

Проблемы политерапии резистентных симптоматических фокальных эпилепсий у детей

И.В. Шулякова

Problems of multidrug therapy for resistant symptomatic focal epilepsies in children

I.V. Shulyakova

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Рассматриваются проблемы фармакотерапии симптоматической фокальной эпилепсии у тех больных, у которых монотерапия не позволяет добиться полного контроля над приступами и возникает необходимость использования политерапии. Определены основные проблемы политерапии, такие как более частое возникновение побочных эффектов, аггравация приступов, развитие толерантности при длительном приеме противоэпилептических средств. Возникновение данных неблагоприятных явлений приводит к тому, что при длительном наблюдении количество пациентов, получающих назначенный препарат, снижается. В этой ситуации больным требуется дальнейший подбор терапии, что отрицательно сказывается на эффективности лечения. Делается вывод, что для улучшения качества помощи больным эпилепсией необходимо учитывать сравнительную эффективность и переносимость противосудорожных препаратов, что в конечном итоге позволит снизить процент пациентов, резистентных к противосудорожной терапии.

Ключевые слова: дети, эпилепсия; антиэпилептические препараты; побочные эффекты; аггравация; толерантность.

The paper considers the problems of pharmacotherapy for symptomatic focal epilepsy in patients in whom monotherapy fails to achieve complete control of seizures and necessitates the use of multidrug therapy. Main problems, such as more frequent occurrence of side effects, aggravation of seizures, development of tolerance while using antiepileptic drugs, are defined. The occurrence of these unfavorable events results in the fact that the patients receiving the given drug reduced in number during a long-term follow-up. In this situation, the patients need a further choice of therapy, which negatively affects the efficiency of treatment. It is concluded that for upgrading the quality of care offered to epileptic patients, it is necessary to take into consideration the comparative efficacy and tolerance of anticonvulsants, which ultimately reducing the proportion of anticonvulsant therapy-resistant patients.

Key words: children, epilepsy, antiepileptic drugs, side effects, aggravation, tolerance.

Симптоматические фокальные эпилепсии — гетерогенная группа заболеваний установленной этиологии, при которых начальные клинические и энцефалографические проявления свидетельствуют о фокальном характере эпилептических пароксизмов. Симптоматические фокальные эпилепсии встречаются с частотой 8,17:100 000 в общей популяции детей до 15 лет. Среди форм эпилепсий у больных в возрасте до 15 лет они составляют абсолютное большинство — 71% [1].

Фармакотерапия симптоматической фокальной эпилепсии, несмотря на существенные достижения в последние годы, нередко связана с большими трудностями. Препаратами первой очереди выбора являются карбамазепин и вальпроаты. Эффективность первой или второй монотерапии противоэпилептическим препаратом при впервые диагностированной эпилепсии достигает 60%. У 40% больных монотерапия не позволяет добиться полного контроля над приступами. В этом случае возникает необходимость

использования политерапии [1, 2].

При симптоматических фокальных эпилепсиях фармакорезистентность встречается чаще, чем при идиопатических эпилепсиях. Не выработано единого мнения относительно обоснованной схемы подбора терапии. Существуют доказательства того, что потенциально резистентные эпилепсии, в случае раннего и адекватного лечения, могут не приводить к тяжелым последствиям в виде умственной отсталости и нарушений поведения [1, 3]. Предложены наиболее приемлемые комбинации препаратов для лечения симптоматических фокальных эпилепсий: вальпроат + ламотриджин, вальпроат + топирамат, вальпроат + леветирацетам [3–5].

Показателем, позволяющим оценить успешность долгосрочного применения противоэпилептического лекарственного средства, является уровень удержания на препарате (процент пациентов, продолжающих лечение через определенный промежуток времени, обычно 6 или 12 мес от начала исследования). Уровень удержания на препарате является интегрированным показателем, который напрямую зависит от совокупности факторов:

1) эффективность терапии (отсутствие приступов

© И.В. Шулякова, 2009

Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 2:45-50

Адрес для корреспонденции: 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

- или существенное уменьшение их количества);
- 2) наличие побочных эффектов, приводящих к отмене препарата;
- 3) возникновение аггравации (ухудшение течения эпилепсии в виде утяжеления существовавших ранее приступов, их видоизменения или учащения);
- 4) развитие толерантности (снижение эффективности противоэпилептического средства при длительном применении).

