

Новые возможности применения Депакина при эпилепсии

В. А. КАРЛОВ, П. Н. ВЛАСОВ, О. В. АНДРЕЕВА, Т. Ю. НОСКОВА.
Кафедра неврологии и нейрохирургии ИГМСУ.

Стратегия и тактика лечения эпилепсии менялась на протяжении XX века. Предпринятый ранее нами анализ (В. А. Карлов, 1977–1999) динамики лечения показал, что изменения в стратегии касались, прежде всего, приоритета цели.

В первые три-четыре десятилетия приоритетом воздействия терапевтической стратегии эпилепсии был припадок, который и являлся целью лечения.

В 50–60-е годы с появлением большого арсенала психотропных препаратов появилась возможность влияния и на психические изменения, и, таким образом, приоритетом стало воздействие на обе основные составляющие заболевания — припадки и психику. Приоритетом и целью лечения стала болезнь.

В последние десятилетия положение изменилось коренным образом: приоритетом становится сам больной, а целью лечения — качество его жизни.

Такой динамике соответствует и историческая трансформация тактики лечения. В 20–30-е годы в распоряжении практикующего врача фактически был лишь один фенobarбитал, в соответствии с чем использовалась монотерапевтическая тактика. Однако уже к концу этого периода и в особенности в 40–50-е годы арсенал антиэпилептических препаратов (АЭП) обогатился рядом новых средств: сукцинимид (Суксилеп), Майсолол (гексамидин), в России — Бензонал. И это коренным образом изменило тактику лечения: предпочтение стали отдавать политерапии (полипрагмазии), т.е. сочетанию нескольких препаратов. В частности, в нашей стране вошли в повсеместную практику комбинации разных АЭП. Достаточно вспомнить таблетки Кармановой, пилюли Андреева, смесь Серейского и др.

На чем основывалась подобная тактика? Конечно же, на представлении об аддитивности терапевтического действия разных АЭП и возможности вследствие этого снижения доз каждого из них. Шло время, появились новые АЭП, главные из которых — карбамазепин, вальпроаты, ламотриджин, и стало ясно, что тактика полипрагмазии себя оправдывает лишь в единичных случаях и то, как правило, при сочетании двух препаратов. Это связано с тем, что, во-первых, суммируются, главным образом, токсические, а не терапевтические эффекты и, во-вторых, все классические АЭП, кроме вальпроатов, обладают энзиминдуцирующими свойствами в отношении микросомальных ферментов печени (главным образом, цитохрома 450). Вследствие этого происходит взаимная индукция метаболизма препаратов, их терапевтические концентрации в сыворотке крови снижаются и, при этом, весьма значительно.

При обследовании 50 больных, направленных к нам по поводу некурабельности и находившихся на политерапии 3 препаратами и более, установлен огромный разброс их концентраций в крови. При этом ни в одном случае ни один препарат не достигал терапевтического уровня!

В настоящее время количество новых АЭП растет лавинообразно, а тактика изменилась радикально, она сформулирована нами как «монотерапия — разумная политерапия». Очень важно, что при выборе лекарственного средства надо учитывать не только тип припадка и форму эпилепсии, но и спектр возможных негативных влияний препарата на больного, причем не только токсических и аллергических, но и потенциальную способность провоцировать припадки другого вида.

Практически все классические АЭП при воздействии на припадки одного типа могут вызывать приступы другого типа: сукцинимиды — судорожные, Фенитоин (дифенин) и карбамазепин — абсансы и миоклонии, ламотриджин — миоклонии.

Мы сформулировали следующее требование к АЭП: широта действия — мишень. Это значит, что препарат должен быть потенциально эффективен при любых типах эпилептических припадков и формах эпилепсии, т.е. по типу припадков и форме эпилепсии он не должен иметь противопоказаний и в то же время должен иметь свою мишень, т.е. тип припадка и форму эпилепсии, при которых его эффективность чрезвычайно важна. Такими препаратами на сегодняшний день являются только вальпроаты, наилучшим из которых считается Депакин, имеющий дурантную форму (Депакин-хроно).

По нашим данным, действенность Депакина-хроно при генерализованных судорожных припадках и абсансах превышает 90%, а при сложных парциальных припадках (симптоматическая и криптогенная эпилепсия) достигает 75%.

