

XIV Міжнародна конференція Української противоепілептичної ліги

13-15 мая санаторий «Березовские минеральные воды» (г. Харьков) принимал делегатов XIV Международной конференции Украинской противоэпилептической лиги (УПЭЛ). Этот ежегодный научно-практический форум проводится с целью обмена опытом между эпилептологами стран СНГ и повышения уровня знаний врачей в вопросах диагностики и лечения эпилепсии. Нынешняя конференция была посвящена 75-летию со дня рождения выдающегося ученого, основателя и первого президента УПЭЛ, заслуженного врача Украины Людмилы Эдуардовны Музычук (1935-2000). Благодаря ее усилиям отечественные неврологи, психиатры, психологи, нейрофизиологи, нейрохирурги и другие специалисты, причастные к оказанию помощи пациентам с эпилепсией, объединились в мощную организацию, которая в течение 15 лет занимается решением актуальных клинических и медико-социальных проблем, связанных с данной патологией, последипломным образованием врачей, достойно представляет украинскую эпилептологию за рубежом, являясь структурной частью Международной противоэпилептической лиги (ILAE).

Высокий уровень мероприятия традиционно обеспечивается благодаря поддержке фармацевтических компаний, которые занимаются разработкой, производством и продвижением противоэпилептических препаратов. Предлагаем вниманию читателей изложение докладов ведущих российских и украинских эпилептологов, прозвучавших в рамках сателлитного симпозиума генерального спонсора конференции – компании «санофи-авентис».

Доктор медицинских наук, профессор Леонид Ростиславович Зенков (Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова) представил современные подходы к лечению фокальной эпилепсии.

– Фокальные эпилепсии в структуре заболевания составляют от 80% до 90% случаев. Также этот подтип наиболее часто резистентен к лечению. Общепринято начинать терапию с традиционных противоэпилептических препаратов (ПЭП), переходя к новым препаратам при недостаточной эффективности или плохой переносимости лечения. Вопреки распространенному мнению, что лечение генерализованных эпилепсий оптимально начинать с вальпроатов, а фокальных – с карбамазепина (К. Вольф, 1996; А.С. Петрухин, 2002; В. Ноговицын, 2005), доказательства эффективности карбамазепина получены только в купировании определенных типов припадков. Тем не менее карбамазепин остается самым назначаемым ПЭП в России (А.Б. Гехт и соавт., 2006).

Согласно рекомендациям одной из наиболее авторитетных международных групп экспертов карбамазепин эффективен в лечении фокальных симптоматических эпилепсий с простыми, комплексными и вторично-генерализованными тонико-клоническими припадками, однако карбамазепин может утяжелять течение эпилепсии с абсансами, миоклоническими, атоническими припадками, а также детской эпилепсии с центрально-темпоральными спайками (The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2008). Данный факт еще раз подтверждает правильность мнения о том, что выбор ПЭП должен осуществляться с учетом формы эпилепсии и электроэнцефалограммы (ЭЭГ), а не только типа припадков. Следует помнить, что карбамазепин и окскарбазепин противопоказаны при выявлении на ЭЭГ билатерально-синхронных разрядов, поскольку в подобных случаях лишь утяжеляют течение эпилепсии, что мы не раз наблюдали в своей практике.

Фокальный компонент часто присутствует при идиопатических генерализованных эпилепсиях, затрудняя диагностику. Описаны фокальные эпилептиформные разряды при юношеской миоклонической эпилепсии. Лечение большинства пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией как в России, так и в странах Западной Европы начинают с карбамазепина, что в 70% приводит к утяжелению состояния. Почти у 40% пациентов с впервые выявленной эпилепсией не удается определить тип припадков при первичном обследовании. На постановку точного

диагноза может уйти много лет. Все это время больной получает лечение, которое может оказаться не только неэффективным, но и опасным. Очевидно, что предпочтительным вариантом начальной терапии является назначение ПЭП широкого спектра действия.

По данным многоцентрового открытого рандомизированного контролируемого исследования SANAD сделан вывод: вальпроаты значительно лучше переносятся, чем топирамат, и более эффективны, чем ламотригин, при генерализованной и неклассифицированной эпилепсии, поэтому должны оставаться препаратами первого выбора.

Проанализировав литературу с 1998 по 2008 год на предмет способности разных ПЭП вызывать утяжеление (агравацию) припадков, мы практически не обнаружили таких данных по вальпроатам (табл.).

