

Современные аспекты лечения эпилепсии

Г.Н. Авакян

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными непровоцируемыми приступами нарушений двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных и психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов.

Эпилепсия – это гетерогенное состояние, имеющее хроническое, прогрессирующее течение и, как правило, высокий уровень инвалидизации. В России эпилепсия встречается с частотой от 1,1 до 8,9 случая на 1000 человек. Известно, что риск возникновения зависит от возраста: наиболее часто болеют дети до 15 лет и лица старше 65 лет [1–4]. Около 2% детей в возрасте до 2 лет и около 5% 8-летних детей имеют за свою жизнь по крайней мере один эпилептический приступ [5, 6]. В то же время по сравнению с первой половиной XX столетия значительно увеличилась заболеваемость эпилепсией среди лиц пожилого возраста [6]. Несмотря на такую распространенность и изученность болезни, по данным Всемирной организации здравоохранения, во многих странах имеются существенные недостатки организации медицинской помощи этим пациентам. В результате из 40 млн. больных эпилепсией в мире адекватно и эффективно лечатся менее 25% из них.

Современный подход к проблеме эпилепсии предусматривает решение широкого круга вопросов, основным из которых является достижение максимального терапевтического эффекта. Вместе с тем эффективное лечение не должно являться конечным этапом оказания помощи больным эпилепсией. Не меньшую значимость

имеют социальная адаптация, тактика ведения и вопросы качества жизни больных эпилепсией.

Современные стандарты ведения больных эпилепсией, разработанные Международной противоэпилептической лигой [7], предусматривают использование Международной классификации эпилепсий и эпилептических синдромов (1989), а также Международной классификации приступов (ILAE, Киото, 1981) в качестве основы при постановке диагноза и выборе тактики лечения. Согласно классификации, все эпилептические приступы подразделяются по характеру на парциальные (фокальные или локально обусловленные) и генерализованные. При парциальных эпилептических приступах начальные клинические и электроэнцефалографические проявления свидетельствуют о вовлечении в эпилептический процесс одной области одного полушария головного мозга. Среди парциальных эпилептических приступов выделяют простые, протекающие при сохранном сознании, и сложные парциальные приступы, характеризующиеся нарушением сознания. При генерализованных эпилептических приступах начальные клинические и ЭЭГ-характеристики свидетельствуют о вовлечении в эпилептический процесс обоих полушарий головного мозга.

В свою очередь, сами формы эпилепсии подразделяются на идиопатические, симптоматические и криптогенные.

При лечении эпилепсий применяются, главным образом, противосудорожные (противоэпилептические) средства, терапия которыми проводится непрерывно в течение нескольких лет, а иногда и всей жизни больного [8]. Противосудорожные средства делятся на: а) препараты со стабилизирующим действием на возбудимые мембраны клеток; б) препараты, изменяющие функциональную актив-

ность нейронов. Оба указанных механизма приводят к ингибирующему воздействию на распространение судорожной активности путем блокады синаптической передачи. Из нейромедиаторов, являющихся “мишенями” противосудорожных средств, основным может быть признан нейромедиатор ингибиторного типа – γ -аминомасляная кислота (ГАМК). Бензодиазепины и барбитураты повышают функцию ГАМК путем взаимодействия с ГАМК-рецепторами на уровне ГАМК-бензодиазепинового комплекса с рецептором. Вальпроаты повышают содержание ГАМК путем увеличения ее синтеза и/или высвобождения. Вигабатрин (γ -винил-ГАМК) усиливает функцию ГАМК посредством ингибирования трансаминазы, ответственной за деградацию ГАМК.