С 1986 г. мы изучаем эпилепсию с коррелятами абсансов в ЭЭГ (больные с абсансными формами заболевания, либо с генерализованными судорожными приступами). Однако в ходе исследований были обнаружены корреляты абсансов в ЭЭГ и при парциальной эпилепсии. На первом этапе помимо обычных клинико-ЭЭГ сопоставлений был применен метод зрительных выз-

ванных потенциалов. Он позволил выявить в 12% случаев асимметрию и асинхронность компонентов ЗВП у больных с идиопатической эпилепсией при наличии в ЭЭГ типичной абсансной активности. Корреляты абсансов зарегистрированы также у 5% больных с височной эпилепсией. Это обосновало предположение о возможности происхождения абсансов из медиобазальных височно-лобных очагов с моментальной генерализацией эпилептической активности.

На втором этапе, в частности, были изучены 40 больных с коррелятами абсансов в ЭЭГ, в том числе 11 с парциальной эпилепсией. Применены: спектральный анализ ЭЭГ, амплитудное картирование, метод дипольной локализации источника эпилептической активности, метод электромагнитной томографии низкого разрешения. При этом удалось подтвердить локализацию эпилептического фокуса в медиальных отделах лобных долей.

Накопленный нами 15-летний опыт лечения больных с парциальной эпилепсией и коррелятами абсансов в ЭЭГ показал, что основополагающим фактором, определяющим выбор АЭП у таких больных, является абсансная активность, на что мы указывали еще в 1990 г. Практически во всех подобных случаях карбамазепин оказался неэффективен, а успех достигался применением Депакина и лишь в единичных случаях — комбинацией обоих препаратов.

Следующий аспект применения Депакина — катамениальная эпилепсия.

Изучено 49 больных. Проведены мониторинг уровня половых гормонов и их релизинг-факторов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон, ЛГ, ФСГ), а также АЭП (карбамазепин, вальпроат) в середине фолликулярной, лютеиновой фаз менструального цикла (МЦ). Исследования проводили по принципу «случай-контроль». При приеме как карбамазепина, так и вальпроата выявлены односторонние изменения гормонального профиля: достоверное снижение эстрадиола в фолликулярную фазу МЦ по сравнению с контролем. Однако более выраженные отклонения были у больных, получавших карбамазепин.

Что касается АЭП, то среднетерапевтические концентрации в сыворотке крови достигали у карбамазепина при дозах около 10 мг/кг/сут., а у Депакина при дозах около 15 мг/кг/сут. При этом у карбамазепина в лютеиновую фазу концентрации достоверно снижались по сравнению с фолликулярной, в то время как концентрации Депакина не зависела от фаз МЦ, что является преимуществом препарата.

Еще один из аспектов изучения эффективности Депакина — беременность.

Прежде всего следует отметить, что Депакин является единственным из используемых в России АЭП, не обладающим ферментиндуцирующими свойствами и, таким образом, не влияющим на метаболизм оральных контрацептивов (ОК). Следовательно, он не повышает риск беременности у лиц, использующих ОК.

Нами установлено, что беременность не сопровождается падением концентрации Депакина в сыворотке крови, более того, концентрация может даже повышаться на 25%. Поэтому у беременных дозу препарата можно снижать (конечно, под контролем мониторингирования концентраций в сыворотке крови). При этом, как известно, Депакин в отличие от других АЭП почти не содержится в материнском молоке и не снижает содержания витамина К.

Все АЭП обладают определенным риском развития у плода мальформаций, у Депакина, в частности, высок риск нарушения закрытия каудального отдела нервной трубки. По данным литературы, риск наиболее высок (до 2%) при значительных дозах препарата, полипрагмазии, в особенности при наличии подобной патологии у родителей.

Мы наблюдали 14 беременных, получавших Депакин в виде монотерапии в суточной дозе 1000 мг, либо в комбинации с карбамазепином в дозах соответственно 900–1500 мг/сут. и 600–800 мг/сут. Во всех случаях до (при планировании беременности) или в ее дебюте родителям будущей матери была назначена рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника, и spina bifida была исключена.

Проводили мониторинг уровня АЭП и показателей фетоплацентарного комплекса (эстриол, α -фетопротеин).

Выявлена тенденция к повышению уровня α -фетопротеина в крови, тем не менее, ни в одном случае не было отмечено патологии беременности или родов, так же как и мальформаций у плода.

Полученные нами данные обосновывают расширение спектра применения Депакина при эпилепсии.