

Политерапия при идиопатической эпилепсии — новое или хорошо забытое старое?

В.О. Генералов, А.И. Федин, Е.В. Прокина, Л.П. Мишнякова

Предупреждение и купирование развития побочных эффектов противосудорожной терапии является одним из важных направлений улучшения качества жизни пациентов с эпилепсией. Нарушения удовлетворенности терапией (комплаинса) из-за проявлений побочных действий противоэпилептических препаратов (ПЭП) являются причиной самостоятельного снижения дозировки или преждевременной отмены лечения пациентами. Это приводит к возобновлению персистирования приступов, тяжесть и частота которых могут превышать соответствующий уровень до начала терапии.

Большинство побочных эффектов, встречающихся при применении ПЭП, носят дозозависимый характер. К ним относят головокружение, диплопию, тошноту, рвоту, заторможенность когнитивных функций, диссомнию, психомоторное возбуждение, которые могут встречаться при применении практически всех противосудорожных препаратов. Кроме этого можно выделить эффекты, характерные для конкретных действующих веществ. Так, для препаратов вальпроевой кислоты характерными побочными эффектами являются нарушения менструального цикла у женщин, выпадение волос, повышение аппетита и веса. Повышение веса при применении вальпроатов не контролируется диетой и физически-

ми упражнениями и связано, возможно, с замедлением бета-оксигенации жирных кислот, увеличением аппетита, гиперинсулинемией [7].

Применение фенобарбитала приводит к нарушению минерального обмена и остеопорозу. Результатами применения фенитоина могут быть гирсутизм и пародонтоз.

При оценке нежелательных явлений противосудорожных препаратов необходимо учитывать половые аспекты. В настоящее время ряд исследователей указывает, что переносимость вальпроатов значительно хуже у женщин, чем у мужчин.

Другими эффектами применения ПЭП могут быть реакции, развивающиеся по механизмам идиосинкразии. К ним относят синдром Стивена–Джонсона, описанный при применении фенобарбитала, Ламиктала, фенитоина, оксикарбамазепина (R. Fisher, 2002). Применение вальпроатов может приводить к развитию геморрагического панкреатита, острого токсического гепатита [8]. Известна возможность развития острой глаукомы при применении топирамата.

Реакции идиосинкразии развиваются вследствие индивидуальной ферментной недостаточности. Не во всех случаях можно выявить характер биохимического повреждения. Известно, что некоторые реакции развиваются только при совместном применении определенных противосудорожных средств. Так, под нашим наблюдением находятся три пациента в возрасте от 18 до 38 лет, имевшие длительный анамнез применения препаратов вальпроевой кислоты в дозах от 1000 до 2500 мг/сут. Регулярный биохимический и ультразвуковой скрининг печени и поджелудочной железы на фоне лечения не выявлял каких-либо изменений. В связи с недо-

статочной терапевтической эффективностью вальпроатов в схему лечения решено было добавить Ламиктал. Добавление к лечению Ламиктала в дозе 25 мг/сут через день в течение 3 нед привело к развитию острого геморрагического панкреонекроза. После санации хирургической патологии двум из трех пациентов была назначена монотерапия Ламикталом с постепенным наращиванием дозы до 200–250 мг/сут, что в сроках наблюдения 3 года и 1 год 4 мес имеет стойкий терапевтический эффект и отсутствие каких-либо побочных явлений. Таким образом, мы констатировали развитие реакции идиосинкразии к метаболитам комбинированного лечения препаратами вальпроевой кислоты и Ламиктала при хорошей переносимости этих препаратов в качестве монотерапии.

Для купирования побочных эффектов ПЭП, развивающихся по механизмам идиосинкразии, рекомендована полная отмена препарата или комбинации ПЭП, вызвавших нарушения. Характер симптоматического лечения зависит от вида индивидуальных реакций.

Лечение дозозависимых осложнений ПЭП зависит от характера эпилептического заболевания.

