Т.А. Литовченко, д.м.н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования;
Ю.И. Горанский, д.м.н., Одесский национальный медицинский университет

Эволюция противоэпилептической терапии

Краткий исторический очерк

Т.А. Литовченко

Ю.И. Горанский

Эпилепсия – пожалуй, одно из немногих заболеваний, упоминания о котором встречаются в письменных источниках глубокой древности. Известным письменным источникам Месопотамии и индийским аюрведическим текстам, описывающим эпилепсию как самостоятельное заболевание, более 3 тыс. лет. На клинописных табличках Вавилона имеется очень яркое описание эпилептического статуса: «Демон, которым человек одержим, овладевает им много раз за ночь, и во время одержимости руки человека и его ноги холодные, кожа темнеет, он постоянно закрывает и открывает рот... Все это может продолжаться какое-то время, но в конце концов человек умирает».

В Античной Греции эпилепсия ассоциировалась с магией и потусторонними силами и называлась «священной болезнью». Гераклит и Геродот в своих сочинениях полагали, что «священная болезнь» связана с вселением в тело духов, дьявола и насылается на человека за грехи. В 400 г. до н.э. Гиппократ написал монографию «О священной болезни», посвященную эпилепсии, в которой утверждал, что эпилепсия обусловлена патологией мозга и может передаваться по наследству, а приступы болезни провоцируют внешние факторы – «солнце, ветер, холод, изменяющие консистенцию мозга». В Древней Греции и Древнем Риме была распространена точка зрения, что эпилепсия является заразной болезнью; считалось, что при прикосновении к эпилептику можно стать добычей демона. Плиний писал: «В случае эпилепсии мы плюемся, таким образом избавляясь от инфекции».

В Евангелиях от св. Марка и от св. Луки описано исцеление Христом мальчика-эпилептика от вселившегося в него дьявола. В средние века появились термины «падучий дьявол» и «падучая болезнь». Бытовало мнение, что можно заразиться через дыхание больного: «Когда он падает на землю, испуская пену изо рта, берегитесь его, если вам дорога жизнь! ...если его ужасное дыхание попадет в рот другого человека, тот может заболеть тем же...». Отношение к эпилепсии было двойственным: с одной стороны, она считалась нечистой болезнью, а с другой – ассоциировалась с одержимостью и трансами, наблюдавшимися у святых и пророков. Вероятно, эпилепсией страдали Магомет, св. Иоанн, св. Валентин, Жанна Д'Арк. Отсутствие эффективных методов лечения и непредсказуемость припадков приводили к тому, что средневековая инквизиция признавала больных одержимыми и сжигала их на кострах.

За более чем трехтысячелетнюю историю эпилепсии были предложены и отвергнуты самые разнообразные методы и способы ее лечения: медикаментозное, зельями, мазями, клизмами, амулетами, с помощью экзорцизма, магии, спиритуализма, магнетизма, гальванизма, диетотерапии, психотерапии и поведенческой терапии, хирургическим путем. Все эти методы были в свое время популярны, и на них возлагались большие надежды. Многие из таких методов лечения эпилепсии, как, например, применение амулетов из засушенных лягушачьих лапок или скорпионов, сейчас сложно воспринимать всерьез. Другие же – накрывание больного эпилепсией темной тканью (так поступали в Древнем Египте и славянских странах Средневековья) – имеют под собой определенные патофизиологические механизмы подавления эпилептической активности (стимуляция выработки мелатонина и других биологически активных веществ в темноте). Можно представить ряд медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, применявшихся в XIX-XX вв.: АКТГ, альдостерон, амилнитрат, амиленгидрат (ректально); амилобарбитал (антракаротидно); амибарбитал, бромид калия (инфузии в мочевой пузырь); соли брома (орально, ректально, подкожно, внутривенно); камфора (подкожно); хлордиазепоксид, хлорметиазол (внутривенно); клоназепам (внутривенно); хлоралгидрат (ректально, внутривенно); хлороформ (ингаляционно); диазепам (внутривенно, внутримышечно); барбитуровая кислота; дигиталис (ректально); гиосцина гидробромид (подкожно); лидокаин (внутривенно); морфин/апоморфин, кислород (ингаляции); паральдегид (внутривенно, ректально); фенобарбитал, фенитоин, прокаин (внутривенно); гуинин сульфат, скополамин (подкожно, внутривенно); горчичный пластырь; строфантин (ректально); суксаметоний (внутривенно); трибромэтанол (внутривенно); тридион, D-тубокурарин, мочевина (внутривенно). Физические методы лечения: холодный душ или ванна, инфузии ледяной воды в мочевой пузырь, люмбальные пункции, клизмы, солевые инфузии, венэктомия.