Основным требованием для успешной противоэпилептической терапии является оптимальное соотношение эффективности и переносимости лекарственных средств. Хорошая переносимость обеспечивает высокий уровень удержания на препарате.

Далее рассматривается, как каждый из вышеперечисленных факторов влияет на уровень удержания на препарате.

Побочные эффекты

Анализ литературы свидетельствует, что не всегда при назначении лечения учитываются побочные эффекты (специфические для препарата и неспецифические), которые могут варьировать от минимального

дискомфорта до серьезных жизнеугрожающих состояний [6]. Не установлено, как часто побочное действие препарата вынуждает пациента отказываться от его приема даже при хорошей эффективности противосудорожной терапии. Использование комбинаций антиконвульсантов при лечении резистентных симптоматических фокальных эпилепсий повышает риск побочных реакций [5, 6].

При лечении симптоматической фокальной эпилепсии в качестве базовых, как правило, применяются препараты вальпроевой кислоты. При совместном использовании вальпроатов с другими антиконвульсантами возможно более частое возникновение побочных эффектов, чем при применении их в монотерапии [6].

При назначении топирамата наиболее часто возникают нарушение концентрации внимания, головокружение, головная боль, двигательные расстройства, тремор, парестезии в конечностях, атаксия. По некоторым сведениям, частота развития данных побочных эффектов при монотерапии топираматом составляет 10—15% (табл. 1). При сочетании вальпроатов с топираматом возможно увеличение частоты возникновения указанных побочных эффектов, не-

Таблица 1. Побочные эффекты противоэпилептических препаратов в монотерапии [7—17]

Препарат	Наиболее значимые побочные эффекты	Частота встречаемости, %
Топирамат	Нарушение концентрации внимания, выраженные поведенческие нарушения	24—57
	Головокружение, головная боль, развитие двигательных расстройств, тремор, парестезии конечностей, атаксия	10—15
	Снижение аппетита, потеря массы	17
	Нефролитиаз	1—1,5
Ламотриджин	Кожная сыпь	2,8—11
	Синдром Стивенса—Джонсона	Крайне редко 0—0,01
	Седативный эффект, астенический синдром, головокружение	10—15
	Атаксия	6
	Тремор	Неизвестна
	Рвота, диарея тошнота, боли в животе	1—2
Леветирацетам	Сонливость, астенический синдром, головокружение, головная боль	10
Вальпроаты	Тремор	6—45
	Нарушения функции желудочно-кишечного тракта	25
	Лекарственный гепатит, панкреатит	0,01
	Выраженная тромбоцитопения	1—8
	Седативный эффект	2—14

смотря на то что добавление или отмена вальпроевой кислоты не влияет на концентрацию топирамата в плазме [6].

При использовании ламотриджина основным побочным эффектом является кожная сыпь, которая при монотерапии, по некоторым данным, возникает у 2,8–11% пациентов. Чаще всего она представляет собой кореподобные высыпания, появляющиеся через 2–8 нед после начала лечения. Обычно сыпь имеет транзиторный характер. Однако с целью предупреждения ее прогрессирования и развития тяжелых реакций при появлении сыпи рекомендуется отменить препарат. Факторами риска возникновения сыпи при применении ламотриджина являются детский возраст, быстрое увеличение доз и комбинация с вальпроатами. При сочетанном назначении ламотриджина с препаратами вальпроевой кислоты угроза появления сыпи возрастает во много раз, по некоторым данным, до 25% [8].