При симптоматических формах эпилепсии, в структуре которых имеются только варианты парциальных приступов и (или) тонико-клонические приступы, имеется большой выбор препаратов со сходным терапевтическим спектром и сравнимой противосудорожной активностью. Поэтому при наличии у пациента, находящегося на стадии титрования дозы и имеющего эпилептические припадки, выраженных побочных реакций может быть рекомендован постепенный переход на монотерапию препаратом выбора. Примером может служить переход на монотерапию Ламикталом при нали-

Василий Олегович Генералов — науч. сотр. Эпилептологического центра МЗ и СР РФ, доцент.

Анатолий Иванович Федин — профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ФУВ РГМУ.

Елена Владимировна Прокина — Эпилептологический центр МЗ и СР РФ, доцент.

Лидия Петровна Мишнякова — Эпилептологический центр МЗ и СР РФ, врач.

ции непереносимости терапевтических доз карбамазепина.

При идиопатических генерализованных эпилепсиях (ИГЭ), имеющих в структуре абсансные или миоклонические виды приступов, препаратом абсолютного выбора является вальпроевая кислота и ее производные. Монотерапия вальпроатами при ювенильной миоклонической эпилепсии (ЮМЭ), ювенильной абсансной эпилепсии (ЮАЭ), детской абсансной эпилепсии (ДАЭ), а также при ролландической эпилепсии (РЭ) позволяет получить полный контроль над приступами у 56–70% пациентов, улучшение состояния отмечает до 95% пациентов [4].

Эффективность других противосудорожных средств при ИГЭ, включая линию новых ПЭП, значительно ниже, чем препаратов вальпроевой кислоты, что не позволяет исключить вальпроевую кислоту из схемы лечения и делает актуальным поиск других методов коррекции побочных эффектов вальпроатов.

Целью нашего исследования являлась разработка и изучение возможностей улучшения переносимости терапии препаратами вальпроевой кислоты (депакин-хроно) при идиопатических формах эпилепсии.

Материал и методы

Было обследовано 96 пациентов с идиопатическими формами эпилепсии (ЮМЭ – 24, ДАЭ – 16, ЮАЭ – 22, эпилепсия с генерализованными судорожными приступами (ГСП) пробуждения – 15, идиопатическая эпилепсия с изолированными ГСП – 19), получающих монотерапию препаратами вальпроевой кислоты. У всех пациентов констатирована терапевтическая ремиссия. Дозы препарата составляли 500–2000 мг/сут. Возраст пациентов составлял 15–27 лет (в среднем $19,6 \pm 6,5$ лет), из них 46 пациентов женского пола, 53 мужского. Срок терапевтической ремиссии от 1 мес до 7 лет.

Субъективно качество лечения было оценено пациентами как удовлетворительное, при более детальном обследовании были выявлены следующие побочные эффекты (таблица).

Как видно из представленной таблицы, у пациентов мужского пола основными побочными эффектами препаратов вальпроевой кислоты яв-

Частота побочных эффектов препаратов вальпроевой кислоты у мужчин и женщин

Побочные эффекты	Мужчины (всего 53)	Женщины (всего 43)
Повышенный аппетит	8 (15%)	8 (17%)
Сонливость	2 (5%)	2 (4%)
Выпадение волос	3 (4%)	8 (17%)
Тремор	3 (6%)	5 (11%)
Избыточная прибавка в весе	13 (25%)	15 (32%)
Нарушения менструального цикла		17 (37%)

лялись тремор, увеличение аппетита, увеличение веса. У женщин преобладали нарушения менструального цикла, увеличение веса, выпадение волос.

Учитывая выраженность побочных эффектов, нами было принято решение о необходимости коррекции схемы лечения у 36 пациентов (20 женского и 16 мужского пола). В качестве варианта использовалась комбинированная терапия вальпроевой кислоты с Ламикталом.

Ламиктал назначался в терапевтической дозе 25–100 мг/сут, титрование дозы проводилось постепенно со стартовой дозировки 25 мг/сут через день. Увеличение дозы проводилось каждые 2 нед на 25 мг/сут.