Из-за широкой распространенности эпилепсии, ее потенциально тяжелых медицинских и психологических последствий, непрогнозируемого воздействия ряда внешних и внутренних факторов на течение заболевания и его прогноз, а также ввиду изменчивой картины самой болезни, ее многофакторности, возможности спонтанной ремиссии и непрогнозируемого рецидива, сложностей в дифференциальной диагностике пароксизмальных состояний, отсутствия достоверных инструментальных методов дифференциальной диагностики лечение эпилепсии является одной из наиболее сложных задач медицины.

Согласно современным взглядам на противоэпилептическую терапию событием, положившим начало разработке противоэпилептических препаратов (ПЭП), стало открытие в 1857 г. противоэпилептического эффекта бромидов. Одной из первых публикаций, подтверждающих их эффективность при эпилепсии, была работа C. Locock «Анализ двадцати двух случаев эпилепсии, обследованных автором» (1857), впоследствии чрезвычайно высоко оцененная Ленноксом. В конце XIX – начале XX в. появились публикации о различных комбинациях бромидов с другими препаратами: дигиталис, мышьяк, цинк, железо, опиум. Бромиды имели достаточно высокую эффективность при генерализованных тонико-клонических приступах. Однако при других типах припадков препараты брома практически неэффективны и вызывают множество побочных реакций: значительную седацию, интоксикацию при длительном приеме (бромизм) – слабость, напряженность, потерю аппетита, тошноту, рвоту, кахексию, апатию, кому, галлюцинации, делирий, появление кожной сыпи (бромодерма). Однако в последние десятилетия можно отметить «возрождение» применения бромидов как препаратов третьей очереди выбора при некоторых резистентных эпилептических синдромах, в частности у пациентов с интермиттирующей порфирией, поскольку бромиды – единственные антиконвульсанты, не оказывающие порфириногенного действия.

Только более чем через 50 лет (в 1912 г.) было открыто противосудорожное действие барбитуратов. В клинических лекциях Джеймс Колье пишет, что с тех пор, как для лечения эпилепсии в 1912 г. начали применять производные малонилмочевины (фенобарбитал), они во многом вытеснили бромиды. Люминал не вызывает таких побочных действий, как акне, пищеварительные расстройства, к тому же он эффективнее. Колье указывает, что независимо от применяемого средства его не следует принимать более двух раз в день и нельзя превышать его среднюю суточную дозу (для люминала 0,1 и для бромистого натрия 1,3), чтобы избежать передозировки и значительной седации. Поскольку целью такого лечения является предупреждение развития припадка, препарат желательно принимать за 1 ч до предполагаемого приступа (при ночных припадках – вечером, при дневных – только утром). Среди других препаратов, благотворно влияющих на эпилепсию, – соли цинка и белладонна. Именно эти препараты, по мнению Колье, могут быть эффективны при неэффективности бромидов и люминала.

Пожалуй, фенитоин – первый эффективный ПЭП, который произведен в результате систематических исследований. Его молекула была синтезирована в начале XX века, однако из-за незначительного седативного эффекта в сравнении с бромидами и фенобарбиталом не нашла применения. В 1938 г. были опубликованы данные экспериментальных исследований, проведенных Хьюстоном Мерритом и Трейси Путменом в лаборатории г. Бостона (штат Массачусетс, США), свидетельствующие о противоэпилептической эффективности фенитоина. И в настоящее время, несмотря на достаточно высокую частоту и выраженность побочных эффектов (косметические дефекты, негативное влияние на функцию печени, высокую тератогенность и т.д.), этот препарат остается одним из наиболее эффективных и широко применяемых ПЭП.

Серьезным прорывом в лечении эпилепсии можно считать 50-е годы XX ст., когда был синтезирован ряд ПЭП и изменились подходы к терапии.

