

**Т.А. Литовченко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри невропатології і дитячої неврології  
Харьківської медичної академії післядипломної освіти**

## Некоторые дискуссионные вопросы лечения эпилепсии

**Согласно определению Международной противоэпилептической лиги (ILAE) и Международного бюро по изучению эпилепсии (IBE) 2005 г. «эпилепсия – это расстройство (заболевание) головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к развитию эпилептических припадков, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния». Центральной концепцией этого определения является наличие стойких изменений головного мозга, которые повышают вероятность развития эпилептических припадков.**

По различным данным, распространенность эпилепсии составляет 0,5-1,0% в популяции. Эпилептические припадки (не спровоцированные и спровоцированные) наблюдаются в общей популяции у 1-2% взрослых и у 6-7% детей в развитых странах и у 7-14% детей в развивающихся странах. Эпилепсия до сих пор играет значимую роль в структуре причин инвалидности и ассоциируется с высоким риском смерти.

Основным клиническим проявлением заболевания является эпилептический припадок. Эпилептический припадок – это внезапное появление одного или нескольких симптомов вследствие патологически чрезмерной или синхронной нейрональной активности головного мозга. Клинически проявляется транзиторными патологическими феноменами, которые возникают внезапно в результате дисфункции отдельного участка и/или всего головного мозга. Патологическая симптоматика может проявляться изменением сознания, моторными, сенсорными, вегетативными изменениями.

Цели лечения эпилепсии: избавление от припадков, сведение до минимума побочных действий лекарственных препаратов, восстановление социального функционирования пациента, предупреждение или устранение психических расстройств.

Взгляд на эпилепсию как на неизлечимое заболевание опровергнут современными эпидемиологическими исследованиями, которые свидетельствуют о том, что около 70% пациентов через 5 лет адекватного лечения освобождаются от эпилептических припадков, у 20% больных наступает длительная ремиссия (2-5 лет) и лишь 20-30% больных страдают эпилепсией всю жизнь.

Специфическое долгосрочное медикаментозное противоэпилептическое лечение начинают при уверенном диагнозе эпилепсии и убежденности в необходимости лечения данного больного.

Фармакологическое лечение эпилепсии с XIX века и до настоящего времени является основным и наиболее эффективным методом борьбы с этим недугом. История развития противоэпилептических препаратов (ПЭП) официально начинается с 11 мая 1857 г., когда Carles Locock в публикации в журнале Lancet описал применение бромида натрия для лечения «истерической эпилепсии» у 15 женщин. В 1868 г. Thomas Clouston представил отчет об исследовании дозозависимой токсичности препарата. В течение последующих 50 лет бромид натрия был практически единственным ПЭП, и только в 1912 г. Alfred Hautmann провел исследование антиконвульсивных свойств фенобарбитала. Более чем через 20 лет на экспериментальной модели были обоснованы противоэпилептические свойства фенитоина. В конце XX века в практику эпилептологов введены примидон, этосуксимид, карбамазепин, вальпроєвая кислота, бензодиазепины. Последние два десятилетия отличаются лавинообразным ростом разработок и внедрений новых ПЭП, количество которых в несколько раз превышает весь фармакологический арсенал за прошедшие два столетия.

В Украине допущены к использованию следующие ПЭП: фенобарбитал, дифенин, этосуксимид, карбамазепин, вальпроєвая

кислота, бензодиазепины, ламотриджин, габапентин, топирамат, прегабалин, леветирацетам, лакозамид и окскарбазепин.

Продолжается изучение патофизиологических механизмов эпилептогенеза. Однако, несмотря на значительные достижения современной эпилептологии, только у 2/3 больных эпилепсией медикаментозное лечение достаточно эффективно.

### До начала лечения

Любому лечению эпилепсии должно предшествовать достоверное установление диагноза «эпилепсия». По требованиям ILAE (2005 г.) этот диагноз требует наличия как минимум одного эпилептического припадков. В настоящее время не существует препаратов, предотвращающих развитие эпилептических припадков, поэтому превентивное, профилактическое лечение этого заболевания не только невозможно, но и недопустимо. Назначение противоэпилептических препаратов с целью профилактики не предотвращает возможного развития припадков, а нередко приводит к формированию вторичной медикаментозной резистентности, развитию нежелательных побочных действий в дальнейшем.

Учитывая тот факт, что основное проявление заболевания – эпилептические припадки – состояние пароксизмальное, диагностика эпилепсии и дифференциальная диагностика представляют значительные трудности даже для высококвалифицированных специалистов. К сожалению, нет таких клинических, инструментальных или лабораторных методов, которые в межприступный период могут с абсолютной достоверностью подтвердить или опровергнуть диагноз «эпилепсия».

Дифференциальная диагностика эпилепсии проводится с целым рядом пароксизмальных неврологических состояний и других заболеваний, таких как:

- панические атаки;
- истерические приступы;
- симптоматические эпилептические припадки при экстрацеребральных заболеваниях;
- мигрень;
- нейрогенные обмороки;
- кардиогенные обмороки;
- экстрапирамидные расстройства;
- пароксизмальные диссомнии (снохождения, ночные кошмары, нарколепсия и др.);
- гипертонические кризы;
- транзиторные ишемические атаки;
- пароксизмальные миоплегии;
- гипогликемические состояния и другие пароксизмальные метаболические нарушения;
- вестибулярные кризы;
- приступы пароксизмальной тахикардии;
- флуктуация сознания;
- аффективно-респираторные пароксизмы;
- транзиторная глобальная амнезия.

### Механизмы действия и возможности ПЭП

Существует две точки зрения на противоэпилептическую терапию.

Первая: лечение, подавляя эпилептическую активность нейронов, препятствует развитию эпилептического процесса и может вызвать его регресс.

Вторая: ПЭП, восстанавливая баланс тормозных и возбуждающих процессов в мозге, блокируют эпилептические гиперсинхронные разряды и в определенной степени нормализуют текущее состояние больного, не влияя на патогенетическую основу заболевания.

Вероятно, обе точки зрения верны. Первый механизм терапевтического воздействия ПЭП описан в основном при доброкачественных идиопатических эпилепсиях, когда противоэпилептическое лечение способствует восстановлению нормальной нейрональной активности. Второй механизм характерен для симптоматических эпилепсий, при которых невозможно полное восстановление структурных и функциональных нарушений, а противоэпилептическое лечение выполняет роль заместительной терапии.

На прогноз заболевания влияет большое количество факторов: форма эпилепсии, тип припадков, этиология заболевания, раннее начало лечения и др. Одним из прогностически значимых факторов является длительность заболевания и количество припадков до начала терапии. Раннее начало лечения и быстрое достижение медикаментозной ремиссии являются предикторами благоприятного прогноза течения заболевания. Начало лечения после первого припадков оправдано, так как риск его повторения составляет до 80% и наиболее высока вероятность развития второго припадков в первые 6 месяцев. Еще в прошлом столетии Gowers высказал постулат о том, что «...эффект судорог на нервные центры таков, что облегчает возникновение следующих (судорог), усиливая предрасположенность к возбуждению». Фундаментальные исследования эпилептологии подтвердили это положение. По мнению ряда исследователей, раннее начало противоэпилептического лечения снижает риск повторения припадков в 2,8 раза.

### Алгоритм подбора противоэпилептической терапии

Медикаментозное лечение назначается в соответствии с формой эпилепсии и типом эпилептических припадков. Учитывается пол больного, сопутствующие заболевания, возраст, социальные и экономические аспекты. Эффективность лечения эпилепсии напрямую зависит от правильной диагностики.

При установлении эпилептического характера припадков необходимо:

- установить причину припадков (этиологию заболевания);
- установить тип эпилептического припадков;
- определить форму эпилепсии;
- решить вопрос о необходимости лечения, в том числе назначения противоэпилептических препаратов;
- выбрать препарат в соответствии с типом припадков и формой эпилепсии.

Перед началом лечения необходимо по возможности определить причину



Т.А. Литовченко

заболевания и проводить симптоматическое лечение (опухоль, мальформация, интоксикации инфекции и др.). Наличие актуального (острого) церебрального заболевания, послужившего причиной развития эпилептического припадков, может позволить врачу не применять ПЭП, а направить усилия на купирование основного заболевания. Такие припадки оценивают как острые симптоматические, и они обычно не требуют длительного лечения ПЭП, за исключением некоторых эпилепсий со спровоцированными припадками (таких как ювенильная миоклоническая эпилепсия), которые требуют назначения ПЭП.

После проведения диагностики и дифференциальной диагностики необходимо определить тип эпилептического припадков и форму эпилепсии в соответствии с классификацией ILAE (1981, 1989 г.). Только после этого врач принимает решение о назначении лечения.

Существует ряд требований в начале лечения больных эпилепсией.

- Наличие одного и более непровоцированных эпилептических припадков требует назначения ПЭП.
- Известная этиология эпилепсии требует адекватного консервативного или оперативного лечения.

Поиск этиологии эпилепсии должен продолжаться и после начала лечения ПЭП.

- Лечение начинается с монотерапии адекватной терапевтической дозой ПЭП.
- Переход на двойную или тройную терапию ПЭП возможен после того, как исчерпаны все возможности монотерапии.

На решение вопроса о медикаментозном лечении и выборе ПЭП влияют объективные и субъективные факторы: психологические, биологические (возраст, масса тела, сопутствующие заболевания, характеристики ПЭП), социальные. Так, ряд объективных факторов, таких как возраст, наличие сопутствующих заболеваний, характеристики определенных препаратов, значительно усложняют подбор терапии. Лечение в детском возрасте требует учета повышенной эпилептогенности детского мозга, связанного с более быстрым метаболизмом, незрелостью ингибиторных систем. У детей дозировки ПЭП на 1 кг массы тела значительно выше, чем у взрослых. Неблагоприятные эффекты при приеме ПЭП у детей возникают значительно чаще, чем у взрослых. Гормональные, психические, физические изменения в организме в пубертатном периоде нередко приводят к снижению эффективности терапии и даже срыву медикаментозной ремиссии.

### Назначать ли ПЭП после первого припадков?

Обычно при возникновении у больного первого припадков, после проведения всех диагностических мероприятий и установления эпилептического характера припадков перед врачом стоят следующие вопросы:

- Каково прогностическое значение припадков?
- Насколько целесообразно назначение ПЭП после первого припадков?

Эпилептические приступы, по данным А.Т. McAfee (2007), наблюдаются в детской популяции с частотой 168 случаев на 100 тыс. детей, у взрослых молодого и среднего возраста — в 2 раза реже, у лиц старше 65 лет частота снова возрастает. Только четвертая часть приступов диагностируется вовремя. Риск повторения приступа, по данным различных исследований, колеблется от 16 до 85% (в среднем 35-40%). Наиболее высок риск повторения приступов у детей до 1 года и лиц старше 65 лет. Наличие эпилептиформных изменений в межприступный период на ЭЭГ увеличивает риск повторения приступа с 35 до 59%. Также негативным фактором, ухудшающим прогноз, является наличие структурных изменений ЦНС при проведении МРТ.

Риск повторения приступа тесно связан с временным фактором. Так, риск максимален в течение первых недель и составляет 9-10% в течение первого месяца и около 30% в течение полугодия после приступа. Таким образом, риск повторения эпилептического приступа в 8 раз выше в первые 6 месяцев.

О важности и неоднозначности вопроса о назначении ПЭП после первого неспровоцированного эпилептического приступа свидетельствует тот факт, что при ILAE создана специальная рабочая группа по изучению первого эпилептического приступа. По данным рабочей группы назначение противосудорожного лечения существенно уменьшает риск повторения приступов в дальнейшем. Однако решение о назначении лечения после первого приступа остается неоднозначным. Существует ряд ограничений назначения ПЭП после первого приступа (E. Reukka, 2008).

- Лечение может не предупредить развитие последующих приступов.
- Лечение увеличивает риск психологических, социальных и правовых последствий для пациента.
- Повышается риск развития побочных действий, в том числе не проявляющихся клинически (тератогенное воздействие, воздействие на костную ткань, межлекарственные взаимодействия ПЭП и др.).

Кроме того, любой адекватно назначенный ПЭП может оказать отрицательное действие на приступы: вызвать их учащение, переход синхронных приступов в асинхронные, утяжеление приступов, появление новых типов приступов.

В каких же случаях можно воздержаться от применения ПЭП после первого приступа?

Основные состояния, когда можно не назначать ПЭП:

- неуверенность в эпилептической природе приступов;
- простые фебрильные приступы;
- доброкачественные неонатальные судороги;
- приступы, индуцированные химическими веществами (лекарства, алкоголь и др.);
- очень редкие приступы (олигоэпилепсия).

Наличие неосложненной беременности при отсутствии изменений на ЭЭГ и МРТ также дает врачу право наблюдать пациентку без назначения ПЭП.

Более того, можно воздержаться от ПЭП при некоторых формах эпилепсии.

- Роландическая эпилепсия с редкими парциальными приступами сна: в этом случае ПЭП не улучшают прогноз, но высок риск побочных действий. Однако персистенция эпилептиформной активности при отсутствии лечения может привести к развитию нейропсихологических нарушений.
- Рефлекторные эпилепсии, если есть возможность исключить воздействие на больного провоцирующих факторов.

