

## Актуальные и нерешенные вопросы эпилептологии

По материалам XIX конференции Украинской противоэпилептической лиги (17-19 сентября, г. Одесса)

## Миоклонические эпилепсии: дифференциальная диагностика и современная фармакотерапия



Данной проблеме была посвящена лекция заведующей кафедрой неврологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Татьяны Анатольевны Литовченко.

– Согласно определению Международной противоэпилептической лиги (ILAE) миоклонус – это внезапные, короткие (<100 мс), непродолжительные, единичные или множественные сокращения мышцы или мышечной группы различной топографии. Под термином «негативный миоклонус» подразумевают внезапную потерю мышечного тонуса в результате кратковременной (<500 мс) остановки мышечной активности, что электромиографически выглядит как период «молчания». Он может наблюдаться при различных эпилептических синдромах.

Эпилептический миоклонус – это частый симптом идиопатических генерализованных и фокальных (эпилепсия чтения) эпилепсий, эпилептических энцефалопатий, прогрессирующих миоклонус-эпилепсий, epilepsy partialis continua, а также таких идиопатических фокальных эпилепсий, как роландическая эпилепсия и синдром Панайотопулоса.

К миоклоническим эпилепсиям (МЭ) раннего детского возраста относят раннюю эпилептическую энцефалопатию (ЭЭ), тяжелую ЭЭ раннего детского возраста (синдром Драве) и доброкачественную ЭЭ раннего детского возраста.

Согласно классификации ILAE тяжелая ЭЭ (синдром Драве) относится к эпилептическим синдромам, не имеющим четкой идентификации по критерию парциальной/генерализованной. Частота ее встречаемости в большинстве случаев составляет от 1,6 до 6,1% среди детей мужского пола до 15 лет. На фоне видимого здоровья дебют заболевания варьирует от 2-3 месяцев до 1 года. В анамнезе имеются эпилепсия и фебрильные судороги у родственников в 25-57% случаев.

Также синдром Драве относится к каналопатиям и характеризуется наличием выраженной неврологической патологии. Провоцирующим фактором могут быть инфекции или вакцинация. Как правило, первый приступ проявляется фебрильными судорогами, реже – фокальными миоклониями. В развернутой стадии заболевания наблюдаются серийные миоклонические приступы: аксиальные, генерализованные, массивные с резкими бросками и падениями, но могут быть и сегментарные миоклонии. Нередко отмечают присоединение абсансов, парциальных и генерализованных судорожных приступов. В дальнейшем их персистенция приводит к резистентности к противоэпилептическим препаратам (ПЭП). Неврологическая симптоматика постепенно прогрессирует, что сопровождается задержкой умственного развития ребенка. Использование инструментальных нейровизуализационных методов диагностики при данном заболевании неинформативно. Обычно в таких случаях регистрируют ЭЭГ, где наблюдается быстрая эпилептическая активность – генерализованные спайк-волны, изолированные или в виде коротких разрядов на фоне замедления основной активности (ее стойкое замедление сопровождается выраженным нарушением когнитивных функций).

Эпилепсия с миоклоническими абсансами (синдром миоклонических абсансов) чаще встречается у мальчиков и дебютирует в возрасте от 11 мес до 12 лет (чаще в 4-7 лет). Семейный анамнез отягощен по эпилепсии в 19% случаев. Основным клиническим проявлением данного заболевания являются длительные (до 30-60 сек) абсансы с приподниманием и отведением плеч, иногда с падением вследствие массивных ритмичных миоклоний. Часто во время приступов апноэ возникают вегетативные симптомы. Гипервентиляция и пробуждение могут быть факторами, способными спровоцировать возникновение приступа. На ЭЭГ характерно замедление основной активности, а во время приступов – наличие генерализованных синхронных симметричных спайк-волн с частотой 3 Гц, а также отмечается чувствительность к гипервентиляции. Обычно у таких пациентов выявляют выраженный неврологический дефицит и задержку умственного развития, что обуславливает неблагоприятный прогноз данной формы эпилепсии.

Миоклония век с абсансами (синдром Jeavons) составляет около 2-7% среди всех форм эпилепсии с дебютом в детском возрасте. Как правило, она проявляется у детей от 2 до 7 лет, но описаны случаи дебюта и у взрослых. Часто такие пациенты в анамнезе имеют фебрильные судороги. Для этого заболевания характерна последовательность клинических симптомов, а именно: заведение глазных яблок и легкое запрокидывание головы; ритмические миоклонии век «трепетания» (при сохраненном сознании) и кратковременный

абсанс. Также отмечается выраженная фотосенситивность, то есть приступ возникает при закрытии глаз или ритмической фотостимуляции. На ЭЭГ в начале приступа регистрируется окулографический артефакт, а потом в течении периода закрытия глаз – так называемый феномен FOS (fixation off sensitivity), который исчезает при открывании. Он заключается в появлении полиспайк- или спайк-волновой активности с частотой 3-5 Гц в ответ на закрытие глаз. Иногда при миоклонии век с абсансами наблюдается развитие интеллектуального дефицита. Однако ее неблагоприятный прогноз связан с наличием резистентности ко многим ПЭП, в частности к клоназепаму, вальпроатам или их сочетанию с сукцинимидами.

Периоральный миоклонус – это еще одна из форм МЭ, которая дебютирует у детей 5-7 лет. Для нее характерны типичные абсансы, протекающие сериями с миоклониями губ и нижней челюсти, но отсутствует феномен фотосенситивности. На ЭЭГ регистрируют пик-волновую активность с частотой 3 Гц. Лечение периорального миоклонуса малоэффективно, в связи с чем приступы продолжают и в период взрослого возраста с частым развитием бессудорожного эпилептического синдрома (до 51,7% случаев).

Одной из наиболее частых ювенильных форм МЭ является юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – идиопатическая генерализованная эпилепсия с возрастзависимым началом (в подростковом и юношеском возрасте). Как правило, семейный анамнез отягощен наличием эпилепсии. Клинически ЮМЭ манифестирует билатеральными, асимметричными, нерегулярными, аритмичными толчкообразными кластерными миоклониями плечевого пояса и рук, что редко сопровождается вовлечением ног с приседанием и падением. Миоклонии возникают после пробуждения, депривации сна или фотостимуляции (характерная абсолютная фотосенситивность). Они часто сочетаются с генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП), но редко – с абсансами. На ЭЭГ регистрируются короткие вспышки спайк- и полиспайк-волн с высокой амплитудой. В отличие от других форм МЭ, ЮМЭ хорошо поддается терапии вальпроатами, и особенно леветирацетамом. Однако необходимо длительное лечение в связи с высоким риском рецидива.

Группа прогрессирующих миоклонус-эпилепсий (ПМЭ) объединяет в себе не менее 15 редких нозологических форм, которые резистентны к большинству антиконвульсантов. К этой группе относят болезнь Унферрихта-Лундборга, болезнь Лафора, нейрональный цероидный липофусциноз, митохондриальные болезни (MERRF), сиалоидоз, ювенильную болезнь Гентингтона и др. Клинически и этиологически это гетерогенные генетические заболевания, характеризующиеся миоклонусом, тонико-клоническими судорогами и прогрессирующими церебральными расстройствами (атаксией и деменцией). Патогенез ПМЭ связан с генетическими нарушениями в митохондриальном геноме или наследственными нарушениями обмена веществ.

Выделяют следующие основные клинические признаки ПМЭ:

- спонтанный и акционный миоклонус, спровоцированный пассивными движениями и стимулами. Для него характерны фрагментарность и асинхронность;
- клонико-тонико-клонические приступы небольшой продолжительности;
- абсансы;
- фокальные приступы;
- деменция;
- атаксия;
- нарушения зрения (болезнь Лафора, сиалоидоз), глухота, задержка роста.

На ЭЭГ регистрируют прогрессирующие замедление основной активности нейронов и генерализованные спайк-волновые комплексы. Диагноз ПМЭ подтверждается при ДНК-тестировании и наличии биологических маркеров.

Болезнь Унферрихта-Лундборга с аутосомно-рецессивным типом наследования имеет два варианта: средиземноморский и балтийский миоклонус. Она проявляется клоническими и тонико-клоническими приступами, при этом миоклонии нарастают при движении. Следует отметить, что для нее характерен медленно нарастающий интеллектуальный дефицит и эмоциональная лабильность, а также атаксия, интенционный тремор и дизартрия.

Клиническая картина болезни Лафора характеризуется спонтанными массивными миоклониями в конечностях, которые быстро прогрессируют. Также отмечаются когнитивные и зрительные нарушения (простые и сложные зрительные галлюцинации). При биопсии кожи наблюдается типичная гистологическая картина – наличие телец Лафора (шифф-позитивных цитоплазматических включений)



Перша Національна Соціальна Програма «3 турботою про співвітчизника»

## ТОПІРОМАКС

(топірамат)



- Доведена ефективність при всіх видах припадків<sup>1, 2</sup>
- Препарат вибору в комбінованій терапії при рефрактерній епілепсії<sup>3</sup>
- Найдоступніший за ціною топірамат в Україні<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Michael D. Privitera, Martin J. Brodie et al. Acta Neurol Scand 2003; 107: 165.

<sup>2</sup> Ben-Menachen E, Sander J.W., Stefan H, et al. Clin Ther. 2008 Jul; 30 (7): 1180-95.

<sup>3</sup> Tartara A., Sartori L., Manni R, et al. Ital J Neurol Sci. 1996 Dec; 17 (6): 429-32. Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy: a long-term prospective trial.

<sup>4</sup> Ежедневник «Аптека». № 50 (971), 22 декабря 2014 г.

Склад: діюча речовина: топірамат;

1 таблетка містить топірамату 25 мг або 100 мг;

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби.

Код АТС N03A X11.

Клінічні характеристики. Показання. Епілепсія. Як монотерапія для лікування пацієнтів із вперше діагностованою епілепсією або для переходу на монотерапію хворих на епілепсію.

Як додаткова терапія для лікування дорослих і дітей старше 3 років з парціальними або генералізованими тонико-клонічними нападами.

Як додаткова терапія у лікуванні дорослих та дітей при нападах, що асоційовані із синдромом Леннокса-Гастро.

Мігрень. Для профілактики нападів мігрені у дорослих.

Фармакодинаміка. Топірамат, який є діючою речовиною таблеток Топіромакс, – протиепілептичний препарат, що належить до класу сульфаматзаміщених моносахаридів. Топірамат блокує натрієві канали і пригнічує виникнення повторних потенціалів дії на фоні тривалої деполаризації мембрани нейрона.

Побічні реакції. Оскільки найчастіше Топіромакс застосовують разом з іншими протиепілептичними препаратами, неможливо виявити, який з препаратів спричинив розвиток побічного ефекту.

З боку центральної нервової системи: нервозність, запаморочення, головний біль, порушення мови та зору, психомоторна загальмованість, атаксія, втомлюваність, порушення концентрації уваги, труднощі із запам'ятовуванням, сплутаність свідомості, сонливість, порушення мислення, анорексія, ністагм, диплопія, парестезія, депресія; З боку травного тракту: диспептичні явища, нудота, червоний біль, діарея, сухість губ; рідко – підвищення печінкових трансаміназ, гепатит, печінкова недостатність.

Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація для спеціалістів з охорони здоров'я.

Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Про небажане явище або скаргу на якість препарату Ви можете повідомити у ТОВ «Фарма Старт» за телефоном (044) 281-23-33.



Ми робимо якісне лікування доступним!

ТОВ «Фарма Старт», Україна,  
03124, м. Київ, бульв. І. Лепсе, 8;  
Тел.: (+38-044) 281-23-33;  
www.phs.com.ua

в тканях. Обычно болезнь Лафора имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и дебютирует ГТКП у детей 11-18 лет.

**Нейрональный пероидный липофуциноз** наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Существуют пять форм данного заболевания: инфантильная, поздняя инфантильная, ранняя ювенильная и форма взрослых. Клинически манифестирует миоклониями с прогрессирующим неврологическим и психическим дефицитом, что в результате приводит к летальному исходу. Гистологическая картина представлена отложениями липолипидов в ЦНС, печени, миокарде и сетчатке.

К группе **сиалоидозов** относят лизосомальные заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования. Выделяют два типа сиалоидозов: первый проявляется у подростков, а второй – у взрослых (в 20-30 лет). Как правило, оба типа сиалоидозов дебютируют со снижения зрения и миоклоний. Клинически наблюдается атаксия и полинейропатия (сенсорные нарушения), деформация костей, нарушения слуха и умственная отсталость. При офтальмоскопии типично изменение глазного дна – вишнево-красная окраска макулы (центральной области сетчатки). Золотым стандартом диагностики является наличие специфических маркеров в крови (дефицит  $\alpha$ -ацетилнейроамидазы в лимфоцитах) и моче (появление олигосахаридов).