Результаты обследования пациентов на наличие побочных эффектов, проведенного через 3 мес после начала комбинированной терапии вальпроевой кислотой и Ламикталом, представлены ниже:

Симптом	Вальпроат + Ламиктал (всего 36 пациентов)
Повышенный аппетит	2
Сонливость	0
Выпадение волос	2
Тремор	0
Избыточная прибавка в весе	2
Нарушения менструального цикла	2

При добавлении к вальпроатам Ламиктала все пациенты отметили общее улучшение самочувствия за счет нарастания активности, субъективного улучшения памяти и скорости мышления. Случаев провокации миоклонических приступов Ламикталом, о возможности развития которых упоминали некоторые исследователи, мы не наблюдали.

При оценке побочных эффектов обращает внимание выраженная тенденция к нормализации менструаль-

ного цикла, снижению веса, обнаруживаемая у большинства пациентов.

Интересными являются 4 наблюдения за пациентками в возрасте от 18 до 20 лет, находящимися в ремиссии ИГЭ и имеющими вальпроатиндуцированную аменорею длительностью от 6 мес до 4 лет на момент осмотра. Введение Ламиктала в стартовой дозе 25 мг/сут у всех пациенток привело к возобновлению менструального цикла с его нормализацией при увеличении дозы до 100 мг/сут.

Снижение веса на фоне введения Ламиктала у мужчин и женщин оценивалось в группе пациентов, имевших прирост массы тела на фоне терапии вальпроевой кислотой более чем 10% от исходного. Эффект отмечался после набора дозы в 50 мг/сут Ламиктала, составлял в среднем 0,8–1,5 кг в месяц, не носил дозозависимого характера и продолжался до возвращения веса к исходным (до начала терапии вальпроатами) параметрам.

Ряду пациентов впоследствии было произведено снижение исходных доз вальпроатов на 250–500 мг/сут, что не привело к возобновлению приступов.

Обсуждение

Применение препаратов вальпроевой кислоты в качестве базисной терапии является единственным возможным способом достижения терапевтической ремиссии при большинстве форм идиопатической эпилепсии. При этом качество жизни пациентов снижается за счет проявлений побочных эффектов, у женщин доминируют нарушения менструального цикла, повышение веса и выпадение волос, у мужчин – тремор, раздражительность, увеличение веса.

В целом в сравнении с литературными данными можно отметить, что количество выявляемых побочных эффектов вальпроевой кислоты увеличивается пропорционально возрасту па-

циентов. Так, у детей грудного возраста хорошо переносятся дозировки до 50–100 мг/кг веса (2500–3000 мг/сут), суммарный риск развития побочных эффектов не превышает 26%, в частности увеличение веса отмечается только у 0,7% [3].

У взрослых женщин при дозах 10–20 мг/кг веса (1000–2000 мг/сут) в 45% случаев констатируются эндокринные нарушения в виде нарушения менструального цикла и увеличения веса. Добавление к вальпроатам карбамазепина снижало вероятность развития нарушений менструального цикла до 25% [9].

По данным Morell et al., 38,1% женщин, страдающих идиопатической генерализованной эпилепсией и принимающих вальпроаты более 3 лет, имели как минимум один ановуляторный цикл. Кроме этого к факторам риска нарушения менструального цикла относят высокий свободный тестостерон. Другие авторы советуют избегать назначения вальпроатов женщинам фертильного возраста ввиду высокого риска развития синдрома поликистоза яичников [5].

Основным направлением в лечении эпилепсии в 60–80-х годах прошлого столетия являлась политерапия. При этом выдвигалась гипотеза о потенцировании противосудорожных эффектов при снижении вероятности развития осложнений, а также действию на “все механизмы развития судорог”.

Начиная с 1980-х годов “золотым стандартом” лечения эпилепсии была признана монотерапия. Была показана лучшая переносимость и более высокая эффективность препаратов, назначаемых в качестве монотерапии, были изучены механизмы и результаты лекарственных взаимодействий ПЭП, возможности аггравации приступов при применении противосудорожных средств, были разработаны алгоритмы лечения эпилепсии в зависимости от нозологической принадлежности, более широко стал использоваться фармомониторинг.