### ПЭП первой линии

Если решение о необходимости приема противосудорожных препаратов принято,

то лечение эпилепсии следует начинать с монотерапии препаратом первой линии. Политерапия (лечение несколькими ПЭП) назначается только в случае неэффективности монотерапии, но и она недостаточно эффективна у 30-50% пациентов.

Понятие «препараты первой линии», то есть препараты, удовлетворяющие требованиям улучшения здоровья у большинства больных конкретной популяции, несколько варьирует в различных странах. В зависимости от типа приступов препаратами первой линии являются:

- при парциальных приступах: топирамат, ламотриджин, карбамазепин, вальпроаты, левитирацетам;
- при генерализованных приступах: вальпроаты, топирамат (генерализованные тонико-клонические приступы), ламотриджин (генерализованные тонико-клонические приступы, синдром Леннокса-Гасто), карбамазепин (только генерализованные тонико-клонические приступы), этосуксимид (только абсансы).

Необходимо помнить, что очень часто нежелательные побочные явления (вплоть до угрожающих жизни больного) зависят от правильного назначения начальной дозы препарата и режима его титрации до получения терапевтического эффекта. В общих случаях лечение начинают с минимальной терапевтической дозы (или 2/3 от этой дозы) препарата первой линии, для некоторых ПЭП необходима более медленная титрация (в течение 6-8 недель). Доза препарата зависит от возраста, веса, формы эпилепсии, наличия сопутствующих заболеваний и ряда других факторов. Постепенно дозу ПЭП повышают до достижения клинического эффекта или появления значимых нежелательных побочных реакций.

Нередко врачи затрудняются в определении типа эпилептического приступа и формы эпилепсии или не имеют возможности по различным причинам уточнить диагноз. В таких случаях лечение начинают с препаратов широкого спектра действия. К ним относят препараты вальпроевой кислоты и топирамат. Топирамат воздействует на все известные механизмы эпилептогенеза и обладает минимальными межлекарственными взаимодействиями, что немаловажно при применении политерапии или другого сопутствующего лечения. Эффективность применения топирамата у пациентов с впервые выявленной эпилепсией составляет, по данным M.D. Privitera, M.J. Brodie et al. (2003), до 63% полного купирования приступов. Начав лечение пациента с препарата с максимально широким механизмом действия, можно с большей вероятностью и значительно быстрее достичь эффекта, тем самым улучшить прогноз течения заболевания и уменьшить риск инвалидизации пациента.

Если терапевтический эффект не достигнут при использовании максимальной дозы препарата для данного пациента, то осуществляют переход ко второму препарату первой линии в монотерапии (вторую монотерапию).

Переход на вторую монотерапию осуществляется:

- при неэффективности лечения первым ПЭП в максимально переносимой дозе в течение 3 (6) месяцев;
- при уверенности в диагнозе «эпилепсия»;
- при уточненной этиологии заболевания (по возможности).

При переходе на вторую монотерапию необходимо выполнить контроль ЭЭГ, клинических и биохимических показателей, а также концентрации в плазме крови первого (неэффективного) ПЭП.

Второй препарат по возможности должен отличаться механизмом действия или обладать максимально широким спектром действия. Изменение терапии желательно начинать в условиях стационара.

Переход осуществляется поэтапно: вначале по общим правилам назначается следующий препарат и только после достижения терапевтической дозировки постепенно осуществляется отмена первого (неэффективного) ПЭП. Эффективность лечения каждым препаратом оценивают на протяжении периода не менее 3 (6) месяцев после достижения терапевтической дозы препарата. Оценка в течение меньшего периода времени не позволяет определить эффективность ПЭП и приводит к частой их смене и развитию вторичной фармакорезистентности.

К преимуществам монотерапии относятся:

- удовлетворительный контроль приступов у большинства пациентов при меньшем риске неэффективности (при политерапии в результате лекарственного взаимодействия возможно снижение концентрации препарата, оказывающего максимальный эффект);
- лучшая по сравнению с политерапией переносимость;
- отсутствие межлекарственных взаимодействий;
- простой контроль эффективности терапии;
- лучшая приверженность пациентов к лечению;
- более низкая стоимость лечения.

### Политерапия эпилепсии

Начальная политерапия может быть целесообразной при заведомо фармакорезистентных, так называемых катастрофических эпилепсиях детства — синдроме Леннокса-Гасто и миоклонически-астатической эпилепсии.