Особый интерес представляет фундаментальный двухтомный учебник Уильяма Леннокса «Эпилепсия и родственные заболевания», изданный в год его смерти (1960). Как и большинство других авторов до него, Леннокс рассматривал различные варианты лечения эпилепсии: гигиеническое, метаболическое, медикаментозное, хирургическое, психотерапию. Сейчас это кажется странным, но в учебнике Леннокса гигиене было отведено первое место. В отношении диеты у автора не было никаких особых рекомендаций, кроме одобрения кетогенной диеты, хотя он ограничивал возможности ее применения. Ученый полагал, что обезвоживание неэффективно, голодание имеет временный эффект, активность должна поощряться, а конвульсивная терапия может иметь место. Леннокс выдвинул пятнадцать предложений, которые можно было считать стандартами успешного медикаментозного лечения, все они содержали постулаты: «лечи пациента, а не только симптомы его болезни», «назначай эффективную дозировку» и «следи за изменениями электроэнцефалограммы».

Принципы терапии, которую автор обрисовывал в общих чертах, имеют большое влияние на современные подходы к лечению эпилепсии, несмотря на более чем 50-летний период последующих клинических исследований. Леннокс детализировал свой «терапевтический арсенал», в который вошли 16 препаратов. Его книгу можно считать первым учебником, в котором достаточно внимания уделено побочным эффектам препаратов.

Основными ПЭП в то время оставались бромиды, начали широко применяться барбитураты. Леннокс упоминал, что были синтезированы 2500 веществ, 50 из которых запатентованы. Фенобарбитал оставался наиболее эффективным и широко используемым. Мефорбитал Леннокс объявил «единственным барбитуратом, кроме фенобарбитала, эффективным при эпилепсии и при petits mal». Высокую эффективность показал фенитоин, особенно у пациентов «с длительными конвульсиями, не купирующимися с помощью фенобарбитала». Этотоин был достаточно эффективным, но вызывал патологические реакции крови. Хорошую эффективность демонстрировал примидон. Фенацемид – эффективный препарат при трех основных типах приступов, особенно при психомоторных, – был назван тройной угрозой из-за высокой вероятности воздействия на костный мозг, печень и психику. В работе Леннокс подробно проанализировал эффективность и безопасность целого ряда препаратов, многие из которых были в то время инновационными: месуксимида, ацетазоламида, триметадина, параметадиона, фенсуксимида, этилметилсуккимида, акрихина гидрохлорида и метарбитала. Также он упоминал о нескольких комбинированных препаратах и транквилизаторах. Интересно отметить, что большинство ПЭП в то время были достаточно дешевыми.

Только в конце 1950-х гг. были внедрены нормативные требования по предоставлению фармакологической информации фармацевтической промышленностью и систематически начали измерять сывороточные уровни ПЭП. В течение следующего десятилетия было проведено исследование практически всех основных препаратов из имеющегося арсенала ПЭП: бромидов, этосуксимида, фенитоина и фенобарбитала; задокументированы клинические и фармакокинетические свойства – их поглощение, распределение, метаболизм и экскреция.

Уже в 1960-х гг. измерение сывороточных уровней препаратов вошло в клиническую практику. Первые исследования проводили в конце 1950-х – начале 1960-х гг. Фриц Бучтэл и соавт., которые выявили связь между уровнями в крови фенитоина и фенобарбитала с противоэпилептическим эффектом и токсическим воздействием на центральную нервную систему. В течение следующего десятилетия стало ясно, что необходимы исследования в отдельных популяциях, таких как дети, пожилые люди, лица с почечной и печеночной недостаточностью, беременные. К началу 1980-х гг. активно изучались характеристики печеночных ферментных систем и влияние на них ПЭП. Были изучены система цитохрома P450, УДФ-глюкуронозилтрансфераза и другие системы; исследованы их генетические и эпидемиологические особенности.

Также 60-70-е годы прошлого столетия можно считать началом систематического изучения лекарственных взаимодействий фенитоина, варфарина, дисульфирама, сультиама, фенобарбитала, дигоксина, хлорамфеникола, изониазида и др. Именно тогда были выявлены выраженные взаимодействия между сультиамом и фенитоином, что в значительной мере ограничило использование последнего.

Возможно, одной из причин ужесточения требований к производству и исследованию препаратов послужил «талидомидовый скандал», разразившийся в 1961 г., когда была установлена связь между приемом талидомида матерями во время беременности (конец 1950-х – начало 1960-х гг.) и рождением более чем 8 тыс. детей с врожденными дефектами конечностей в 48 различных странах мира.