При тщательном подборе дозы возможно эффективное лечение эпилепсии с использованием одного антиконвульсанта. Второй препарат назначают только в том случае, если эффективность первого недостаточна (несмотря на достижение необходимой концентрации его в крови), либо тогда, когда первый из выбранных препаратов вызывает непереносимые побочные эффекты. Терапевтическая широта действия у всех противосудорожных препаратов небольшая, поэтому важно аккуратное индивидуальное титрование дозы для обеспечения максимальной терапевтической эффективности при минимальных побочных реакциях. С целью подбора индивидуальных терапевтических доз по возможности следует определять концентрацию препарата в плазме или сыворотке крови. В связи с удобством применения предпочтение отдается препаратам, которые принимаются 1–2 раза в сутки. Однако это не всегда возможно, так как побочные эффекты проявляются при максимальной концентрации препарата в крови, которая создается после одно-

Гагик Норайрович Авакян – профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ФУВ лечебного факультета Российского государственного медицинского университета.

кратного приема большой дозы. К дозозависимым побочным эффектам противосудорожных средств относятся общее седативное действие, нистагм, атаксия, а также психические изменения, такие как флюктуация сознания, потеря памяти и депрессия. Кроме того, противосудорожные средства могут вызывать некоторые изменения настроения и поведения. В этой связи большинство противосудорожных средств целесообразно принимать 2 раза в день.

Фармакотерапию следует начинать с препарата первой очереди выбора, причем выбор зависит от формы эпилепсии и типа припадков (табл. 1). При генерализованных эпилепсиях препаратами выбора являются препараты вальпроовой кислоты (депакин, конвулекс, конвульсофин), при парциальных – карбамазепин и вальпроаты (табл. 2).

В случае неэффективности терапии препаратами первого ряда, назначенными в достаточных дозах, к терапии следует присоединять препараты следующей очереди выбора.

Следует отметить внедрение в практику в последние годы ряда новых антиконвульсантов – таких как ламотриджин, топирамат, леветирацетам, габапентин. Эти препараты в настоящее время широко применяются и в России в качестве монотерапии или дополнительной терапии эпилепсий.

Ламиктал (ламотриджин) показан для лечения парциальных и генерализованных припадков, включая тонико-клонические припадки, а также припадков, связанных с синдромом Леннокса–Гасто. Не обнаружено мутагенного, канцерогенного и тератогенного действия препарата, влияния его на фертильность. Ламиктал имеет широкий спектр действия, обладает хорошей переносимостью, отсутствием влияния на гормональный фон у женщин. Объективным критерием эффективности является способность уменьшать частоту спайков на ЭЭГ на 78–98%. Препарат слабо ингибирует дегидрофолатредуктазу, не снижает содержание гемоглобина и фолатов в крови.

Топамакс (топирамат) обладает широким спектром действия, как в качестве средства монотерапии, так и в комбинации с другими противоэпи-

Таблица 1. Препараты выбора в зависимости от типа припадков

Тип припадков	Препараты 1-го ряда	Препараты 2-го ряда
Парциальные простые сложные вторично генерализованные	Карбамазепин Вальпроаты, Фенитоин Вальпроаты	Вигабатрин Клобазам Ламотриджин Ацетазоламид Фенобарбитал
Генерализованные тонико-клонические тонические клонические типичные абсансы	Вальпроаты Карбамазепин Фенитоин Вальпроаты Этосуксимид	Вигабатрин Клобазам Фенобарбитал Ацетазоламид Клоназепам, Клобазам Фенобарбитал
атипичные абсансы атонические тонические миоклонические	Вальпроаты	Фенобарбитал Ацетазоламид Клоназепам

Таблица 2. Препараты выбора при парциальной эпилепсии

Действующее вещество	Препарат	Суточная доза для взрослых	Показания	Побочные эффекты
Карбамазепин	Тегретол Финлепсин Тимонил Стазепин	400–1200 мг в 1–3 приема	Очаговые и генерализованные приступы. Неэффективны при абсансах.	Сонливость, тошнота, диплопия, пошатывание
Фенитоин	Дифенин Дилантин Гидантоин Фенидан	150–300 мг в 1–2 приема	Очаговые и генерализованные приступы. Неэффективны при абсансах.	Сонливость, нарушение координации и речи. Набухание десен, оволосение, угревая сыпь.
Производные вальпроовой кислоты	Депакин Конвулекс Орфирил Эргенил	600–1800 мг в 1–3 приема	Очаговые и генерализованные приступы, а также абсансы	Редко – сонливость, тремор, булимия. Выпадение волос, запоры.
Ламотриджин	Ламиктал	100–400 мг в 1–2 приема	Очаговые и генерализованные приступы, в том числе вторично генерализованные	Головокружение, сыпь
Топирамат	Топамакс	200–400 мг в 2 приема	Очаговые и генерализованные приступы	Снижение веса, редко – нефролитиаз