К числу редких тяжелых осложнений, ассоциированных с приемом ламотриджина, относятся синдром Стивенса—Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Чаще они наблюдались при повторном назначении препарата, вызывавшего сыпь (см. табл. 1). Частота развития данного осложнения у детей при введении ламотриджина на фоне приема вальпроатов составила 1,1% [8, 9] (табл. 2).

Достаточно специфичное побочное действие вальпроевой кислоты — тромбоцитопения. Тромбоцитопения является дозозависимым эффектом, но при комбинированной терапии с ламотриджином ее возникновение возможно даже при невысоких дозах вальпроатов без увеличений доз последних (см.

табл. 2). Также существуют отдельные сообщения о возникновении диссеминированного внутрисосудистого свертывания при приеме ламотриджина [9, 10].

Умеренное повышение уровня печеночных ферментов при длительной терапии противосудорожными препаратами наблюдается достаточно часто. Как правило, изменения активности ферментов не сопровождаются клинической симптоматикой. Тем не менее в некоторых случаях применение вальпроатов может приводить к развитию печеночной недостаточности. Частота данного осложнения при монотерапии у детей составляет 1:7000 (0,01%), при комбинированной терапии с ламотриджином — 1:500 (0,2%) [10, 11] (см. табл. 1, 2).

Нарушения со стороны ЦНС при применении ламотриджина в качестве монопрепарата встречаются в 10–15% случаев. Наиболее часто отмечаются седативный эффект, астенический синдром и головокружение, реже — диссомнии, психомоторное возбуждение, агрессивность, головная боль, атаксия [11, 12]. Частота побочных эффектов при политерапии ламотриджином и вальпроатами неизвестна, однако, по некоторым данным, возможно более частое их возникновение по сравнению с монотерапией любым из препаратов [9, 12, 13] (см. табл. 2).

При назначении леветирацетама побочные эффекты развиваются относительно редко, однако при совместном применении с препаратами вальпроевой кислоты также возможно более частое их возникновение.

Лекарственные взаимодействия противосудорожных препаратов между собой имеют сложный механизм развития и трудно предсказуемы. Комби-

Таблица 2. Побочные эффекты комбинированной противосудорожной терапии с использованием вальпроата в качестве базового препарата [8–17]

Препарат	Наиболее значимые побочные эффекты	Частота встречаемости, %
Топирамат	Учащение побочных эффектов: нарушение концентрации внимания, головокружение, головная боль, развитие двигательных расстройств, тремор, парестезии конечностей, атаксия	Частота не уточнена
Ламотриджин	Учащение побочных эффектов: диссомнии, психомоторное возбуждение, головная боль, вялость, сонливость. Более частое развитие тремора, тиков, миоклонии	Не уточнена
	Повышение риска развития токсического гепатита	0,2
	Увеличение частоты возникновения сыпи	До 25
	Синдром Стивенса—Джонсона	1,1
	Увеличение частоты развития тромбоцитопении	15*
Леветирацетам	Седативный эффект, астенический синдром и головокружение. Реже диссомнии, психомоторное возбуждение, агрессивность, головная боль, атаксия	Не уточнена

Примечание. *При введении ламотриджина без коррекции доз вальпроатов (при параллельном снижении доз вальпроатов — 1%).

нированная терапия всегда сопряжена с повышенным риском побочных реакций [14] (см. табл. 2).

Аггравация

Часто не учитывается ситуация, когда при подборе терапии после назначения противоэпилептического средства происходит ухудшение течения эпилепсии в виде утяжеления существовавших ранее приступов, их видоизменения и учащения. Данное явление в эпилептологии называется аггравацией приступов [18]. Установление взаимосвязи назначения препарата и ухудшения течения эпилепсии является не простой задачей. Предложено разделять все случаи аггравации на две категории: парадоксальная интоксикация и селективная (фармакодинамическая) аггравация, которая обусловлена особенностями фармакодинамики антиконвульсантов [18, 19].