Таблица. Агравация эпилептических припадков под влиянием терапии АЭП

Препарат	Нежелательный эффект
Карбамазепин	Учащение абсансов и миоклоний, в отдельных случаях электрический эпилептический статус во сне
Фенитоин	Учащение абсансов и иногда других генерализованных припадков
Фенобарбитал	Учащение абсансов (высокие дозы), атонических припадков
Этосуксимид	Провокация генерализованных тонико-клонических припадков
Вигабатрин	Учащение миоклоний
Габапентин	Учащение абсансов и миоклоний
Ламотриджин	Учащение и утяжеление миоклоний

Метаанализ исследований, в которых лечение вальпроатами получали более 3 млн пациентов, не выявил случаев усугубления припадков, которые однозначно можно было бы связать с приемом вальпроата (E. Hirsch, M.F. Borodia, 2000).

По данным контролируемого исследования VІРe (Valproate In Partial epilepsies) с участием свыше 3500 больных, в котором изучались возможности начальной монотерапии фокальных эпилепсий, Депакин® хроно эффективно предотвращал припадки и вызывал ремиссию длительностью более 6 мес у 77% пациентов с криптогенной и у 72% больных с симптоматической эпилепсией (J. Jedrzejczak et al., 2008).

Вальпроевая кислота остается средством выбора при эпилептических энцефалопатиях. Как правило, это пациенты с выраженными психическими и поведенческими расстройствами, у которых актуальна проблема приверженности лечению.

В европейских стандартах лечения эпилепсии (NICE 2004) указано, что начинать терапию эпилепсии следует с традиционных ПЭП (вальпроаты, карбамазепин), а препараты новых генераций применять при наличии противопоказаний к традиционным или при их

неэффективности. На заседании экспертного совета российских эпилептологов, посвященного роли вальпроевой кислоты в лечении фокальных эпилепсий (ноябрь 2009), а также на основании заключения Консенсуса украинских специалистов-экспертов по определению стандартов диагностики и лечения эпилепсии (декабрь 2008), специалисты пришли к заключению, что вальпроат в форме Депакин® хроно является препаратом первого выбора при любых формах фокальной эпилепсии у детей и взрослых. Этот выбор определяется целым рядом факторов:

- доказанной высокой эффективностью вальпроатов при всех формах эпилепсии и всех типах припадков;
- высокой скоростью достижения эффекта, отсутствием необходимости длительной титрации;
- минимальным риском побочных эффектов и высокой приверженностью пациентов к терапии;
- благоприятным влиянием на когнитивные функции;
- отсутствием способности вызывать агрессию припадков.

Эффективное подавление эпилептиформной активности, отмеченное на ЭЭГ, делает вальпроевую кислоту предпочтительным средством для лечения эпилептических энцефалопатий, связанных с фокальными эпилепсиями.

Президент Украинской противоэпилептической лиги, директор лечебно-диагностического центра «Эпилепсия» (г. Киев), кандидат медицинских наук Сергей Михайлович Харчук затронул аспекты качества и безопасности противоэпилептических препаратов.

– Качество лекарственного средства (ЛС) – это совокупность свойств, кото-



рые придают ему способность удовлетворять потребности потребителей в соответствии со своим назначением и соответствуют требованиям, установленным законодательством (Закон Украины «О лекарственных средствах»). При этом категории качества, эффективности и безопасности являются «взаимопроникающими». От качества ЛС напрямую зависит качество и эффективность лечения, а следовательно, и качество жизни пациента. Соблюдение надлежащих практик обеспечения качества обязательно на всех этапах жизненного цикла ЛС: стадии разработки и проведения доклинических лабораторных исследований (GLP), клинических исследований (GCP), производства (GMP), хранения (GSP), оптовой (GDP) и розничной торговли (GPP).

Традиционно, когда речь идет о качестве препаратов, мы сравниваем качество оригинальных препаратов и генериков.

Оригинальный препарат – это впервые синтезированное и прошедшее полный цикл доклинических и клинических исследований ЛС, защищенное патентом, которое выходит на рынок под собственным зарегистрированным названием. Например, оригинальный вальпроат препарат Депакин компании «Санofi Авентис». При этом именно оригинальный препарат является эталоном качества (Р. Михайлов, 2004). Генерические препараты часто называют копиями оригинальных, однако это далеко не всегда соответствует истине. В идеале генерический препарат должен соответствовать оригинальному по качеству и содержанию ингредиентов, что определяет биоэквивалентность бренда. Однако генерик никогда не является точной копией из-за различий в поставщиках сырья, его качестве, вспомогательных компонентах и производственных условиях. Официально допустимые различия фармакокинетических параметров (AUC, Cmax) генерика по сравнению с брендовым ЛС могут находиться в диапазоне 80%-125% (M. Feely, 2005; G. Borgherini, 2003). Какой вариант получит пациент, которому назначен тот или иной генерик, зачастую остается только догадываться. Терапевтическая эквивалентность изучается редко. Клинические исследования генерика до его выхода на рынок не всегда проводятся, и нередко торговая марка оригинального препарата и результаты его клинических исследований эксплуатируются для продвижения генерика (Ю. Белоусова, 2003).

В Украине по состоянию на 2007 г. было зарегистрировано 15591 ЛС, из них 55% – генерики. Ежегодно около 600 генерических препаратов требуют изучения биоэквивалентности. Таких исследований в Украине в 2006 г. проведено 11, а в 2007 г. – 2 (Ю.В. Подпрудников, 2008).

Особо остро вопрос выбора брендовых или генерических ЛС стоит в психиатрии и эпилептологии. Даже небольшие изменения концентрации действующего вещества ПЭП в плазме крови могут вызывать токсический эффект и разрушить достигнутые с большим трудом результаты лечения. Этому способствуют узкий терапевтический коридор и нелинейность фармакокинетики некоторых антиконвульсантов, значительные различия фенотипов и вариантов течения эпилепсии, а также сложность режимов терапии. Титрование дозы ПЭП часто проводится в течение нескольких недель, чтобы избежать развития побочных эффектов и обеспечить оптимальный контроль припадков. Следует учитывать и потенциальные лекарственные взаимодействия: изменения концентрации одного ПЭП может повлечь за собой изменения другого препарата.

Определенные проблемы создает разнообразие генериков на рынке. Названия всех генерических препаратов не просто запомнить даже врачу, не говоря уже о пациентах. Схожесть названий и внешнего вида лекарственных форм могут создавать путаницу, побочные эффекты часто развиваются при комбинировании разных генериков или генериков с оригинальными ЛС. В то же время вспомогательные вещества и красители, используемые в генериках, могут значительно отличаться от используемых в оригинальных препаратах и создавать дополнительные проблемы переносимости лечения.

Идеальным вариантом считается первичное назначение брендового ПЭП и его непрерывное использование в дальнейшем.

лиги: в русле мировых тенденций, в помощь практике

По данным опроса, оригинальные ПЭП назначают в среднем 60% врачей европейских стран, в том числе 80-90% врачей в Испании и Италии, 100% специалистов во Франции. В Нидерландах запрещено законом замещать пролонгированные формы ПЭП генериками.

Негативное отношение к переводу пациентов с оригинальных ПЭП на генерические неоднократно высказывали авторитетные экспертные организации: Американская академия неврологии (1990, 2007), Шведское ведомство по контролю за лекарственными средствами (2002), Национальный институт здоровья и клинического опыта Великобритании (2004), Польская ассоциация эпилептологов (2004), Нидерландское общество детских неврологов (2005), Немецкое, Итальянское и Французское отделения Международной противоэпилептической лиги (2005, 2006, 2007) и другие.

Наш опыт показывает, что лучше начинать и продолжать терапию только брэндовыми ПЭП, поскольку уверены в эффективности и безопасности.

Доцент кафедры психиатрии факультета последиplomного образования Днепропетровской государственной медицинской академии, кандидат медицинских наук Сергей Григорьевич Носов представил общую характеристику эпилептического процесса в аспекте взаимодействия его пароксизмальной и непароксизмальной составляющих, а также обосновал терапевтическую эффективность препарата вальпроевой кислоты Депакин® хроно при различных расстройствах в структуре эпилепсии.

– Перечень расстройств при эпилепсии, помимо эпилептических припадков (первичных или коморбидных), может включать ряд других патологических проявлений: психические расстройства не психотического уровня, специфические изменения личности, психозы, деменцию,



умственную отсталость. В существующих классификациях расстройств при эпилепсии учитываются основной психопатологический синдром, тип течения расстройства (транзиторный, приступообразный, хронический), для некоторых видов патологии – отношение расстройств к припадкам (преиктальные, постиктальные, интериктальные), их первичность или вторичность (коморбидность). Тем не менее интерпретация расстройств, выявленных у больных эпилепсией, часто представляет для клинициста трудную задачу. Не всегда на основе клинических проявлений можно на начальных этапах определить тип течения расстройства, что затрудняет подбор стартовой терапии и прогнозирование течения заболевания. Не всегда удается четко отличить первичное расстройство от вторичного (сопутствующего). Расстройства с одним типом течения, но с разным отношением к припадкам часто очень схожи по клинике, поэтому четкой системы их дифференциальной диагностики нет. Как правило, лечение назначается на основании ведущего психопатологического синдрома без учета патогенетических закономерностей развития и взаимодействия различных расстройств в структуре заболевания.