лептическими препаратами. Особенностью применения топамакса является тот факт, что лечение часто сопровождается потерей массы тела, при которой целесообразно применение пищевых добавок или усиленного питания. Фармакокинетика топирама-та носит линейный характер, и терапия не требует проведения фармакокинетического контроля [9].

Кеппра (леветирацетам) зарегистрирован в России в 2002 г. и является дополнительным средством терапии парциальных эпилепсий. Отличительными свойствами препарата являются отсутствие взаимодействия с другими антиконвульсантами и сохранение

нормальной нейротрансмиссии. Препарат также не влияет на ферментативную активность гепатоцитов.

Еще одним из перспективных направлений в комплексном лечении эпилепсии является применение блокаторов кальциевых каналов, однако данный подход требует дальнейшего углубленного изучения.

Тактика лечения

Адекватная терапия при парциальной эпилепсии предполагает назначение одного из препаратов 1-го ряда (монотерапия). Лечение начинают с небольшой дозы (1/8–1/4 стандартной дозировки выбранного препара-

та) и постепенно увеличивают ее до прекращения припадков или появления признаков передозировки. При недостаточном эффекте уточняют форму эпилепсии и тип приступа, проверяют регулярность приема препарата, рассчитывают достижение максимально переносимой дозы с учетом массы тела.

Как правило, у 70% больных правильно подобранная монотерапия обеспечивает адекватный контроль припадков. При применении большинства традиционных препаратов желательно оценивать их концентрацию в крови, а при применении фенитоина это условие является обязательным. Препараты выбора при парциальных припадках (без вторичной генерализации или вторично генерализованных) – вальпроевая кислота и ее производные, а также карбамазепин. В целом при парциальных припадках ряд препаратов (вальпроевая кислота и ее производные, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) обладают достаточной эффективностью, однако фенобарбитал и фенитоин не могут считаться препаратами выбора вследствие большого числа побочных явлений. При резистентности к карбамазепину и вальпроатам или плохой их переносимости применяют современные противосудорожные средства (топирамат, леветирacetам, окскарбазепин, тиагабин, ламотриджин, габапентин) в качестве дополнительной терапии или монотерапии (если таковая предусмотрена зарегистрированными для данного препарата показаниями).

Из перечисленных новых препаратов наиболее сильное противозепилептическое действие (критерий эффективности – доля больных с 50%-ным уменьшением частоты припадков) в режиме дополнительной терапии при парциальной эпилепсии имеют топирамат и леветирacetам. Только при неэффективности правильно подобранной монотерапии возможна политерапия. Политерапия целесообразна после **не менее чем двух последовательных попыток** применения препаратов в режиме монотерапии. При плохой переносимости первого назначенного в режиме монотерапии препарата вторая монотерапия **обязательна**.

В то же время при хорошей переносимости и неэффективности терапевтических доз первого адекватно назначенного в режиме монотерапии препарата возможен переход на комбинированную терапию (два препарата). Длительное лечение двумя препаратами осуществляют исключительно при невозможности адекватной монотерапии. Лечение тремя препаратами целесообразно только при неэффективности терапии двумя адекватными препаратами. Резкая отмена противоэпилептических препаратов угрожает жизни пациентов.

Частота приема антиконвульсантов обычно определяется их периодом полувыведения. Следует стремиться к минимально возможной при лечении конкретным препаратом частоте приема (не более 2 раз в день). Целесообразно применение пролонгированных форм вследствие их стабильной концентрации в плазме крови либо препаратов с 1–2-кратным применением. Время приема препарата определяется как особенностями заболевания (временем развития припадков и др.), так и характеристиками препарата (в том числе побочными эффектами). Однако во избежание резких колебаний концентрации препарата в крови может быть предпочтительнее двукратный его прием.