Одной из основных вероятных причин аггравации эпилептических приступов является парадоксальная интоксикация, которая может отмечаться как при назначении высоких доз, так и на фоне обычных терапевтических доз противосудорожных препаратов. В связи с этим у детей, особенно с познавательным дефицитом и очень частыми судорожными приступами, сопровождающимися постприступной оглушенностью, всегда должно подозреваться лекарственно вызванное угнетение ЦНС [19].

Еще одной причиной возможной аггравации приступов является парадоксальная реакция. Она отмечается при формально правильно подобранной терапии и сопровождается усилением тех типов приступов, против которых она обычно эффективна, или появлением новых типов приступов. Подобный неблагоприятный эффект обычно возникает сразу после введения препарата при нетоксичных уровнях его в сыворотке крови [18, 19].

Подробно описанным неблагоприятным фактором, приводящим к аггравации приступов, является вальпроевая энцефалопатия, при которой происходит снижение когнитивных функций, увеличивается количество приступов и отмечается диффузное замедление фоновой активности на ЭЭГ. В течение первых недель терапии у пациентов наблюдаются сонливость, возбуждение, иногда лихорадка. В некоторых случаях энцефалопатия может выглядеть как бессудорожный эпилептический статус. Уровень вальпроата в сыворотке крови у детей обычно не повышен. Поэтому, если введение препарата приводит к увеличению частоты приступов, необходимо рассматривать вальпроевую энцефалопатию в качестве вероятной причины ухудшения. Имеются сведения о риске развития вальпроевой энцефалопатии и при введении другого, нового препарата на фоне базовой терапии вальпроатами без изменений дозировки последних [20]. При назначении политерапии риск аггравации повышается. Он связан с взаимодействием

лекарственных средств, даже если применяемые комбинации считаются удачными.

Обращает на себя внимание тот факт, что если в отношении антиконвульсантов первого поколения (вальпроаты, карбамазепин) существуют отдельные сообщения о возникновении аггравации при их применении, то данных о частоте аггравации приступов на фоне терапии новыми противосудорожными препаратами (ламотриджин, топирамат, леветирацетам) практически нет, несмотря на достаточно длительный период их использования. Единственное исследование на эту тему показало увеличение частоты приступов при их назначении в дуотерапии более чем у 40% взрослых пациентов с симптоматической фокальной эпилепсией по сравнению с плацебо [21]. У детей подобные исследования не проводились вообще. Единственное упоминание об аггравации приступов у детей при назначении ламотриджина касалось его способности, даже в небольших дозах, вызвать развитие миоклонического эпилептического статуса [20]. Также недостаточно информации о возникновении аггравации при терапии леветирацетамом. Однако по данным J. Bird и Z. Joseph, ее частота в группе пациентов с резистентными эпилепсиями может быть очень высокой — 18% у взрослых и 44% у детей [17].

Большой проблемой является тот факт, что почти все сведения об аггравации приступов представлены в виде неконтролируемых исследований или отдельных сообщений, что не позволяет получить достоверных данных о реальной частоте аггравации при применении различных антиконвульсантов. Тем не менее очевидно, что при назначении любого противосудорожного средства может произойти увеличение числа приступов. Ухудшение также может проявляться трансформацией одного типа приступов в другой, с неизменным общим количеством приступов. Объективно увеличение числа приступов или их видоизменение может отразить только обязательное ведение подробного дневника у каждого пациента.

Толерантность

Важной проблемой при лечении симптоматических фокальных эпилепсий является снижение эффективности противосудорожной терапии (развитие толерантности) при длительном приеме антиконвульсантов. Толерантность развивается к некоторым препаратам быстрее, чем к другим. По-видимому, степень толерантности зависит от их химической структуры и генетических факторов. Развитие толерантности может привести к ослаблению побочных эффектов, но с другой стороны, — и к снижению эффективности антиконвульсантов [22, 23].

В исследовании Н. Грей и соавт. потеря терапевтического эффекта при использовании вальпроатов выявлялась у 17% пациентов в течение 3–9 мес от начала лечения [24]. Таким образом, толерантность

нарастала со временем, приводила к необходимости постоянного увеличения дозы и в последующем к замене препарата. Для топирамата, ламотриджина и леветирацетама частота развития толерантности не известна.

Выделены два основных типа толерантности.

Фармакокинетическая (метаболическая) толерантность заключается в изменениях метаболизма препарата при его назначении. Основным механизмом при этом является усиление метаболизма препарата в печени. Это приводит к уменьшению его концентрации в плазме и, следовательно, к снижению эффективности. Кроме того, индукция ферментов печени может привести к перекрестной толерантности, при этом использование препаратов одной группы вызывает толерантность не только к используемому лекарственному средству, но и к другим препаратам той же группы [23, 25].

Наряду с индукцией ферментов возможна индукция транспортеров. Транспортеры, такие как Р-гликопротеин (Pgp) или белки MRP (Multidrug resistance associated protein), располагаются на различных мембранах, включая мембраны капилляров гематоэнцефалического барьера и энтероцитов кишечника. Индукция этих транспортеров на уровне желудочно-кишечного тракта и гематоэнцефалического барьера, возможно, уменьшает всасывание препарата при пероральном приеме, а также ограничивает проникновение в клетки мозга, приводя к фармакокинетической толерантности, которая характерна для большинства противоэпилептических средств первого поколения [23, 25].

Фармакодинамическая (функциональная) толерантность развивается из-за потери чувствительности рецепторов. Это может привести не только к снижению эффективности применяемого антиконвульсанта, но и к возникновению перекрестной толерантности к другому противосудорожному препарату. Фармакодинамическая толерантность выражается в адаптивных изменениях в органах, при которых уменьшается ответ на данную концентрацию препарата. Именно этот механизм толерантности приводит к возобновлению приступов у пациентов, находившихся в ремиссии в течение нескольких месяцев без изменений в терапии, при хорошей переносимости препаратов. Возникновение функциональной толерантности характерно для всех антиконвульсантов, в том числе новых [23, 25].

Таким образом, экспериментальные и клиничес-

кие данные показывают, что почти все противоэпилептические препараты и первого, и второго, и третьего поколений теряют свою эффективность при длительной терапии, хотя и в разной степени. Число пациентов, остающихся в ремиссии, уменьшается прямо пропорционально продолжительности лечения. Кроме того, при возникновении толерантности к одному препарату может развиваться толерантность к другому. Такая перекрестная толерантность играет критическую роль в развитии «полирезистентности», в том числе у детей с симптоматической фокальной эпилепсией.

С развитием толерантности дозы препаратов для достижения тех же самых эффектов должны быть выше, чем вначале. Таким образом, возникает необходимость неоднократно увеличивать дозировки антиконвульсантов, вплоть до достижения адекватного контроля приступов. Другие способы преодоления толерантности заключаются в поиске альтернативных стратегий лечения в попытках восстановления ответа организма на препарат.

В исследовании М. Rogawski и W. Loscher показано, что после прекращения терапии возможно восстановление начальной чувствительности к антиконвульсанту, обычно занимающее несколько дней [26]. Это может быть использовано для стратегии борьбы с толерантностью в виде назначения прерывистого курса лечения одним препаратом.

Возникновение аггравации, побочные эффекты и развитие толерантности приводят к тому, что при длительном наблюдении количество пациентов, получающих назначенный препарат, снижается. В этой ситуации больным требуется дальнейший подбор терапии, что отрицательно сказывается на эффективности лечения.

Интерпретация существующих данных относительно уровня удержания на различных противоэпилептических средствах очень сложна. Тем не менее при выборе антиконвульсанта помимо традиционных показаний к применению следует учитывать и показатель удержания на препарате для его успешного использования без замены в течение длительного срока лечения эпилепсии.