В 1980-е гг. контролирующие органы выдвинули жесткие требования к фармацевтической промышленности в отношении лицензирования препаратов. Это способствовало повышению безопасности ПЭП, стимулировало интерес к разработке лекарственных средств, минимально влияющих на метаболические процессы с участием ферментов печени, однако значимо увеличило срок разработки и стоимость этих препаратов.

Попытки минимизировать взаимодействия лекарственных средств также стали весомым фактором в пользу выбора монотерапии при эпилепсии. В последние десятилетия стало возможным доклиническое прогнозирование лекарственных взаимодействий при изучении на моделях in vivo, а также фармакогеномики, сосредоточенной на изучении мишеней воздействия лекарственного средства, мозговых транспортеров, активности печеночных ферментов и предрасположенности к идиосинкразическим реакциям. Уже в недалеком будущем стоит ожидать практических результатов таких исследований.

Активное изучение ПЭП, синтез новых эффективных препаратов, накопленный эмпирический опыт и результаты клинических исследований в конце 1970-х гг. привели к изменению подходов и стратегии лечения эпилепсии. Оптимальным стало считаться преимущественное лечение одним препаратом –

монотерапия. Это оказалось возможным благодаря внедрению в практику широкого диапазона новых эффективных препаратов – карбамазепина и вальпроата. До этого комбинированная терапия была нормой даже для впервые диагностированных пациентов. Так, анализ 11 720 больных из 15 центров в четырех европейских странах (1975 г.) показал, что среднее число ПЭП, принимаемых одним пациентом, составило 3,2. Исследования продемонстрировали, что в большинстве случаев адекватно назначенный ПЭП в монотерапии обеспечивает хороший контроль припадков как у пациентов с дебютом эпилепсии, так и у больных, ранее получавших терапию. Другой фактор в предшествующей тенденции к политерапии – это низкое качество исследований ПЭП.

К концу 1980-х гг. монотерапия стала признанной стратегией лечения, большинство комбинированных препаратов были отозваны с фармацевтического рынка. Контролирующие органы в обязательном порядке стали запрашивать исследования препаратов в монотерапии для лицензирования. И в настоящее время монотерапия остается ведущим принципом назначения ПЭП. Только в последние несколько лет введено понятие «рациональная политерапия», т.е. комбинация препаратов с различными механизмами действия, что могло бы привести к синергичному действию благодаря аддитивному эффекту. Однако эта концепция требует дальнейшей разработки.

Необходимо остановиться на некоторых ПЭП, внедренных в клиническую практику в 1950-1980 гг., большинство из которых актуальны и сегодня.

Механизм действия этосуксимида был идентифицирован только в 1984 г., спустя приблизительно 16 лет после лицензирования препарата. В экспериментальных исследованиях на животных установлено, что действие этосуксимида реализуется за счет блокирования низковольтных кальциевых каналов Т-типа. В ходе изучения токсичности были продемонстрированы нормальные биохимические и гематологические результаты и допустимый профиль побочных эффектов. Наиболее эффективным препарат был при приступах petit mal. Авторы всех ранних исследований признали, что Zarontin был самым эффективным и вызывал наименьшее количество побочных эффектов, чем любой другой сукцинимид. Lorentz de Haas и Stoel первыми сообщили о развитии психоза на фоне приема этосуксимида. О первом случае фатальной панцитопении стало известно в 1962 г. Затем в 1963 г. появилась публикация о случае синдрома Стивенса-Джонсона, через 5 лет – о лекарственной системной волчанке. С тех пор стало ясно, что препарат может вызывать острые и тяжелые аллергические реакции различных типов. Внедрение серологического контроля в клиническую практику в значительной мере дополнило понимание эффективности этосуксимида, установлена взаимосвязь между эффективностью и концентрацией препарата в плазме крови – максимальный клинический контроль обеспечивался при уровне 40-80 мг/мл.

В 1967 г. вальпроат получил лицензию во Франции. Он был столь же эффективен, как и этосуксимид при абсансах, но, кроме прочего, обладал более широким спектром действия и, как считалось, был безопаснее. Однако применение препаратов вальпроевой кислоты было несколько отсрочено из-за того, что в США их лицензирование состоялось значительно позже. Даже в конце 1980-х гг. этосуксимид был все еще широко назначаемым лекарственным средством в качестве терапии первой линии.

Метсуксимид был синтезирован одновременно с фенсуксимидом и этосуксимидом. О первых клинических исследованиях сообщили в 1951 г., а лицензирование состоялось уже в 1957 г. Вскоре стало ясно, что препарат эффективен при психомоторных припадках так же, как и при petit mal. На сегодня этот ПЭП занимает довольно скромное место в лечении эпилепсии.

Сультиам был лицензирован в Европе в 1962 г. Этот ПЭП относится к группе сульфаниламидов, по своим свойствам несколько схож с ацетазоламидом, является ингибитором карбангидразы, в чем, вероятно, и заключается главный механизм его действия. Сультиам широко использовался для лечения парциальных припадков. Однако рандомизированное клиническое исследование, проведенное в США, не подтвердило эффективности препарата, поэтому данный ПЭП не был лицензирован. Сультиам достаточно часто назначали до того, как стала популярной стратегия монотерапии эпилепсии, и появилось предположение, что его эффективность была в значительной степени обусловлена взаимодействием с фенитоином. В 1986 г. сультиам был отозван с фармацевтических рынков Великобритании и ряда других стран. В настоящее время этот препарат ограниченно применяется только в некоторых европейских странах.

Конец Второй мировой войны на фармацевтическом рынке ознаменовался смещением приоритетов по разработке и исследованию новых лекарственных препаратов из университетских лабораторий к фармацевтическим компаниям. Пожалуй, вальпроат является единственным исключением, только подтверждающим правило.

Карбамазепин, первоначально известный как G32883, разработан Вальтером Шиндлером в 1953 г. и, возможно, был первым ПЭП, который принес большую прибыль. Карбамазепин имеет трициклическую структуру, подобную таковой тофранила, и был произведен как лекарственное средство от депрессии и психоза. Его влияние на нейропатическую боль было обнаружено в экспериментальных исследованиях на животных и подтверждено при проведении клинических испытаний. Препарат лицензирован и выведен на фармацевтический рынок в 1962 г., изначально для лечения тройничной невралгии. Противоэпилептические эффекты были клинически исследованы в 1959 г., а результаты доложены в 1963 г. Bonduelle и соавт. и Lorge. В 1964 г. Jongmans в журнале Epilepsia опубликовал доклад о высокой эффективности карбамазепина на материале наблюдения 70 пациентов, которые были рефрактерны к ранее применяемым ПЭП. Ни одному больному не было отменено лечение из-за развития побочных эффектов, при этом отмечено положительное психотропное действие. Лекарственное средство быстро получило признание в Европе как многообещающий новый ПЭП. Первое контролируемое исследование было проведено в больнице для умственно отсталых в 1966 г., и это в дальнейшем стало примером дизайна исследований ПЭП. Фенобарбитал заменили на карбамазепин у 50% больных и сравнили эффективность лечения с таковой у 50% пациентов, у которых была продолжена терапия фенобарбиталом. Были произведены идентичные белые таблетки, которые содержали фенобарбитал, фенитоин, примидон и карбамазепин. Персонал и пациенты были в полном неведении, кому какой препарат назначен. Исследование продолжалось более чем 18 мес и включало 45 пациентов. У карбамазепина было обнаружено эквивалентное противоэпилептическое действие по сравнению с фенобарбиталом, фенитоином, примидоном при назначении как в монотерапии, так и в комбинации. Еще семь исследований были проведены в последующие 10 лет. В 1965 г. лекарственное средство было одобрено для использования в качестве антиконвульсанта в Великобритании; в США одобрение было получено только в 1974 г. Основной механизм действия препарата – блокада натриевых каналов – был выявлен только в 1983 г.

С появлением возможности контроля уровня препарата в сыворотке крови в 1972 г. был установлен терапевтический диапазон с верхним пределом в 10 мг/100 мл. В клинических исследованиях 1980-х гг. продемонстрирована эффективность монотерапии этим препаратом, но лишь в середине 1990-х гг. были проведены рандомизированные исследования пациентов с вновь диагностированной эпилепсией. В течение 10 лет с момента его лицензирования карбамазепин стал широко применяемым препаратом и наряду с фенитоином является лекарственным средством первой линии в терапии психомоторных и генерализованных припадков. Уже в первых исследованиях показаны высокая эффективность карбамазепина при парциальных и вторично-генерализованных приступах, риск аггравации абсансов и миоклонических припадков и относительно низкая эффективность в терапии генерализованных эпилепсий.

В 1965 г. появились первые сообщения о побочных реакциях препарата. Сегодня агранулоцитоз у пациентов, принимающих карбамазепин, выявляется приблизительно в 0,5 случая на 100 тыс. пролеченных пациентов, а печеночная недостаточность – в 16 случаях на 100 тыс. В 2004 г. была выявлена ассоциация синдрома Стивенса-Джонсона с HLA у китайцев из провинции Хань, принимавших карбамазепин, в результате чего в 2007 г. было издано письмо NIH, в котором рекомендовалось обследовать пациентов на наличие HLA до начала лечения карбамазепином. Тератогенное действие препарата было выявлено в начале 1970-х гг. В 1984 г. произвели первую из нескольких форм медленного высвобождения, но потребовалось еще десятилетие для того, чтобы ретардная форма выпуска стала предпочтительным способом назначения препарата, дающим возможность избежать его «пиковых» концентраций и, соответственно, развития ряда побочных действий.

К концу 1960-х гг. стали доступны данные о фармакокинетике, потенциальном взаимодействии карбамазепина с другими лекарственными веществами и о его часто встречающихся неврологических и желудочно-кишечных побочных эффектах (дозозависимых), основных путях биотрансформации. Но только в 1972 г. эпоксид был признан метаболитом карбамазепина, а к концу 1970-х гг. выявлены его значительная токсичность и значимое взаимодействие с другими лекарственными средствами.

С середины 1980-х гг. по настоящее время карбамазепин остается наиболее часто назначаемым ПЭП в Европе. Спустя более 40 лет после его открытия карбамазепин является золотым стандартом для сравнительных исследований других ПЭП. Это наиболее тщательно описанное и изученное вещество в истории эпилепсии.

Дипропилуксусную кислоту (в то время был более известен как вальпроат) синтезировали в 1881 г. и использовали как органический растворитель до 1962 г., когда небольшая французская фармацевтическая компания провела эксперимент на крысах по выявлению успокаивающего действия ряда веществ. Это исследование было выполнено в сотрудничестве с Джорджем Каррэзом из Университета г. Гренобля (Франция) и показало значительный антиконвульсантный эффект вальпроата. В 1963 г. в лаборатории было проведено экспериментальное исследование вещества на 16 кроликах, которые получили проконвульсант кардиазол и тестируемое вещество (вальпроат) в качестве антиконвульсанта. Уже в 1963 г. вальпроат вышел на рынок как лекарственное средство. В 1964 г. Carraz и соавт. опубликовали первый доклад, посвященный клинической эффективности натриевой соли дипропилуксусной кислоты. Исследователи отметили широкий спектр эффективности препарата. Права на его производство были проданы Sanofi Labaz. Новая компания быстро продвигала препарат, и в 1967 г. он был одобрен во Франции и других странах Европы (Испания, 1970; Бельгия и Голландия, 1971; Великобритания, Швейцария, Италия, 1972). И только благодаря усилиям J. Kiffin Penry, президента ILAE, вальпроат в 1976 г. был лицензирован в США. Эффективность препарата в терапии абсансов, миоклонических и первично-генерализованных припадков (особенно при генерализованных идиопатических эпилепсиях) была выявлена к началу 1970-х гг. В 1975 г. Simon и Penry опубликовали статью, в которой изложили основные свойства препарата. Эта статья стала фундаментом для дальнейшего одобрения FDA. К началу 1970-х гг. стало известно о влиянии вальпроата на пароксизмальную ЭЭГ-активность: установлено уменьшение фотосенситивности и спайк-волновой активности, подтверждена эффективность в отношении псевдоабсансов, изучена фармакокинетика. Вскоре вальпроат стал препаратом выбора в терапии эпилепсии. Позже были выявлены когнитивные побочные эффекты, воздействие на состояние волос, вероятность развития энцефалопатии. Однако еще в 1983 г. Dreifuss писал, что повышение аппетита и связанное с этим ожирение носят характер единичных случаев. Первые описания тератогенного действия препарата относятся только к началу 1980-х гг., а способность вальпроата вызывать затруднения в обучении у детей не была выявлена до 2001 г. О первых случаях смерти от печеночной недостаточности впервые заговорили в 1978 г., гепатотоксичность препарата была подтверждена в исследовании Dreifuss в 1987 г. Отдельные случаи панкреатита были описаны в 1979 г. и подтверждены в другом исследовании Dreifuss в 1993 г. О риске развития синдрома поликистозных яичников и других гормональных нарушений было сообщено в 1990 г., а частота развития этих побочных явлений не установлена до настоящего времени.

Наличие побочных эффектов ограничивает применение вальпроата у некоторых групп пациентов, однако этот ПЭП остается одним из самых часто назначаемых наряду с карбамазепином и занимает лидирующие позиции в терапии генерализованных идиопатических эпилепсий, что подтверждено в исследовании SANAD.

К середине 1970-х гг. карбамазепин и вальпроат стали наиболее часто назначаемыми ПЭП в странах Европы, а десятью годами позже – и в США. Это положило конец эпохе активного применения бромидов и фенобарбитала, а также существенно снизило частоту использования фенитоина в Европе.

Наиболее значительным фармакологическим достижением послевоенного периода в общей психиатрии было открытие нового класса препаратов – бензодиазепинов. Конечно, главное действие этого класса соединений заключалось в анксиолитическом и снотворном эффектах, но бензодиазепины также признаны препаратами с противоэпилептическими свойствами. В 1952 г. были опубликованы первые отчеты о клинических эффектах хлорпромазина. Биохимик Лео Стернбах в середине 1950-х гг. исследовал фармацевтические свойства группы созданных им веществ, которые сегодня известны как бензодиазепины. В ходе его исследований было синтезировано новое соединение, впоследствии названное «хлордиазепоксид», показавшее наибольшую эффективность среди своих метаболитов. Этот препарат был одобрен FDA в 1960 г. В результате дальнейших исследований был открыт диазепам, который обладал широким спектром действия, более выраженным антиконвульсантным и миорелаксирующим эффектами, вызывал меньшее количество токсических реакций по сравнению с хлордиазепоксидом. К 1978 г. еще 23 лекарственных средства этой группы были лицензированы во всем мире.

Противосудорожный эффект хлордиазепоксида впервые описан в 1960 г. Ряд случаев терапии эпилепсии хлордиазепоксидом и диазепамом были представлены на Втором латиноамериканском конгрессе по психиатрии в Мексике и Бразилии в 1963 г. В 1965 г. Генри Гасто сообщил о применении диазепама при эпилептическом статусе, а 6 лет спустя представил новое лекарственное средство – клоназепам.

В 1973 г. Браун и Пенри издали обзор об использовании бензодиазепинов в лечении эпилепсии. В результате проведенных позднее исследований стало известно, что бензодиазепины эффективны при фотосенситивной миоклонической эпилепсии, синдроме Веста, при лечении припадков, вызванных отменой алкоголя и эклампсией, однако менее эффективны при генерализованных и парциальных эпилепсиях и даже могут привести к аггравации генерализованных припадков.

Эффективность диазепама при различных видах эпилептического статуса была подтверждена в обзоре Пенри и в исследовании Гасто. Авторы отметили эффективность препарата у пациентов в зависимости от вида припадков (от 20 до 89%). Главными ограничениями в назначении диазепама были его гипотензивный и угнетающий дыхательную функцию эффекты, а также необходимость парентерального введения препарата из-за развития толерантности к пероральной форме. ГАМК-эргический механизм действия бензодиазепинов был открыт в конце 1970-х гг., после изучения роли ГАМК в процессах центрального торможения (1975).

Сегодня ряд бензодиазепинов используются для долговременной пероральной терапии эпилепсии: клобазам, клоназепам и в отдельных случаях – нитразепам и диазепам. Ни один из них не является препаратом первой линии вследствие развития толерантности, проблем с зависимостью и седативного эффекта. Однако диазепам (ректально), мидазолам (буккально и интраназально), диазепам и лоразепам (внутривенно) остаются препаратами выбора для купирования эпилептического статуса.

Изучение тормозных эффектов ГАМК также послужило поводом к разработке предшественника ГАМК – прогабида. В нейрохимических и экспериментальных исследованиях был показан широкий спектр противоэпилептической активности препарата, хотя механизм его действия до конца не изучен. Прогабид увеличивает концентрацию фенитоина и ускоряет метаболизм карбамазепина до эпоксида. Ряд проведенных исследований представляют достаточно противоречивые данные о его эффективности. Прогабид лицензирован в 1985 г., и к 1992 г. использовался у более чем 2500 человек. Сегодня препарат применяется только во Франции.

Продолжение в следующем номере.