Патофизиологические и патоморфологические основы эпилептогенеза

можно разделить на пароксизмальные и непароксизмальные. Пароксизмальная составляющая эпилептогенеза включает:

- наследственную отягощенность в отношении эпилептических механизмов деятельности головного мозга (склонность к местной и дистантной синхронизации и гиперсинхронизации);

- первичные органические изменения (локальная, регионарная или тотальная дистрофия, атрофия, дисплазия, дисгенезия, агенезия структур головного мозга, мезиальный склероз гиппокампа, кисты, рубцы, расширение желудочков мозга, гидроцефалия, гемодинамические нарушения) вследствие черепно-мозговой травмы, нейроинфекций и других причин (Л.Р. Зенков, 2002);

- вторичные органические изменения локально-регионарного типа, которые возникают вследствие формирования вторичных или третичных эпилептических очагов при наследственной предрасположенности к эпилепсии (F. Morell, 1985; S. Khorshv et al., 2008; Г.Н. Крыжановский, 2009);
- повышение уровня антител к фосфолипидам, выраженное при высокой частоте припадков (М.И. Герасимова, О.А. Никитина, 2007).

Непароксизмальная составляющая предполагает наличие вторичных диффузных дистрофических и атрофических изменений в коре и подкорковых структурах с вовлечением мезокортикальных зон в сочетании с первичными мезолимбическими нарушениями (мезиальным склерозом гиппокампа), то есть наличие стойкой диффузной нарастающей эпилептической энцефалопатии (С.Г. Носов, 2004-2006) или вторичной энцефалопатии второго типа (В.А. Карлов, 2006; Г.Н. Крыжановский, 2009).

К клиническим проявлениям пароксизмальной составляющей относятся эпилептические припадки, транзиторные первичные не психотические расстройства додисфорического и дисфорического типов, а также транзиторные первичные психозы. Непароксизмальные клинические проявления включают затяжные и хронические не психотические продуктивные психические расстройства, приступообразные и хронические интериктальные эпилептические психозы, нарастающие когнитивные расстройства, специфические изменения личности, умственную отсталость (Б.А. Казаковцев, 1999; Л.Р. Зенков, 2007; О.З. Голубков, 2009; С.Г. Носов, 2008, 2009).

В зависимости от пароксизмальной и непароксизмальной составляющей эпилептогенеза классифицируются и электроэнцефалографические феномены. К пароксизмальным относятся следующие явления:

- собственно эпилептическая активность очагового или безочагового типов в сочетании с условно-эпилептической активностью различной локализации (Л.Р. Зенков, 2002, 2007);

- увеличение количества очагов и их преимущественная левосторонняя латерализация во время последующего развития непароксизмальной составляющей эпилептогенеза.

Непароксизмальные ЭЭГ-феномены:

- диффузная (билатерально или локально-очагово несинхронная) разной амплитуды медленноволновая гипорепрессивная активность;
- десинхронная гипорепрессивная диффузная активность (характерная для

деменции) (В.А. Карлов, 2006; С.Г. Носов, 2008);

- десинхронная активность (наильственная нормализация ЭЭГ) (E.S. Krishnamoorthy, M.R. Trimble, 2002; T. Ohara et al., 2006; С.Г. Носов, 2009).

Для обеих составляющих эпилептогенеза характерно нарушение работы системы противоэпилептической защиты мозга в виде снижения правосторонней высокоамплитудной медленноволновой активности в лобных долях и увеличения амплитуды волн тета- и дельтадиапазона в левой лобной доле (Г.В. Селицкий и соавт., 1991; Л.Р. Зенков, 2007).

Суммируя знания о пароксизмальной и непароксизмальной составляющих эпилептогенеза, можно сделать некоторые выводы:

- диффузная энцефалопатия – эволюционно более молодое явление по сравнению с пароксизмальными компонентами эпилептогенеза, а симптоматика, связанная с ней, является эволюционно более молодой по отношению к эпилептическим припадкам и другим пароксизмальным проявлениям;

- по данным ЭЭГ развитие пароксизмальной составляющей эпилептогенеза основывается на патологии эволюционно самых древних, стволо-медиобазальных структур головного мозга, тогда как проявления непароксизмального эпилептогенеза формируются при преобладании патологии более молодых, медиобазально-мезокортикальных отделов;

- пароксизмальный эпилептогенез, который может быть представлен в любом из полушарий мозга, приводит к формированию непароксизмального компонента с патоморфологическим субстратом, более представленным в эволюционно молодом, доминантном левом полушарии.