В то же время при эпилептических энцефалопатиях II типа, когда у больных наблюдаются только речевые, когнитивные, поведенческие нарушения, эффективна монотерапия вальпроатами. При энцефалопатиях I типа с эпилептическими приступами вследствие туберозного склероза эффективен вигабатрин в режиме монотерапии.

Показанием для комбинации ПЭП является резистентность к монотерапии. В наиболее общем плане понятие «резистентность» следует относить к конкретному препарату или конкретной стратегии лечения. В этом аспекте понятие истинной (абсолютной) резистентности зачастую уравнивается с понятием неэффективности лечения или относительной резистентности, обусловленной рядом причин субэффективного характера.

Политерапия показана после неэффективного лечения 2-3 препаратами первой линии в максимально переносимых дозах. Теоретически преимуществами обладают комбинации ПЭП с различными механизмами действия. Доза первого из назначенных препаратов должна быть адаптирована с учетом возможных лекарственных взаимодействий со вторым. Следует помнить о том, что взаимодействия ферментиндуцирующих препаратов (карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала) в значительной мере непредсказуемы. В схемах политерапии не следует применять более трех препаратов. Использование фиксированных комбинаций препаратов считается устаревшим. В большинстве случаев политерапии необходим мониторинг плазмоконтентации всех назначенных ПЭП.

Лечение эпилепсии должно быть продолжительным (не менее 3-5 лет) и интенсивным. Положительный результат лечения может быть достигнут у половины больных эпилепсией. В 20-30% случаев прекращение приступов достигается при использовании доз препаратов, вызывающих существенные побочные эффекты; в 20-25% случаев медикаментозное лечение неэффективно. При неэффективности лечения перед врачом возникает следующий вопрос.

### Резистентность или неэффективность лечения?

По причинам возникновения неудачи лечения эпилепсии можно разделить на две группы: субъективные и объективные (фармакорезистентность).

При правильном подходе к лечению эпилепсии можно избежать ряда терапевтических ошибок (субъективных), таких как:

- неправильная оценка типа приступов;
- наличие у больного неэпилептических приступов и/или их сочетание с эпилептическими;
- политерапия до проведения оптимально дозированной монотерапии;
- начало лечения с препаратов второй линии;
- переоценка данных инструментальных методов исследования без учета клинических результатов;
- сохранение высокой суточной дозы ПЭП при отсутствии клинического эффекта;
- лечение низкими дозами ПЭП;
- назначение ПЭП в целях профилактики эпилепсии при отсутствии эпилептических приступов;
- применение препаратов, активирующих эпилептогенез;
- неоправданно быстрая отмена ПЭП после достижения ремиссии;
- недостаточно изученная этиология эпилепсии.

По определению Международной противосудорожной лиги (ILAE Task Force, 2009), медикаментозно резистентная эпилепсия определяется как персистирование приступов, несмотря на лечение двумя адекватно подобранными и хорошо переносимыми ПЭП с различными механизмами действия, используемыми в монотерапии или в комбинации в максимально переносимых дозировках. С этой позиции можно выделить следующие виды медикаментозной резистентности (E. Faught, 2007):

- относительную — связанную с неудачным подбором препарата, нарушением режима лечения, воздействием неблагоприятных факторов (то есть субъективных причин);
- условную — применение двух основных препаратов первой линии для данной формы эпилепсии в моно- или дуотерапии неэффективно;
- абсолютную — любые комбинации препаратов, включая новые, в максимальных дозировках (подтвержденных определением плазмоконтентации) неэффективны.

На современном этапе определен ряд возможных механизмов медикаментозной резистентности.

- Связанные с заболеванием (эпилепсией):
  - этиология заболевания, эпилептические синдромы;
  - течение (прогрессирование) заболевания;
  - структурные повреждения головного мозга и микроструктурные изменения нейрональных сетей;
  - повреждение медикаментозных «мишеней»;
  - изменение медикаментозной реактивности головного мозга.
- Связанные с ПЭП:
  - неэффективный механизм действия препаратов;
  - низкий уровень безопасности ПЭП, мешающий достижению достаточной концентрации препарата в головном мозге;
  - потеря эффективности (толерантность) вследствие длительного (хронического) лечения.
- Фармакогенетические механизмы:
  - генный полиморфизм, влияющий на фармакогенетику и фармакодинамику ПЭП.

Около 30% не поддающихся лечению эпилепсий резистентны к любым медикаментам. В этих случаях ставится вопрос о нейрохирургическом лечении эпилепсии.