У пожилых пациентов метаболизм ряда антиконвульсантов снижен, и в сравнении с пациентами молодого возраста аналогичные дозы антиконвульсантов создают у пожилых более высокую концентрацию препарата в крови. Это обуславливает необходимость начала лечения пожилых пациентов с малых доз препарата и тщательного титрования доз. Начальная доза антиконвульсанта у пожилых пациентов должна быть на 30–50% меньше. В лечении парциальной эпилепсии у пожилых необходимо учитывать заболевания, вызвавшие эпилепсию, сопутствующую патологию, взаимодействие антиконвульсанта с другими средствами, принимаемыми больным вследствие соматических расстройств, возможную гипоальбуминемию, возрастные особенности абсорбции лекарств. Следует учитывать возможность взаимодействия антиконвульсанта и других параллельно принимаемых препаратов. Не следует

назначать фенобарбитал из-за седативного влияния и индукции ферментов печени.

Как уже было отмечено, препараты выбора при лечении большинства форм эпилепсии – вальпроаты и карбамазепин; особенно целесообразно назначение пролонгированных форм для обеспечения регулярности приема и поддержания постоянного уровня концентрации в крови. Необходимо помнить о возможности гипонатриемии и нарушений ритма сердца при применении карбамазепина, тремора – при применении вальпроатов, а также о ряде других возможных побочных эффектов. Установлено, что при назначении большинства противозепилептических препаратов их побочным эффектом является повышение щелочной фосфатазы и развитие остеопороза. Для предотвращения этого явления больным эпилепсией показано назначение витамина D. Фолиевая кислота применяется для снижения риска тератогенеза.

На практике целесообразно начинать лечение эпилепсий с **производных вальпроевой кислоты** как наиболее эффективных при всех формах эпилепсий, всех типах припадков и обладающих наименьшей вероятностью развития нежелательных побочных эффектов. Терапевтическая концентрация вальпроатов в сыворотке крови составляет 50–100 мкг/мл. Однако жесткой зависимости клинической эффективности препарата от содержания его в крови не существует. Взрослым препараты вальпроевой кислоты назначаются с дозировки 400–500 мг/сут с повышением до 20–30 мг/кг в сутки за 4–5 дней. При необходимости доза может быть увеличена. Препарат принимается в 2–3 приема. При использовании пролонгированных форм препаратов вальпроевой кислоты (депакин-хроно) возможен однократный прием препарата в сутки.

В комплексной терапии эпилепсий потенциально важное место имеют и немедикаментозные методы воздействия. Возможность применения таких нетрадиционных методов лечения, как диетотерапия, рефлексотерапия, фитотерапия, лечебная гимнастика, психотерапия и др., требует дальнейших исследований.

Кетогенная диета

Кетогенной называется диета с повышенным содержанием жиров и пониженным содержанием белков и углеводов. Она используется для лечения резистентных к медикаментозному лечению эпилептических припадков. Физиологической основой кетогенной диеты является создание в организме условий, сходных с теми, что наблюдаются при длительном голодании.

Известно, что при голодании в организме происходит переключение на производство энергии за счет окисления кетонов вместо глюкозы. Вследствие этого уже на третий день к мозговому субстрату в качестве горючего поступают на 80% кетоновые тела, среди которых находятся соединения, обладающие противосудорожным действием, что и объясняет клинический эффект.

Такая диета может применяться с годовалого возраста. Противопоказаниями являются наличие заболеваний печени, почек, а у взрослых дополнительно – гиперлипидемия, атеросклероз сосудов головного мозга, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и т.д.

Кандидатами на применение кетогенной диеты являются пациенты с резистентной к фармакотерапии эпилепсией. Назначению диеты предшествует полное клинико-лабораторное обследование с записью ЭКГ, ЭЭГ. В связи с повышенным риском непереносимых побочных эффектов, которые могут наблюдаться при одновременном назначении диеты в сочетании с вальпроатами и топираматом, эти препараты исключаются не менее чем за месяц до начала диеты и на всем ее протяжении. Исключаются также содержащие углеводы медикаменты.