Таким образом, для улучшения качества помощи больным эпилепсией необходимо учитывать сравнительную эффективность и переносимость противосудорожных препаратов, что в конечном итоге позволит снизить процент пациентов, резистентных к противосудорожной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Loiseau P.* Benign focal epilepsies of childhood. In: Wyllie E. (ed.) The treatment of epilepsy: principles and practice. Philadelphia, London: Lea & Febiger 1993; 670.
2. *Simister R.J., Sander J.W., Koepf M.J.* Long-term retention rates of new antiepileptic drugs in adults with chronic epilepsy and learning disability. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 63–69.
3. *Abdul M., Riviello J.J.* Update on the Newer Antiepileptic Drugs in Child Neurology: Advances in Treatment of Pediatric Epilepsy. *Current Treatment Options in Neurology* 2007; 9: 395–403.
4. *French J.A.* The Role of New Antiepileptic Drugs. *Am J Managed Care* 2003; 7: 209–214.
5. *Kwan P., Brodie M.J.* Combination Therapy in Epilepsy. *Drugs* 2006; 14: 1817–1820.
6. *Kothare S.V., Kaleyias J.* The adverse effects of antiepileptic drugs in children. *Drugs* 2007; 6: 251–260.
7. *Dulac O.* The use of Lamotrigine in children. *Rev Contemp Pharmacother* 1994; 5: 133–139.
8. *Wong I.C., Mawer G.E., Sander J.W.* Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1037–1042.
9. *Schlienger R.G., Shapiro L.E., Shear N.H.* Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 1998; 39: 22–26.
10. *Faught E., Morris G., Jacobson M. et al.* Adding lamotrigine to valproate: incidence of rash and other adverse effects. Postmarketing Antiepileptic Drug Survey (PADS) Group. *Epilepsia* 1999; 40: 1135–1140.
11. *Schumberger E., Chavez F., Palacios L. et al.* Lamotrigine in treatment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 359–367.
12. *Schmidt D., Kramer G.* The new anticonvulsant drugs. Implications for avoidance of adverse effects. *Drug Saf* 1994; 11: 422–431.
13. *Sabers A., Gram L.* Newer anticonvulsants: comparative review of drug interactions and adverse effects. *Drugs* 2000; 60: 23–33.
14. *Brodie M.J.* Response to antiepileptic drug therapy: winners and losers. *Epilepsia* 2005; 10: 31–32.
15. *Hovinga C.A.* Levetiracetam: a novel antiepileptic drug. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1375–1388.
16. *Dooley M., Plosker G.L.* Levetiracetam: a review of its adjunctive use in the management of partial onset seizures. *Drugs* 2000; 60: 871–893.
17. *Bird J.M., Joseph Z.A.* Levetiracetam in clinical use—a prospective observational study. *Seizure* 2003; 12: 613–618.
18. *Guerrini R., Belmonte A. and Genton P.* Antiepileptic Drug-Induced Worsening of Seizures in Children. *Epilepsia* 1998; 3: 2–10.
19. *Genton P. and McMenamin J.* Aggravation of Seizures by Antiepileptic Drugs: What to Do in Clinical Practice. *Epilepsia* 1998; 39: 26–29.
20. *Berkovich S.F.* Aggravation of Generalized Epilepsies. *Epilepsia* 1998; 3: 11–14.
21. *Genton P.* When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain & Development* 2000; 22: 75–80.
22. *Nakken K.O., Eriksson A.S., Lossius R., Johannessen S.I.* A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. *Seizure*. 2003; 12: 42–46.
23. *Loscher W., Schmidt D.* Experimental and Clinical Evidence for Loss of Effect (Tolerance) during Prolonged Treatment with Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 1989; 30: 230–240.
24. *Frey H.H., Froscher W., Koella W.P., Meinardi H.* Tolerance to beneficial and adverse effects of antiepileptic drugs. In: Raven Press. New York 1986; 296.
25. *Chung S., Wang N., Hank N.* Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure* 2007; 4: 296–304.
26. *Rogawski M.A., Loscher W.* The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 553–564.

Поступила 25.03.08