**Миоклоническая эпилепсия, сочетающаяся с митохондриальной энцефаломиелопатией (MERRF)**, проявляется сначала глухотой и потерей зрения в результате атрофии зрительных нервов. Позже возникают миоклонус, ГТКП и атаксия. Данное заболевание может иметь как быстропрогрессирующее, так и медленное течение. Патоморфологическая картина характеризуется наличием грубых атрофических изменений коры головного мозга, поражением его белого вещества и наличием кальцификатов.

Известно, что ПМЭ в большинстве случаев резистентны к ПЭП, особенно к вальпроатам, барбитуратам и бензодиазепинам. Также в таких случаях противопоказаны фенитоин, карбамазепин, габапентин и вигабатрин. Однако среди большого количества антиконвульсантов при возникновении МЭ заслуживает внимания такой препарат, как леветирацетам. Это левовращающий изомер пиратацетама, который

способен эффективно подавлять эпилептическую активность клеток головного мозга. Отечественным производителем «Фарма-старт» препарат представлен под названием Левицитам. В отличие от других антиконвульсантов он имеет уникальный механизм действия благодаря влиянию на транспортный белок SV2A – синаптический везикулярный протеин в пресинаптических терминалях.

Леветирацетам обладает широким спектром действия, эффективен при парциальных и генерализованных приступах. Нет необходимости в титрации дозы, стартовая доза (1000 мг) является терапевтической. Высокий уровень безопасности леветирацетама связан с отсутствием клинически значимых лекарственных взаимодействий в случае коморбидности, в том числе и при использовании гормональных контрацептивов.

Линейная фармакокинетика и высокая биодоступность данного препарата исключают необходимость в лабораторном мониторинге функциональной активности печени. Также леветирацетам имеет значительную доказательную базу. Например, его использование в качестве монотерапии целесообразно при ЮМЭ (Bassel Abou-Khalil, 2009), эпилепсии Кожевникова и ПМЭ. У нас был собственный пример успешного лечения ЮМЭ при назначении Левицитама в дозе 2000 мг в сутки, когда была достигнута клинически стойкая ремиссия. Максимальная эффективность Левицитама наблюдалась при фокальных моторных и вторично генерализованных эпилепсиях (К.Ю. Мухин, 2008). В то же время хорошо поддается лечению этим препаратом и симптоматическая фокальная эпилепсия (Glauser et al., 2002; Devinsky et al., 2003; Coppola et al., 2004; К.Ю. Мухин, 2008).

Также леветирацетам оказывает положительный психотропный эффект: улучшает поведенческие функции, общую активность (L. Lagaе et al., 2005) и когнитивные функции (J.L. Herranz, 2003). При этом нежелательные явления в целом переносятся удовлетворительно, обратимы в большинстве случаев и при коррекции дозы леветирацетама регрессируют (S. Grosso et al., 2005; J. Orr et al., 2005).

Таким образом, применение леветирацетама при труднокурабельных формах эпилепсии позволяет достичь положительных результатов и улучшить качество жизни таких пациентов.

## Противоречия в эпилептологии



Руководитель нейропсихологического отдела медицинского центра «Пульс» (г. Винница), доктор медицинских наук **Ольга Петровна Мостовая** представила тезисы дебатов по проблемным вопросам диагностики и лечения эпилепсии, которые состоялись в рамках 9-го Всемирного конгресса противоречий в неврологии (CONy) в марте этого года.

### Можно ли диагностировать эпилепсию после первого припадка?

Существующее определение эпилепсии для установления диагноза требует наличия как минимум двух неспровоцированных припадков, возникших с интервалом 24 ч. Международная противозепилептическая лига внесла предложение о том, чтобы диагностировать эпилепсию уже после первого эпилептического припадка.

#### Аргументы «за»:

- в общей популяции риск повтора первого неспровоцированного припадка оценивается в 40%, но он значительно выше при наличии факторов риска, например поражений мозга по данным МРТ, генетической предрасположенности;
- при некоторых формах эпилепсии или эпилептических синдромах диагноз может быть с высокой вероятностью установлен уже при первом эпизоде, что позволяет раньше назначить терапию.

#### Аргументы «против»:

- длительное дорогостоящее лечение может быть не назначено, если припадок не повторится;
- диагноз эпилепсии влечет за собой серьезные последствия для пациента в социальной и правовой сферах (ограничения при принятии на работу, вождении транспорта, психологическая стигма);
- в исследованиях не показано никакой разницы долгосрочных исходов и качества жизни между пациентами, которые получали терапию после первого припадка, и теми, кто начал лечиться после повторного припадка.

### Нужно ли определять тип эпилептических припадков, если лечение все равно одинаковое?

#### Аргументы «за»:

- точное определение типа припадков (парциальные или генерализованные) или эпилептического синдрома позволяет подобрать соответствующую терапию, определиться с дальнейшими обследованиями (например, генетическим тестированием), прогнозировать течение заболевания, информировать пациента о возможных альтернативных методах лечения (нейрохирургических).

#### Аргументы «против»:

- недостаточное использование МРТ высокого разрешения, ночной ЭЭГ и других методов исследования затрудняет уточнение типов припадков и выбор целенаправленной терапии в странах с низким экономическим уровнем, где эти методы недоступны, поэтому ПЭП все равно назначаются «наугад»;
- даже в развитых странах диагноз остается неопределенным по крайней мере у 30% пациентов, перенесших генерализованные тонико-клонические припадки, несмотря на правильную фиксацию припадков, применение МРТ высокого разрешения, ночной ЭЭГ;
- современные ПЭП характеризуются широким спектром действия, а критерии выбора терапии по существующим доказательным данным выглядят неубедительно.

**Комментарий:** «Рекомендации ILAE предлагают выбор из нескольких ПЭП с одинаковым уровнем доказательности при одной и той же ситуации. И наоборот, один ПЭП позиционируется как эффективная терапия при разных типах припадков. Например, вальпроаты находятся в первой линии выбора при всех типах припадков. Но клинический опыт и реалии с этими рекомендациями не совсем сходны. На практике вальпроаты избегают назначать женщинам репродуктивного возраста из-за фетотоксичности и возможного снижения интеллекта будущего ребенка. Альтернативой для девочек и женщин фертильного возраста являются леветирацетам или ламотриджин, которые стали доступнее для наших пациентов благодаря отечественному производителю (препараты Левицитам и Ламотрин). Показание к назначению леветирацетама охватывают широкий спектр состояний, однако без четких указаний на конкретные синдромы. Комиссия ILAE относит леветирацетам к первой линии терапии парциальной эпилепсии с уровнем доказательности A, а также, вероятно, при генерализованных судорожных припадках у взрослых с уровнем доказательности D (T. Glauser et al., 2013). Очевидно, необходимы более дифференцированные критерии выбора из нескольких альтернативных препаратов, чем предлагаемые консенсусом ILAE. Еще сложнее определиться с дальнейшим выбором, если первый препарат не подошел. Мало изучена эффективность и безопасность комбинаций различных ПЭП. Возможным вариантом подбора ПЭП, который мы используем пока чисто эмпирически, является повторная оценка через 3-5 дней той части ночной ЭЭГ, на которой наблюдались патологические отклонения до начала приема препарата».

Продолжение на стр. 24.



ФАРМАСТАРТ

неврология • психиатрия

# ЛЕВИЦИТАМ

(ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ)



Доказанная эффективность при парциальных и генерализованных (в том числе миоклонических) типах припадков<sup>1,2</sup>

Достоверно уменьшает частоту припадков у взрослых и детей с рефрактерной эпилепсией<sup>3,4</sup>

Высокий профиль безопасности<sup>5</sup>

Самый доступный по цене леветирацетам в Украине<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Lyseng-Williamson KA. Drugs. 2011 Mar 5; 71(4):489-514

<sup>2</sup> Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan;4(1):47-62.

<sup>3</sup> French J, Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb;46(2):324-6.

<sup>4</sup> Tonekaboni SH, Ghazavi M, Karimzadeh P, et al. 2010 Aug; 90(3):273-7.

<sup>5</sup> French J, Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb; 46(2):324-6.

<sup>6</sup> Ежедневник «Аптека», № 19 (990), 18 мая 2015 г.

#### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата

**Состав.** Действующее вещество: леветирацетам; 1 таблетка содержит леветирацетама 250 мг или 500 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Противозепилептические средства. Леветирацетам. **Код АТС N03A X.** **Показания.** Эпилепсия: монотерапия (препарат первого выбора) у взрослых и детей старше 16 лет; в составе комплексной терапии у взрослых и детей старше 4 лет. **Побочные реакции.** К самым частым побочным реакциям относятся: нарушение общего характера: астения, утомляемость; со стороны центральной нервной системы: сонливость, головная боль, амнезия, атаксия, судороги, гиперкинезия, тремор, нарушение равновесия, спутанность сознания, ухудшение памяти, парестезия; со стороны психики: возбуждение, депрессия, эмоциональная нестабильность, изменения настроения, враждебность, агрессивность, бессонница, нервозность, раздражительность, галлюцинации, психотические расстройства, самоубийство, попытки самоубийства и мысли о суициде. **Фармакодинамика.** Леветирацетам – производный пирролидона (S-энантиомер альфа-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамиды), по химической структуре отличается от известных противозепилептических лекарственных средств. Механизм действия леветирацетама недостаточно изучен, но установлено, что он отличается от механизма действия от известных противозепилептических препаратов. **Категория отпуска.** По рецепту.

Информация для медицинских и фармацевтических специалистов. Перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией для медицинского применения. О нежелательном проявлении или жалобе на качество препарата вы можете обратиться в ООО «Фармастарт» по телефону (044) 281-23-33



Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО «Фарма Старт», Украина, 03124,  
г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8;  
Тел.: (+38-044) 281-23-33;  
www.phs.com.ua

# Актуальные и нерешенные вопросы эпилептологии

По материалам XIX конференции Украинской противоэпилептической лиги (17-19 сентября, г. Одесса)

Лечение парциальных эпилептических припадков: выбор монотерапии и рациональная политерапия

Продолжение. Начало на стр. 22.



Доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Одесского национального медицинского университета **Юрий Иванович Горанский** представил современные принципы выбора терапии парциальной эпилепсии и интересные данные, помогающие рационально сочетать препараты с разными механизмами действия.

В первую очередь лектор напомнил, что означает понятие «эффективная терапия» в эпилептологии и на какие критерии ремиссии следует ориентироваться:

- полное отсутствие пароксизмальных эпилептических расстройств в течение 2 и более лет;
- отсутствие перманентных психических расстройств, ассоциированных с эпилепсией (аффективных, мнестических, характерологических, интеллектуальных);
- устойчивость к различным влияниям, которые ранее провоцировали припадки (алкоголь, психоэмоциональные переживания, фотостимуляция, повышение температуры тела);
- отсутствие пароксизмальной активности на электроэнцефалограмме (однако следует помнить, что положительная динамика ЭЭГ обычно отстает от клинической ремиссии припадков и может наступать только через 2-3 года после их прекращения, поэтому остается актуальным постулат «лечить пациента, а не его ЭЭГ»!).

Медикаментозная терапия эпилепсии в XX веке эволюционировала от монотерапии барбитуратами (1912-1938) к политерапии, основанной на представлениях о суммации терапевтических эффектов разных ПЭП в небольших дозах (1938-1990). В настоящее время считается, что четко классифицировать ПЭП по механизмам действия невозможно, поскольку большинство молекул имеют сродство сразу к нескольким мишеням в механизмах эпилептогенеза. На практике доминирует концепция индивидуального подбора терапии, согласно которой лечение следует начинать преимущественно с монотерапии, а при ее неэффективности переходить либо к альтернативной монотерапии, либо к рациональной политерапии. Под рациональной политерапией подразумевается применение нескольких ПЭП (как правило, двух или трех, поскольку дальнейшее увеличение количества препаратов в комбинации не обеспечивает дополнительного терапевтического эффекта) с таким сочетанием механизмов действия, которое при хорошей переносимости и высокой безопасности обеспечивает устойчивый контроль эпилептических припадков. Вместе с тем около 35% пациентов получают назначение более одного ПЭП сразу после постановки диагноза (L.J. Stephen, M.J. Brodie, 2012).

Подбирая монотерапию, следует иметь в виду, что эффективность лечения снижается в зависимости от количества ранее использованных ПЭП. По данным M. Brodie (2012), на первой монотерапии свобода от припадков достигается у 48% пациентов, после смены первого ПЭП на второй эффективность снижается до 35%, а после двух-пяти смен терапии припадки контролировались только у 18% пациентов. После 6-7 неудачных попыток лечения разными препаратами шансы добиться контроля над припадками стремительно приближаются к нулю.

Принимая решение о замене неэффективного ПЭП, необходимо убедиться в том, что дозы и длительность терапии были адекватными. Большинство ПЭП не начинают действовать сразу. Для достижения терапевтического эффекта требуется от нескольких дней (фенитоин) до 7-8 недель (ламотриджин). В этом отношении безусловным преимуществом обладает леветирацетам, противоэпилептический эффект которого развивается в первые сутки.

Часто возникает вопрос: как лучше переходить с монотерапии на двойную терапию? Интересные данные опубликованы профессором M. Brodie по результатам исследования с участием 327 пациентов. Когда при недостаточной эффективности монотерапии назначался второй препарат, эффективность двойной терапии зависела от дозы первого ПЭП. Если дозу первого ПЭП в комбинации снижали до уровня <75% от начальной, вероятность достижения ремиссии, как ни странно, была достоверно выше, чем при сохранении исходной дозы.

Высокая эффективность вальпроевой кислоты и ее солей при всех типах припадков объясняет популярность этих препаратов в качестве первой монотерапии эпилепсии.

Как показал специальный метаанализ, в популяции 3 млн человек, принимавших вальпроаты, не выявлено случаев парадоксального утяжеления и учащения припадков. Универсальность вальпроатов позволяет назначать их, когда идентификация типа припадков затруднена, что, по оценкам британских экспертов, происходит в каждом третьем случае даже в практике опытных специалистов.

Эффективность некоторых ПЭП с комбинированными механизмами противоэпилептического действия в режиме монотерапии приближается к эффективности вальпроатов. К таковым можно отнести топирамат, леветирацетам и зонисамид, сочетающие ГАМК-эргические, антиглутаматергические и, возможно, другие, не до конца изученные эффекты.

Преобладание тех или иных механизмов действия, с одной стороны, обуславливает специфические побочные эффекты ПЭП, а с другой — объясняет дополнительные терапевтические свойства и сферы применения. ГАМК-эргический эффект обуславливает анксиолитическое и антиманерное действие, но ассоциируется с нежелательной седацией (барбитураты, бензодиазепины, вальпроаты, вигабатрин, тиагабин, габапентин). Антиглутаматергический эффект, блокирование натриевых каналов связаны с активирующим и антидепрессивным действием (фелбамат, ламотриджин). Например, топирамат благодаря комплексному механизму действия обладает достаточно высокой эффективностью в отношении эпилептических припадков разного типа, но может вызывать когнитивные нарушения, а также не всегда желаемый эффект снижения массы тела. Дополнительным показанием к применению является мигрень. Доказана высокая эффективность топирамата как средства для профилактического лечения мигрени при исчерпании возможностей купирования приступов.

Часто выбор ПЭП ограничен финансовыми возможностями пациента. Высокая стоимость препаратов новых поколений делает длительную (пожизненную) терапию недоступной для большинства наших соотечественников. Но в Украине хорошо зарекомендовал себя препарат отечественного производителя «Фарма-старт» Топиромакс, в котором сочетаются высокое качество и доступная цена.

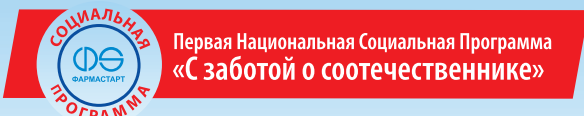
Другие ПЭП новой генерации — леветирацетам и лакосамид применяются в основном в качестве эффективной адьювантной терапии парциальной эпилепсии. При использовании леветирацетама у детей снижение частоты припадков на ≥50% достигалось в 44,6% случаев (T.A. Glauser et al., 2006). Есть данные о том, что леветирацетам обеспечивает высокую эффективность монотерапии парциальной эпилепсии у взрослых. Ретроспективный анализ результатов лечения 62 пациентов в возрасте от 19 до 94 лет в течение 12 мес показал, что леветирацетам оказался эффективным в 93% случаев, и только в 8% отменялся из-за побочных эффектов (A. Molins et al., 2007).

Исследование RELACOVA показало, что лакосамид сочетается со многими ПЭП, но оптимальной является комбинация с неблокаторами натриевых каналов (вальпроаты, леветирацетамом, топираматом), которая обеспечивала ≥50% редукцию припадков у 65% пациентов (V. Villanueva et al., 2012). А в исследовании VITOVA 67% пациентов достигли полной свободы от припадков, получая лакосамид в качестве первого дополнительного препарата после неудачной монотерапии.

Также профессор Ю.И. Горанский упомянул о возможностях дополнительной терапии эпилепсии препаратами, которые не являются противоэпилептическими, но благодаря нейрометаболическому действию способствуют повышению порога судорожной готовности. Например, гопантеновая кислота является естественным метаболитом ГАМК в нервной ткани, обладает противосудорожным действием, уменьшает моторную возбудимость, оказывает умеренное седативное действие, пролонгирует действие барбитуратов, предотвращает побочные эффекты фенобарбитала, карбамазепина, нейролептиков.