Дополнительные современные подходы

Очень часто назначение только противосудорожных препаратов является недостаточным для достижения адекватного клинического и терапевтического эффектов. На сегодняшний день актуальной является комбинированная терапия, состоящая из антиконвульсанта и препарата, обладающего патогенетическим и синергическим действием.

Одним из препаратов, которые, по нашим данным, могут использоваться в комплексном лечении эпилепсий, является отечественный препарат мексидол (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат) – соединение из класса 3-оксипиридинов. Мексидол улучшает энергосинтезирующие свойства нейронов, не оказывая при этом прямого активирующего влияния на них. В эксперименте нами показано, что комбинированное применение карбамазепина и мексидола приводит к усилению противосудорожных свойств карбамазепина, снижению терапевтических доз и минимизации побочных эффектов карбамазепина [10]. В наших исследованиях было также выявлено, что курсовое применение комбинации депакин-хроно и мексидола приводило к нормализации биоэлектрической активности мозга.

Хирургическое лечение эпилепсий

Критериями отбора пациентов на операцию являются:

- приступы, которые повторяются, несмотря на адекватное лечение антиэпилептическими лекарствами, включая комбинацию как минимум двух антиконвульсантов, чьи серологические уровни находятся в пределах их терапевтических диапазонов; такие приступы могут рассматриваться как фармакорезистентные;
- приступы, не поддающиеся медикаментозному контролю и мешающие повседневной деятельности, учебе или работе пациентов, их семейной жизни, общественной активности;
- приступы, которые мешают обучению и психическому развитию детей первых лет жизни.

Основными способами хирургического вмешательства при эпилепсиях являются: 1) иссечение эпилептогенной мозговой ткани (кортикальная топэктомия, лобэктомия, мультилобэктомия, гемисферэктомия, а также отдельные операции типа амингалгипокампэктомии); 2) каллозотомия и функциональное стереотаксическое вмешательство; 3) другие функциональные процедуры типа множественного рассечения спаек под мягкой мозговой оболочкой; 4) хирургическое исследование без иссечения (например, биопсия); 5) вагусная стимуляция. Эти

хирургические вмешательства должны применяться только по строгим, индивидуализированным показаниям.

При впервые возникшем приступе важно исключить вторичные провоцирующие факторы, например прием определенных лекарственных препаратов, синдром абстиненции при алкоголизме и т.д. Большинство специалистов во всем мире начинает назначать антиконвульсанты после второго неспровоцированного приступа. Кроме противосудорожных средств, предотвращение приступов должно осуществляться самим пациентом путем соблюдения определенных правил жизненного распорядка. К ним относятся оптимизация режима сна и отдыха, полное или частичное исключение приема алкоголя, регулярный прием назначенных медикаментов (полезно везде иметь с собой небольшую коробочку для таблеток), избегание стрессов. Пациенту или его родственникам должны быть разъяснены правила первой помощи при приступе; нужно также предупредить о возможности побочных эффектов в результате проводимой противосудорожной терапии [2, 11].

Помимо эффективности самого препарата и особенностей процесса лечения нужно принимать во внимание весь комплекс сведений о конкретном пациенте: возраст, пол, имеющиеся сопутствующие заболевания, прием каких-либо других медикаментов, учет стоимости предписываемого лечения, предшествовавшее лечение и его переносимость. Например, если у пациента ранее отмечалось появление аллергической сыпи при приеме фенитоина или карбамазепина, то назначение ламотриджина также нежелательно; при наличии почечных конкрементов не нужно назначать топирамат и т.д. С другой стороны, габапентин можно выбрать для лечения эпилепсий у пациента, страдающего хроническим болевым синдромом, так как габапентин эффективен при этих состояниях. Перечень таких примеров можно продолжить, и они весьма наглядно демонстрируют творческий, индивидуализированный подход, который требуется от врача при ведении пациентов с теми или иными формами эпилепсий. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru