фенітоїн; ПРМ — примідон; ТПМ — топірамат; ВГБ — вігабатрин; ВПА — вальпроат; в/в — внутрішньовенно. Механізм дії: SV2 — зв'язування з білком синаптичних везикул SV2; SC — блокатор натрієвих каналів, G — аналог γ-аміномасляної кислоти, CC — блокатор кальцієвих каналів T-типу, M — множинний механізм.

Адаптовано згідно з Patsalos P.N. Antiepileptic Drug Interactions. A Clinical Guide. 3rd ed. London, UK: Springer; 2016.

Для таких засобів, як зазначають дослідники, характерна відсутність зв'язування з білками плазми та активних метаболітів для уникання взаємодії з будь-якими ПЕП або препаратами інших груп з огляду на супутні захворювання, які зазвичай характерні для осіб з епілепсією (табл. 4, 5) (Scheffer et al., 2017; Fisher et al., 2017). Ідеальному протиепілептичному препаратові, на думку вчених, притаманне збалансоване співвідношення ефективності й переносимості/безпеки та помірна вартість, адже пацієнти з епілепсією застосовують згадані засоби регулярно та на постійній основі (Chen et al., 2018). M.J. Brodie et al. (2018) представили результати проспективного дослідження за участю 1 тис. 795 осіб (середній вік 32 роки; діапазон — 9–93 роки). Учасники раніше не отримували ПЕП і вперше стали їх застосовувати впродовж 1982–2012 рр. Із 63,7 % осіб 57,3 % позбулися нападів завдяки монотерапії та 6,4 % — завдяки політерапії. Інші 36,3 % вважалися рефрактерними і приймали два або більше ПЕП без контролю нападів (*рівень доказовості IV*) (Chen et al., 2018).

Монотерапія — це золотий стандарт для початку лікування фокальних і генералізованих нападів у дорослих пацієнтів. Хоча близько 20–30 % цих осіб, як відомо, не досягають такого результату (Chen et al., 2018).

Запитання 3

Які ПЕП є препаратами вибору лікування нападів із фокальним початком у дорослих пацієнтів, а які — нападів із генералізованим початком?

Стартову монотерапію призначають на підставі фармакокінетики та фармакодинаміки препаратів із поступовим збільшенням дозування до досягнення належної рекомендованої терапевтичної дози. У дорослих пацієнтів з епілепсією слід брати до уваги аспекти, пов'язані з конкретним ПЕП, індивідуальними характеристиками, а також біодоступність і вартість препарату (табл. 1) (Glauser et al., 2006).

Вибір антиконвульсанту як стартової терапії залежить від:

1. Визначення типу епілептичного нападу.
2. Встановлення типу епілепсії, епілептичного синдрому.
3. Постановки діагнозу епілептичного синдрому.
4. Визначення етіології епілепсії.

Запитання 4

Як визначити, що ПЕП першої лінії неефективний для лікування епілепсії у дорослого пацієнта, та якими є рекомендації з монотерапії іншим препаратом?

Якщо, попри належне застосування протиепілептичних препаратів першої лінії в адекватних дозуваннях та дотримання пацієнтом з епілепсією відповідного режиму терапевтичних заходів, не вдається досягти належного контролю нападів, як зазначають автори, слід з'ясувати: чи правильно встановлено тип нападів і провести диференційну діагностику із залученням підходів клінічного оцінювання і тестування (табл. 4) (Glauser et al., 2006; Xiao et al., 2015; Genton, 2000; Somerville, 2009; Thurman et al., 2018).

Запитання 5

Якщо терапії двома або більше препаратами недостатньо для повного контролю нападів у дорослих, які ПЕП є варіантом вибору, коли потрібно поєднати два засоби?

Як зазначають учені, натепер не проводили досліджень подвійної терапії рівнів доказовості I, II або III. За даними IV рівня доказовості, 4–25 % пацієнтів, які не відповідають на монотерапію, надалі потребуватимуть застосування двох ПЕП для повного контролю нападів (Chen et al., 2018; Joshi et al., 2018).

