

Принципы рациональной терапии эпилепсии

✎ А.С. Петрухин, К.В. Воронкова, О.А. Пылаева, А.А. Холин, Т.М. Ахмедов

*Кафедра неврологии и нейрохирургии Педиатрического факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

В статье рассматриваются современные принципы лечения больных эпилепсией. Рассматривается тактика индивидуального подбора антиэпилептической терапии, а также вопросы наблюдения за больными в течение многолетней, часто пожизненной противосудорожной терапии. Акцент делается на переносимости антиэпилептических препаратов и проблеме комплайнса, предлагаются методы профилактики и коррекции нежелательных эффектов.

Ключевые слова: антиэпилептические препараты, переносимость, комплайнс, качество жизни.

Целью лечения эпилепсии является уменьшение частоты приступов или полная их редукция при отсутствии клинически значимых **нежелательных эффектов** (НЭ). В настоящее время особое внимание уделяют качеству жизни больных эпилепсией, включая различные сферы жизни: физическое и психическое здоровье, образование, социальное и психологическое функционирование.

Основа лечения эпилепсии — длительный регулярный прием **антиэпилептических препаратов** (АЭП) для профилактики возникновения эпилептических приступов. Большое значение придается переносимости **антиэпилептической терапии** (АЭТ) и вопросам комплайнса — желанию пациента правильно выполнять рекомендации врачей, наличию взаимопонимания врача и пациента (а также его семьи). Своевременное выявление и коррекция НЭ — неотъемлемый компонент лечения эпилепсии. В отдельных случаях сохранение редких приступов с минимальными клиническими проявлениями и даже более частых приступов, не представляющих опасности для больного, может быть более целесообразно, чем увеличение числа АЭП или их

доз, приводящее к снижению качества жизни пациента.

Приблизительно у 20% больных АЭП неэффективны. Эти пациенты рассматриваются как кандидаты для нейрохирургического лечения эпилепсии, а также для применения других фармакологических и нефармакологических методов лечения.

Необходимым условием для назначения любого метода лечения эпилепсии служит уверенность в диагнозе, однако у каждого четвертого больного, получающего лечение по поводу эпилепсии, диагноз установлен неверно (у этих больных возникают пароксизмальные состояния другой этиологии, ошибочно расценивающиеся как эпилептические приступы).

Медикаментозное лечение эпилепсии требует от врача глубоких знаний АЭП: эффективности в зависимости от типа приступов, острых и хронических НЭ, фармакокинетики, терапевтических доз и режимов титрования дозы, лекарственных взаимодействий, противопоказаний к назначению.

АЭП могут быть высокоэффективными при правильном применении, однако могут оказывать и токсическое действие. Баланс между терапевтическими и токсическими эффектами АЭП — главный вопрос в лечении эпилепсии. Этот баланс не может быть достигнут без тщательной оценки ча-

Контактная информация: Воронкова Кира Владимировна, kiravoronkova@yandex.ru

стоты и характера эпилептических приступов, анамнеза, сопутствующей терапии других заболеваний и индивидуальных особенностей каждого пациента. Пациенты (или родители больных детей) должны получить подробную информацию о целях медикаментозного лечения эпилепсии, его эффективности, НЭ и продолжительности терапии, иначе врач столкнется с невыполнением назначений, иллюзиями и недоверием со стороны больного.

Выделяют несколько категорий пациентов с эпилепсией, требующих особого внимания и особого терапевтического подхода: дети, пожилые люди, женщины (особенно детородного возраста), пациенты с умственной отсталостью. Хотя стоимость АЭП не должна определять выбор лечения, этот фактор нельзя не учитывать у малообеспеченных пациентов.

Выбор АЭП

Выбор АЭП определяется множеством факторов, причем значение этих факторов существенно зависит от того, применяется ли препарат в монотерапии или в сочетании с другими АЭП.