В заключение лектор напомнил о результатах исследований, которые показывают, что качество жизни пациентов с эпилепсией не коррелирует с частотой приступов, но очень зависит от побочных эффектов назначенных ПЭП. Поэтому главными требованиями к медикаментозному лечению эпилепсии остаются безопасность и хорошая переносимость.

Подготовили Людмила Онищук и Дмитрий Молчанов



Первая Национальная Социальная Программа «С заботой о соотечественнике»

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ

ЛАМОТРИН

ЛАМОТРИДЖИН



Р.с. №UA/2112/01/02, UA/2112/01/01, UA/2112/01/03

Препарат выбора для лечения всех форм эпилепсии (за исключением миоклонических припадков), особенно у женщин и девочек в возрасте старше 12 лет<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> NICE Guidelines, 2006.

<sup>2</sup> Morrell M.J., Montouris G.D. Cleveland clinic journal of medicine 2004; 71(Suppl. 2):19-24

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЛАМОТРИН 25, 50, 100 (LAMOTRINE 25, 50, 100)  
**Состав.** Действующее вещество: ламотриджин; 1 таблетка содержит ламотридина 25 мг, 50 мг или 100 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Противоэпилептическое средство. **Код АТС N03A X09.** **Показания:** эпилепсия; билатеральные нарушения у взрослых старше 18 лет. **Побочные реакции.** Со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь. Психические нарушения: часто — раздражительность. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, инстабильность, тремор, сонливость, бессонница. **Фармакодинамика.** Ламотриджин — производное фенитридина — противоэпилептическое средство, механизм действия которого связан с блокадой потенциалзависимых натриевых каналов пресинаптических мембран нейронов и угнетением окружающего высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров, прежде всего глутамата. **Категория отпуска.** По рецепту.

ВАЛЬПРОКОМ 300/500 хроно

ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА + ВАЛЬПРОАТ НАТРИЯ



Р.с. №UA/2169/01/02, UA/2169/01/01

- Доказанная эффективность при всех типах припадков<sup>1</sup>
- Единственный отечественный вальпроат
- Наиболее доступный по цене вальпроат в Украине<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Руководство ILAE, 2013

<sup>2</sup> Ежедневник «Аптека», № 19 (990), 18 мая 2015 г.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ВАЛЬПРОКОМ 300, 500 ХРОНО (VALPROCOM 300, 500 CHRONO)  
**Состав.** Действующее вещество: вальпроат натрия/вальпроевоая кислота; 1 таблетка Вальпрокома 300 хроно содержит вальпроата натрия 200 мг и вальпроевоую кислоты 87 мг (что соответствует 300 мг вальпроата натрия на 1 таблетку); 1 таблетка Вальпрокома 500 хроно содержит вальпроата натрия 333 мг и вальпроевоую кислоты 145 мг (что соответствует 500 мг вальпроата натрия на 1 таблетку). **Фармакотерапевтическая группа.** Противоэпилептическое средство. Производные жирных кислот. **Код АТС N03A G01.** **Показания.** Для лечения эпилепсии у взрослых и детей: как монотерапия или в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами. Лечение маниакального синдрома при билатеральных нарушениях. **Побочные реакции.** Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея и другие диспептические нарушения. Со стороны ЦНС: затуманенность сознания; летаргия, изолированные ступорозные состояния; обратимая деменция, изолированный обратимый паркинсонизм, тремор, сонливость, головная боль, атаксия, снижение слуха, потеря слуха как обратимая, так и необратимая. **Фармакодинамика.** Противосудорожный препарат пролонгированного действия. Ингибирует ГАМК-трансферазу, тормозит биотрансформацию ГАМК (инактивацию), стабилизирует и повышает ее содержание в ЦНС. Стимулирует центральные ГАМК-эргические процессы (в т.ч. тормозные стресс-лимитирующие), уменьшает возбудимость и судорожную готовность моторных зон головного мозга. **Категория отпуска.** По рецепту.

Информация для медицинских и фармацевтических специалистов. Перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией для медицинского применения. О немедленном появлении или жалобе на качество препарата вы можете обратиться в ООО «Фармастарт» по телефону (044) 281-23-33



НЕВРОЛОГИЯ • ПСИХИАТРИЯ



Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО «Фарма Старт», Украина, 03124, г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8  
 Тел.: (+38 044) 281-23-33  
 www.phs.ua