Однако в последние годы ведущие специалисты стали высказывать осторожное мнение, что рациональная политерапия с использованием новых противосудорожных препаратов, син-

тез которых производился с учетом существующих знаний о механизмах эпилептогенеза, позволит не только упрочить контроль за приступами, но и снизить дозировки базисного препарата [2].

В нашем исследовании решение о дуотерапии с использованием Ламиктала принималось с учетом опыта, полученного при переводе пациентов с терапии вальпроатами на монотерапию Ламикталом.

К достоинствам Ламиктала относится широкий терапевтический спектр, этот препарат эффективен при всех видах приступов, включая миоклонические и абсансные припадки, что особенно важно при идиопатических формах эпилепсии.

При изучении перехода с вальпроатов на Ламиктал при симптоматических формах эпилепсии в большинстве исследований был сделан вывод о лучшей переносимости этого препарата по сравнению с вальпроатами, быстрому восстановлению вальпроатиндуцированных нарушений [6].

В исследованиях Isojarvi et al. было показано достоверное снижение индекса массы тела и уменьшение окружности бедер, восстановление менструального цикла при переходе с вальпроатов на Ламиктал [9].

Препараты вальпроевой кислоты являются ингибиторами ферментов печени, поэтому при совместном приеме период полувыведения Ламиктала увеличивается до 60 ч, что требует более медленного титрования доз во избежание побочных эффектов [1].

Однако существуют индивидуальные реакции. Так, под нашим наблюдением находилась девушка 16 лет, у которой добавление Ламиктала к вальпроату привело к снижению концентраций вальпроатов в крови с 67,5 до 5,2 мг/л. В другом случае пациент получал 1750 мг/сут вальпроатов, при этом их содержание в плазме составляло 180,5 мг/л, при введении Ламиктала в дозе 50 мг/сут повторный анализ на концентрацию вальпроатов выявил снижение до 60 мг/мл. Таким образом, можно отметить уменьшение времени полувыведения вальпроатов при введении в схему лечения Ламиктала, что требует проведения

фармомониторинга уровня вальпроатов до и после введения Ламиктала.

При использовании Ламиктала в составе комбинированной терапии с препаратами вальпроевой кислоты констатировано сохранение их противосудорожной активности при хорошей переносимости и снижении выраженности побочных явлений вальпроатов.

Таким образом, переход на дуотерапию с использованием вальпроатов и Ламиктала при идиопатической эпилепсии показан не только при недостаточной противосудорожной эффективности вальпроатов, но и в состоянии ремиссии в случаях наличия нежелательных вальпроатиндуцированных явлений.

Несмотря на имеющиеся данные об увеличении общего риска развития побочных эффектов при политерапии [10], рациональное применение комбинированной терапии с учетом формы заболевания, спектра противосудорожной активности и возможных побочных эффектов препаратов позволяет повысить удовлетворенность пациента терапией за счет снижения количества и выраженности ее осложнений.

Список литературы

1. Гусев Е.И. и др. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов (стандартные схемы, терапевтический лекарственный мониторинг, популяционное моделирование). СПб., 1999. 203 с.
2. Зенков Л.П. // Неврологический журн. 1999. № 2. С. 3.
3. Каркашадзе М.З. и др. // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т. 2. № 3. С. 43.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М., 2000. 319 с.
5. Betts T. et al. // Seizure. 2003. V. 12. P. 323.
6. Biton V. et al. // Neurology. 2001. V. 56. P. 172.
7. Corman C.L. et al. // Can. J. Neurol. Sci. 1997. V. 24. P. 240.
8. Dreifuss F.E. et al. // Neurology. 1987. V. 37. P. 379.
9. Isojarvi J. et al. // New Engl. J. Med. 1993. V. 329. № 19. P. 1383.
10. Reynolds E.H., Shovron S.D. // Epilepsia. 1981. V. 22. P. 110.
11. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline. The National Institute for Clinical Excellence, October 2004, London. ●