Характеристики, определяющие выбор АЭП:

- эффективность при определенных типах приступов (специфичность терапевтического действия);
- выраженность терапевтического эффекта;
- спектр терапевтической эффективности;
- безопасность;
- переносимость;
- НЭ (особенно тяжелые и угрожающие жизни);
- фармакокинетика;
- фармакодинамика;
- механизм действия;
- лекарственные взаимодействия;
- скорость титрования дозы;
- необходимость в проведении лабораторных исследований во время лечения;

- частота введения и простота применения;
- стоимость лечения.

Особое значение при политерапии имеют механизм действия, фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

Выбор АЭП прежде всего определяется **типом приступов** (таблица). Некоторые АЭП могут быть высокоэффективными при отдельных типах приступов и эпилептических синдромов, но противопоказаны при других. Например, карбамазепин является препаратом первого выбора при фокальных приступах, однако при идиопатических генерализованных эпилепсиях его назначения следует избегать. Существуют АЭП широкого спектра, которые эффективны при многих типах фокальных и генерализованных приступов, — к ним относятся вальпроат, леветирацетам, ламотриджин, топирамат и зонисамид.

Безопасность и переносимость АЭП

Показатели безопасности и переносимости значительно варьируют у разных АЭП. Негативные последствия терапии, связанные с НЭ, могут перевешивать любой положительный эффект терапии в виде редукции приступов. Так как в настоящее время в арсенале врача-эпилептолога имеется множество эффективных АЭП, есть возможность избежать назначения при лечении эпилепсии препаратов, вызывающих серьезные НЭ (особенно фатальные, тератогенные и НЭ, значительно снижающие качество жизни). Из новых АЭП леветирацетам рассматривается как препарат с наилучшей переносимостью, а при приеме топирамата частота развития НЭ наиболее высока. Карбамазепин, ламотриджин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал и зонисамид часто вызывают реакции идиосинкразии и синдром гиперчувствительности (СГ), который может привести к летальному исходу.

Рекомендации по применению АЭП для лечения эпилептических приступов и синдромов

Эпилептические приступы / синдромы	АЭП первого выбора*	АЭП второго выбора*
Фокальные (простые и сложные) приступы (со вторичной генерализацией в тонико-клонические приступы или без таковой)	Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал <i>Леветирацетам, окскарбазепин, ламотриджин, топирамат</i>	Клобазам, вальпроат <i>Габапентин, зонисамид, прегабалин, тиагабин</i>
Только первично-генерализованные тонико-клонические приступы	Вальпроат, фенобарбитал, фенитоин <i>Леветирацетам, ламотриджин, топирамат</i>	Карбамазепин <i>Окскарбазепин</i>
Только миоклонические приступы	Клоназепам, вальпроат, фенобарбитал <i>Леветирацетам</i>	Фенитоин, этосуксимид <i>Топирамат, зонисамид</i>
Только абсансы (типичные и атипичные)	Вальпроат, этосуксимид <i>Ламотриджин</i>	Клоназепам <i>Зонисамид, топирамат</i>
Негативный миоклонус и атонические приступы	Этосуксимид, вальпроат <i>Леветирацетам</i>	Клоназепам <i>Зонисамид, топирамат</i>
Тонические приступы	Вальпроат, фенитоин, фенобарбитал <i>Топирамат, ламотриджин</i>	Клоназепам, клобазам <i>Зонисамид</i>
Все синдромы фокальной эпилепсии	Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал <i>Леветирацетам, окскарбазепин, ламотриджин, топирамат</i>	Клобазам, вальпроат <i>Габапентин, зонисамид, прегабалин, тиагабин</i>
Детская абсансная эпилепсия	Этосуксимид, вальпроат <i>Ламотриджин</i>	Клоназепам
Юношеская абсансная эпилепсия	Вальпроат, этосуксимид <i>Ламотриджин</i>	Клоназепам <i>Зонисамид, топирамат, леветирацетам</i>
Юношеская миоклоническая эпилепсия	Вальпроат, фенобарбитал <i>Леветирацетам, топирамат</i>	Клоназепам, этосуксимид <i>Зонисамид, ламотриджин</i>
Фотосенситивная эпилепсия и другие рефлекторные эпилептические приступы	Вальпроат <i>Леветирацетам</i>	Клоназепам <i>Ламотриджин</i>
Синдром Леннокса—Гастро и другие эпилептические энцефалопатии [#]	Вальпроат <i>Ламотриджин, леветирацетам, руфинамид, топирамат, зонисамид</i>	Клобазам, клоназепам, этосуксимид, фенитоин <i>Фелбамат</i>