Помимо рассмотренных выше характеристик, определить принадлежность выявленного расстройства к пароксизмальной или непароксизмальной составляющей эпилептогенеза помогает фармакологическая проба с диазепамом. Введение 2-4 мл диазепама внутривенно для дифференциальной диагностики типа расстройства при эпилепсии предложили J. French и N. Delanty (2009). При этом оценивается степень редукции симптоматики по нейропсихиатрической шкале (NPI). Как известно, диазепам влияет на пароксизмальные проявления. Редукция симптомов на 100-50% свидетельствует в пользу пароксизмальной принадлежности расстройства, от 20% до 0% – о преимущественно непароксизмальном происхождении симптомов, а результат 50-20% – о сравнимом вкладе обеих составляющих эпилептогенеза. Информативность теста – до 70%.

На основании вышеизложенного можно сформулировать основные принципы и цели лечения эпилепсии:

- лечение должно быть индивидуальным и динамичным в зависимости от вклада в развитие расстройства пароксизмальной и непароксизмальной составляющих эпилептогенеза, который определяется на основании клинических, нейрофизиологических, нейровизуализационных и фармакологических критериев диагностики;

- фармакотерапия должна быть с использованием препаратов, влияющих на обе составляющие эпилептогенеза;

- конечной и главной целью терапии является максимальная редукция клинических проявлений эпилепсии с уменьшением ЭЭГ-проявлений обеих составляющих эпилептогенеза.

Препарат вальпроевой кислоты Депакин® хроно воздействует на обе составляющие эпилептогенеза. В основе терапевтического действия лежит ГАМК-миметический эффект препарата. Показано, что Депакин® хроно оказывает влияние на пароксизмальные компоненты эпилептогенеза в дозе от 300 до 1500 мг/сут, на непароксизмальные – 1000-2000 мг/сут (В.А. Карлов, 2004; А.В. Ettinger, 2006; J. Majkowski et al., 2005; E. Perukka, 2005; J. French, N. Delanty, 2009; М.Я. Вайнруб, 2009).

Депакин® хроно эффективен в отношении любых проявлений двух составляющих эпилептогенеза. Он не только вызывает редукцию эпилептических припадков, но и обеспечивает профилактический эффект в отношении психопатологии эффект: предупреждает развитие постиктальных психозов, первичных не психотических продуктивных расстройств, а также транзиторных интериктальных психотических состояний в дозах 300-1500 мг/сут. Антипсихотический эффект при интериктальных психотических состояниях, а также транзиторных постиктальных психозах препарат демонстрирует в дозах 500-2000 мг/сут.

Кроме того, Депакин® хроно проявляет нейропротективный эффект, предупреждая или замедляя темпы развития стойкой диффузной эпилептической энцефалопатии, а также опосредованно повышая активность системы противоэпилептической защиты мозга (в диапазоне доз 1000-1500 мг/сут).

Коррекция эмоционально-поведенческих и когнитивных проявлений специфических изменений личности, деменции и умственной отсталости достигается в дозовом диапазоне 500-1500 мг/сут. При этом возможна комбинация препарата Депакин® хроно с транквилизаторами, нейролептиками и антидепрессантами в зависимости от клинического варианта личностных нарушений.

Доказано влияние препарата Депакин® хроно на аффективные расстройства не психотического и психотического уровней, в том числе тимоизолептический эффект у больных с биполярными расстройствами эпилептического происхождения в дозах 1000-1500 мг/сут (возможно сочетание с нейролептиками и антидепрессантами). Коррекция других проявлений не психотических нарушений при эпилепсии на додисфорическом (обсессивно-компульсивные расстройства, тики, расстройства поведения) и дисфорическом этапе (дисфорические реакции и дисфорический фон) достигается в диапазоне доз 500-1000 мг/сут.

Преимущества препарата Депакин® хроно перед другими ПЭП:

- не провоцирует эпилептические припадки;

- не вызывает альтернативных психозов и альтернативных первичных не психотических расстройств (является оптимальным ПЭП для использования в схемах коррекции этих расстройств);

- не вызывает обострения длительно текущих эпилептических психозов при воздействии на пароксизмальный эпилептогенез;

- может использоваться в комплексной терапии для купирования транзиторных психозов, возникающих на фоне длительно текущих психозов, или для купирования обострений длительно текущих психозов в комбинации с психотропными средствами.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