На підставі експериментальних даних запропоновано поєднувати ПЕП із різними механізмами дії, мінімальною взаємодією та різними спектрами побічних ефектів (табл. 2) (Stafstrom, 2010; Brodie and Sills, 2011). Продемонстровано, що найефективнішою є комбінація блокатора натрієвих каналів із широким спектром ПЕП, які мають множинний механізм дії: наприклад, ламотриджином і вальпроатом (слід брати до уваги тератогенний потенціал) (табл. 6 і 7) (Kumari et al., 2016; Ramaratnam et al., 2016; Yasam et al., 2016; Joshi et al., 2017; Taing et al., 2017; Poolos et al., 2017; Lee et al., 2018).

Таблиця 3. Рекомендації щодо застосування монотерапії епілептичних нападів у дорослих пацієнтів

Рекомендації та обґрунтування	Рівень доказовості	Клас рекомендації
Повний контроль епілептичних нападів відбувається за призначення ПЕП відповідно до синдрому або типу приступів	I та III	A
Розпочинати лікування слід з монотерапії ПЕП	I та III	A
Дозу ПЕП підвищувати поступово до досягнення рекомендованої терапевтичної	IV	R-PPE
Важливий послідовний підхід у лікуванні; пацієнт має бути поінформований щодо ризиків припинення терапії	IV	R-PPE

Примітки: ПЕП — протиепілептичний препарат; PPE — пріоритетна програма епілепсії.

Адаптовано згідно з Rivera-Castano L. et al. Clinical guideline: antiepileptic drugs of choice for focal and generalized seizures in adult patients with epilepsy. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2019. Vol. 20, № 2. P. 82–88.

Таблиця 4. Рекомендації щодо застосування монотерапії фокальних нападів у дорослих пацієнтів

Рекомендації та обґрунтування	Рівень доказовості	Клас рекомендації
ПЕП вибору для початку монотерапії при фокальних нападах є леветирацетам, карбамазепін, фенітоїн, ламотриджин	I та III	A
Використання вальпроатів підкріплене даними з рівнем доказовості II та III	II та III	B
Монотерапія фенобарбіталом чи примідоном підкріплена даними з рівнем доказовості II та III, без статистично значущих відмінностей щодо можливих побічних ефектів при лікуванні карбамазепіном та фенітоїном	II та III	C
Застосування вігабатрину підкріплене даними з рівнем доказовості II, в одному дослідженні, яких бракує для рекомендації препарату в монотерапії, зважаючи на ризик і користь	I та IV	C
Бракує даних для рекомендації бриварацетаму, габапентину, окскарбазепіну, прегабаліну і топірамату в монотерапії	IV	U

Адаптовано згідно з: Nolan S.J. et al. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4: CD001769; Nevitt S.J. et al. Antiepileptic drug immunotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Epilepsy Group*. 2017; Campos M.S. et al. Comparative efficacy of antiepileptic drugs for patients with generalized epileptic seizures: systematic review and network meta-analyses. *Int J Clin Pharm*. 2018. Vol. 40. P. 589–98.

Таблиця 5. Рекомендації щодо монотерапії генералізованих нападів у дорослих пацієнтів

Рекомендації та обґрунтування	Рівень доказовості	Клас рекомендації
Леветирацетам, ламотриджин і вальпроати рекомендовані як стартова монотерапія для контролю генералізованих моторних і немоторних нападів	II та III	A
При генералізованих немоторних нападах етосуксимід і вальпроати є ПЕП першої лінії рекомендації, як і ламотриджин	II та III	A
Топірамат може мати переваги як монотерапія генералізованих моторних нападів (тоніко-клонічних, тонічних, клонічних)	II та III	B
Карбамазепін, габапентин, фенітоїн, окскарбазепін і вігабатрин посилюють генералізовані, моторні (міоклонічні) та немоторні (абсансні) напади	IV	R-PPE
У жінок дітородного віку слід брати до уваги тератогенний потенціал ПЕП, особливо топірамату та вальпроатів		R-PPE

Адаптовано згідно з: Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev*. 2000; 22: 75–80. Somerville E.R. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia*. 2009. Vol. 50, № 8.P. 31–6. Nolan S.J. et al. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4: CD001769; Nevitt S.J. et al. Antiepileptic drug immunotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Epilepsy Group*. 2017; Campos M.S. et al. Comparative efficacy of antiepileptic drugs for patients with generalized epileptic seizures: systematic review and network meta-analyses. *Int J Clin Pharm*. 2018. Vol. 40. P. 589–98.