* Перечислены в порядке убывания значимости, новые АЭП выделены курсивом.
[#] Выбор АЭП в большей степени зависит от преобладающего типа приступов.

У женщин, детей и пожилых пациентов наиболее высок риск НЭ при приеме некоторых АЭП: например, при приеме вальпроата наибольший риск НЭ существует у младенцев и женщин детородного возраста. При проведении АЭТ у детей необходимо тщательно контролировать ее негативное влияние на рост и массу тела.

Частота осложнений АЭТ остается высокой и колеблется от 7 до 25% по данным разных авторов. При появлении тяжелых осложнений возникает необходимость отменить препарат (даже если он эффективен в отношении контроля приступов) и изменить схему терапии.

АЭП условно разделяются на группы или **поколения** в зависимости от времени их создания. К I поколению (“старые” АЭП) относят бромиды, барбитураты (фенобарбитал, примидон, бензонал), бензодиазепины (клоназепам, диазепам, нитразепам), гидантоины (фенитоин), ко II поколению – сукцинимиды (этосуксимид), карбамазепин, производные вальпроевой кислоты, бензодиазепины (лоразепам), к III поколению (“новые и новейшие” АЭП) – ламотриджин, топирамат, фелбамат, вигабатрин, габапентин, тиагабин, окскарбазепин, леветирацетам, зонисамид, бензодиазепины (клобазам).

Поскольку при создании новых АЭП стремятся к высокой эффективности и безопасности, то негативные влияния убывают от “старых” антиконвульсантов к АЭП последнего поколения. Эффективность антиконвульсантов достигается в результате комплексного действия на различные звенья эпилептогенеза. Однако характер НЭ в некоторой степени также определяется механизмами действия препарата.

НЭ и осложнения АЭТ подразделяются на реакции идиосинкразии, дозозависимые и хронические. Предлагается рассмотреть НЭ и осложнения АЭТ в зависимости от влияния на системы органов.

Нарушения системы пищеварения

Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, запоры, поносы, анорексия, повышение аппетита, боли в животе) относятся к наиболее распространенным НЭ, они особенно характерны для АЭП, влияющих на уровень печеночных ферментов (вальпроаты, карбамазепин и др.). Легкие и умеренно выраженные желудочно-кишечные расстройства, не проходящие самопроизвольно или при снижении дозы, как правило, не требуют отмены АЭП и корригируются на фоне симптоматической терапии, направленной на улучшение функции печени, моторики желудочно-кишечного

тракта, приема ферментных и антацидных препаратов.

Один из распространенных НЭ – **повышение уровней печеночных ферментов** в плазме крови. Повышение уровней аминотрансфераз наблюдается у 30–50% пациентов, принимающих АЭП группы вальпроевой кислоты, что может являться дозозависимым обратимым состоянием и наблюдаться в начальном периоде терапии, а также при сочетании с фенобарбиталом или фенитоином. В этом случае отмены препарата не требуется, а целесообразным будет проведение курсов гепатопротекторной терапии.

Такое бессимптомное повышение уровней печеночных ферментов следует отличать от **лекарственного гепатита** с развитием печеночной недостаточности. Токсический гепатит относится к реакциям идиосинкразии и характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью. Риск его развития повышен у детей младше 3 лет (особенно в условиях политерапии), у пациентов с метаболическими нарушениями, заболеваниями печени в семейном анамнезе и при одновременном применении салицилатов. Отмена вальпроатов и симптоматическая терапия в некоторых случаях не препятствуют прогрессированию печеночной недостаточности. Больные и их родственники должны быть информированы о первых проявлениях печеночной недостаточности, чтобы при их появлении немедленно обратиться к врачу.

Для снижения риска гепатопатии необходим регулярный контроль уровней печеночных ферментов, билирубина и протромбина в первые 6 мес терапии. Рекомендуется прекращать лечение вальпроевой кислотой при повышении уровня ферментов печени в 3 раза. Возможно развитие гепатотоксического эффекта также при приеме фелбамата, фенитоина и карбамазепина. При заболеваниях печени рекомендуется избегать назначения фенобарбитала и примидона, особенно с учетом седативного эффекта барбитуратов, который

может мешать правильной оценке печеночной энцефалопатии.

К числу серьезных осложнений, которые крайне редко могут встречаться при приеме вальпроевой кислоты или карбамазепина, относится **панкреатит**, поэтому нарушение функции поджелудочной железы является противопоказанием к назначению этих препаратов.

Гематологические НЭ

АЭП могут вызывать НЭ и осложнения со стороны органов кроветворения. Наиболее часто встречаются лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения, редкими осложнениями служат апластическая анемия, агранулоцитоз и мегалобластическая анемия. Наибольшим гематотоксическим действием обладает фелбамат. Большинство НЭ со стороны кроветворения носят дозозависимый характер. Целесообразно назначение фолиевой кислоты в качестве стимулятора гемопоэза, необходимо проводить мониторинг анализов крови.

Наиболее часто дозозависимые нарушения со стороны крови (тромбоцитопения, нарушение свертываемости) связаны с назначением вальпроатов. Такие провоцирующие факторы, как инфекции и прием некоторых препаратов (например, ацетилсалициловой кислоты), могут усугубить имеющиеся (при видимом клиническом благополучии) нарушения и привести к декомпенсации. Поэтому при возникновении вирусных инфекций у детей, больных эпилепсией и получающих АЭП, прием салицилатов строго противопоказан. Оперативные вмешательства у пациентов, находящихся на терапии препаратами вальпроевой кислоты, следует проводить с учетом этих данных.

НЭ со стороны кожи и слизистых оболочек

Кожные высыпания являются одним из наиболее частых НЭ при приеме АЭП. Риск этих НЭ может быть сведен к мини-

муму, если терапия начинается с низких доз и наращивание дозы происходит медленно. При появлении пятнисто-папулезной сыпи препарат должен быть отменен. При применении ламотриджина риск развития кожных высыпаний повышен у детей, при сочетании с вальпроевой кислотой и при быстром наращивании его дозы.

Редким, но опасным осложнением является **синдром Стивенса–Джонсона** и его крайнее проявление – токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Синдром Стивенса–Джонсона зарегистрирован при приеме ламотриджина, фенитоина, карбамазепина и вальпроевой кислоты. Обязательная отмена АЭП при появлении даже незначительно выраженной сыпи связана с вероятностью ее трансформации в синдром Стивенса–Джонсона, если препарат не будет отменен.

Гиперплазия десен может наблюдаться у больных, получающих фенитоин.

Развитие лекарственной **алопеции** и ее выраженность зависят как от используемого препарата, так и от индивидуальных особенностей пациента. Лекарственно-индуцированная алопеция обычно бывает диффузной и обратимой. Выпадение волос может развиваться при применении вальпроевой кислоты, карбамазепина и фенитоина. Выпадение волос может быть менее выраженным на фоне местной терапии – шампуни на основе плаценты и трав (крапива, корень лопуха и др.), уменьшаться после снижения дозы АЭП или самопроизвольно прекращаться через 8–12 мес терапии. Вырастающие вновь волосы могут быть более кудрявыми, чем прежде, иногда они несколько отличаются по цвету. Выпадение волос может быть связано с гипотиреозом, развивающимся на фоне приема АЭП, и с гиперандрогенией.