Таблиця 6. Рекомендації щодо застосування подвійної терапії за фокальних нападів у дорослих пацієнтів

Рекомендації та обґрунтування	Рівень доказовості	Клас рекомендації
Якщо монотерапія ПЕП з одним або різними лікувальними режимами (рекомендації класів А–В) виявилася неефективною, можна поєднати два ПЕП (рекомендації класів А-В), що мають різні механізми дії: (SC + M), (SC + SV2), (SC + G) або (SV2 + M)	I–III	A
ВПА інгібує процес глюкуронізації, збільшуючи період напіввиведення ЛТД. У такий спосіб при поєднанні з ВПА дозу ЛТД потрібно повільно підвищувати до досягнення мінімальної терапевтичної дози, щоб уникнути розвитку побічних ефектів	I–III	A
Бракує даних, щоб рекомендувати застосування комбінації двох ПЕП з однаковим механізмом дії, наприклад, двох ПЕП із множинними механізмами дії: (M + M)	IV	U
Поєднання двох ПЕП з однаковим механізмом дії, таких як блокатори SC (SC + SC) або аналоги ГАМК (G + G), не рекомендоване через повідомлення про неефективність та зростання частоти побічних ефектів	IV	R-PPE
Найефективнішою комбінацією двох ПЕП із різними механізмами дії для контролю фокальних нападів у дорослих пацієнтів, які не відповіли на монотерапію, є (SC + M): ЛТД (рекомендація класу А) + ВПА (рекомендація класу В)	IV	R-PPE

Примітки: SC — натрієвий канал, M — множинний механізм дії, SV2 — зв'язування з білком синаптичних везикул SV2, G — аналог γ-аміномасляної кислоти, PPE — пріоритетна програма епілепсії, ЛТД — ламотриджин, ВПА — вальпроат.

Адаптовано згідно з Stafstrom C.E. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol*. 2010; 23: 157–163; Brodie M.J., Sills G.J. Combining antiepileptic drugs — rational polytherapy? *Seizure*. 2011. Vol. 20. P. 369–375.

Таблиця 7. Рекомендація щодо застосування подвійної терапії за генералізованих нападів у дорослих пацієнтів

Рекомендація та обґрунтування	Рівень доказовості	Клас рекомендації
Якщо монотерапії ПЕП з одним або різними лікувальними режимами (рекомендації класу А) виявилося недостатньо, необхідно поєднати два ПЕП (рекомендації класу А), що мають різні механізми дії: (SC + M), (SC + SV2) або (SV2 + M)	IV	R-PPE

Примітки: SC — натрієвий канал, M — множинний механізм дії, SV2 — зв'язування з білком синаптичних везикул SV2PPE — пріоритетна програма епілепсії.

Адаптовано згідно з Chen Z. et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018. Vol. 75. P. 279–278.

Висновки

Медикаментозне лікування з використанням протиепілептичних препаратів є важливою ланкою успішного ведення пацієнтів з епілепсією. Завдяки використанню для лікування фокальних або генералізованих нападів монотерапії ПЕП 70–80 % пацієнтів досягають ремісії.

Автори зазначають, що як стартова терапія фокальних та генералізованих нападів у дорослих пацієнтів монотерапія є золотим стандартом. У разі неможливості досягти повного контролю нападів при застосуванні для лікування одного ПЕП додають другий з іншим механізмом дії.

Якщо напади зберігаються під час лікування протиепілептичними препаратами в адекватних дозуваннях та дотримання належного терапевтичного режиму, необхідно за допомогою клінічного оцінювання та діагностичних тестувань з'ясувати, чи правильно було визначено пацієнту тип нападів.

Підготувала ***Олена Коробка***

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.revtexneurociencia.com