С приемом АЭП может быть связан также **избыточный рост волос** (гирсутизм, гипертрихоз), который наиболее часто наблюдается при приеме фенитоина (у 9% пациентов).

Системные заболевания

Это казуистически редкие осложнения АЭТ. Волчаночноподобный синдром может развиваться на фоне приема фенитоина, этосуксимида, карбамазепина, ламотриджина. При приеме карбамазепина возможно развитие острых аллергических поражений легких. Лечение ламотриджином может осложняться развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания и рабдомиолиза.

Синдром гиперчувствительности является идиосинкразической системной реакцией. Это редкое, но потенциально фатальное осложнение АЭТ. Его клинические проявления включают лихорадку, экзантему (пятнисто-папулезная сыпь), лимфаденопатию, лейкоцитоз с эозинофилией и/или лимфоцитозом. В некоторых случаях в патологический процесс вовлекаются внутренние органы с развитием гепатита, нефрита, пневмопатии и др. Синдром гиперчувствительности описан при приеме фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала. Подтверждением диагноза СГ может служить реакция пролиферации моноцитов периферической крови в ответ на введение препарата. Назначение АЭП противопоказано, если на фоне приема этого препарата СГ наблюдался не только у самого больного в прошлом, но и у его ближайших родственников.

Поражение сердечно-сосудистой системы

Существует небольшой риск дисфункции сердечно-сосудистой системы у молодых пациентов на фоне приема карбамазепина, однако в целом она встречается крайне редко. Среди осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при приеме карбамазепина описаны нарушения проводимости, артериальная гипертензия и застойная сердечная недостаточность. Следует иметь в виду возможность развития НЭ у предрасположенных людей (особенно у лиц со слабостью синусового узла),

в группу риска входят также дети с туберозным склерозом и рабдомиомой. Другие АЭП, как правило, не оказывают негативного влияния на сердечно-сосудистую систему.

Нарушение функции почек

АЭП крайне редко вызывают поражение почек, и обычно оно становится одним из компонентов мультисистемной реакции. **Нефрит** (остро развившийся) может быть компонентом СГ. Это осложнение встречается крайне редко при приеме препаратов вальпроевой кислоты, фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала.

Нефролитиаз развивается у 1–1,5% взрослых, получающих топирамат, в большинстве случаев — у мужчин. Поэтому топирамат следует с осторожностью назначать пациентам группы риска по мочекаменной болезни (при указании в семейном анамнезе на мочекаменную болезнь и/или при наличии гиперкальциурии). Риск может быть повышен при одновременном приеме других препаратов, способствующих нефролитиазу. Для профилактики образования конкрементов рекомендуют использовать адекватную гидратацию и избегать применения ацетазоламида.

Лечение ламотриджином может осложниться развитием почечной недостаточности.

Влияние на костно-мышечную систему

Назначение вальпроатов и карбамазепина может приводить к развитию остеопороза. Для профилактики необходимо назначать препараты кальция в сочетании с витамином D.

Эндокринные нарушения

Прием АЭП может приводить к появлению таких эндокринных нарушений, как увеличение массы тела, нарушения менструального цикла (олиго- или аменорея),

гиперандрогения, поликистоз яичников, субклинический гипотиреоз и др.

Наиболее часто выраженное **увеличение массы тела** ассоциируется с приемом препаратов вальпроевой кислоты, редко — карбамазепина. Прибавка в массе тела может привести к отмене препарата, особенно у девочек-подростков, однако при высокой эффективности АЭП это решение является ошибочным. Необходимо продолжать прием АЭП, корректируя массу тела с помощью диеты, доступных для пациента физических упражнений и приема препаратов, улучшающих деятельность печени и желудочно-кишечного тракта. При выраженном ожирении необходимо наблюдение эндокринолога. Фенитоин, фенobarбитал, вальпроат натрия и карбамазепин могут повышать уровень липопротеидов высокой плотности в плазме.

Снижение массы тела — один из основных отдаленных эффектов терапии топираматом. При выраженном снижении массы тела может потребоваться его отмена.

АЭП могут оказывать влияние на уровни женских и мужских **половых гормонов**. Препараты вальпроевой кислоты могут вызвать ожирение и поликистоз яичников, особенно если лечение начинается ранее возраста 25 лет. Об этом необходимо помнить лечащему врачу и проводить мониторинг соматического состояния пациентки, исследуя гормональный профиль и проводя ультразвуковое исследование. При приеме вальпроатов возможно нарушение менструального цикла.

Фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал и вальпроаты могут оказывать влияние на **функцию щитовидной железы**, вызывая как гипотиреоз, так и гипертиреоз. Клинически выраженные нарушения чаще возникают у лиц с заболеваниями щитовидной железы в анамнезе.

Гипонатриемия — достаточно редкий дозозависимый эффект карбамазепина и окскарбазепина. Она может сочетаться с задержкой жидкости и послужить причиной

нарушений со стороны центральной нервной системы, включая тошноту, летаргию и головокружение.

Нейропсихические расстройства

Большинство АЭП могут оказывать неблагоприятное влияние на центральную нервную систему. Хотя АЭП без нейротоксических реакций не существует, самыми нейротоксичными считаются барбитураты, гидантоины и бензодиазепины. Наиболее часто встречаются нарушения когнитивных функций, расстройства аффективно-личностной сферы, гиперкинезы, седативный эффект, головная боль, головокружение, нарушения сна, диплопия, атаксия, нарушения слуха и зрения, а также специфические нарушения (трудности при подборе слов при приеме топирамата).

Решение об **отмене АЭП** в связи с появлением НЭ должно основываться на соотношении эффективности препарата и тяжести НЭ. Безусловным показанием к отмене АЭТ независимо от ее эффективности служит появление таких серьезных осложнений, как идиосинкразия, тяжелые поражения печени и поджелудочной железы, когнитивные расстройства, выраженные нарушения поведения. При появлении обратимых реакций (алопеция, ожирение, дисменорея, транзиторные желудочно-кишечные расстройства, нарушения аппетита) при высокой эффективности АЭТ может быть продолжена.

Резкая отмена АЭП в случае его эффективности недопустима, так как может привести к резкому учащению приступов. Для двух групп АЭП (бензодиазепинов и барбитуратов) характерно развитие лекарственной зависимости, поэтому отмену препарата надо проводить очень длительно и осторожно, так как в этом случае особенно высок риск учащения приступов, вплоть до развития эпилептического статуса.

При рациональном подборе АЭП достигается максимальная эффективность тера-

пии (снижение частоты приступов) и во многих случаях удается избежать возникновения НЭ, а при их своевременном выявлении симптоматическая корригирующая терапия может позволить продолжать прием АЭП. Такой подход к ведению больного (рациональная антиэпилептическая терапия) положительно сказывается на здоровье пациента и на качестве его жизни.

Рекомендуемая литература

- Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.А.* Рациональная антиэпилептическая терапия : руководство для врачей. М.: Бином, 2008. 191 с.
- Panayiotopoulos C.P.* A Clinical Guide o Epileptic Syndromes and Their Treatment. Principles of Therapy in the Epilepsies. 2nd ed. Oxford: Bladon Medical Publishing, 2007. 578 p.

Principals of Rational Therapy for Epilepsy

A.S. Petrukhin, K.V. Voronkova, O.A. Pylaeva, A.A. Kholin, and T.M. Akhmedov

The review observed contemporary principals of therapy for epilepsy. Describe the tactics of individual selection of antiepileptic therapy and questions of long-term, sometimes lifelong therapy with anticonvulsants. The most support in the article was done on the problem of tolerance of antiepileptic drug and compliance. There are proposed the methods of prophylactics and correction of side effects.

Key words: antiepileptic drugs, tolerance, compliance, quality of life.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81610.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 37211.