Стратегия и тактика лечения эпилепсии менялась на протяжении XX века. Предпринятый ранее намианализ (В.А. Карлов, 1977-1999) динамики лечения показал, что изменения в стратегии касались прежде всего приоритета цели.
В первые три-четыре десятилетия приоритетом воздействия терапевтической стратегии эпилепсии был припадок, который и являлся цельюлечения.
В 50-60-е годы с появлением большого арсенала психотропных препаратов появилась возможность влияния и на психические изменения, и, такимобразом, приоритетом стало воздействие на обе основные составляющие заболевания - припадки и психику. Приоритетом и целью лечения стала болезнь.
В последние десятилетия положение изменилось коренным образом: приоритетом становится сам больной, а целью лечения - качество егожизни.
Такой динамике соответствует и историческая трансформация тактики лечения. В 20-30-е годы в распоряжении практикующего врача фактическибыл лишь один фенобарбитал, в соответствии с чем использовалась монотерапевтическая тактика. Однако уже к концу этого периода и в особенности в40-50-е годы арсенал антиэпилептических препаратов (АЭП) обогатился рядом новых средств: сукцинимид (суксилеп), майсолин (гексамидин), в России - бензонал. Иэто коренным образом изменило тактику лечения: предпочтение стали отдавать политерапии (полипрагмазии), т.е. сочетанию нескольких препаратов. В частности,в нашей стране вошли в повсеместную практику комбинации разных АЭП. Достаточно вспомнить таблетки Кармановой, пилюли Андреева, смесь Серейского и др.
На чем основывалась подобная тактика? Конечно же, на представлении об аддитивности терапевтического действия разных АЭП и возможностивследствие этого снижения доз каждого из них. Шло время, появились новые АЭП, главные из которых - карбамазепин, вальпроаты, ламотриджин, и стало ясно, чтотактика полипрагмазии себя оправдывает лишь в единичных случаях и то, как правило, при сочетании двух препаратов. Это связано с тем, что, во-первых,суммируются, главным образом, токсические, а не терапевтические эффекты и, во-вторых, все классические АЭП, кроме вальпроатов, обладают энзиминдуцирующимисвойствами в отношении микросомальных ферментов печени (главным образом, цитохрома 450). Вследствие этого происходит взаимная индукция метаболизмапрепаратов, их терапевтические концентрации в сыворотке крови снижаются и при этом весьма значительно.
При обследовании 50 больных, направленных к нам по поводу некурабельности и находившихся на политерапии 3 препаратами и более, установленогромный разброс их концентраций в крови. При этом ни в одном случае ни один препарат не достигал терапевтического уровня!
В настоящее время количество новых АЭП растет лавинообразно, а тактика изменилась радикально, она сформулирована нами как “монотерапия -разумная политерапия”. Очень важно, что при выборе лекарственного средства надо учитывать не только тип припадка и форму эпилепсии, но и спектр возможных негативныхвлияний препарата на больного, причем не только токсических и аллергических, но и потенциальную способность провоцировать припадки другого вида.
**Практически все классические АЭП при воздействии на припадки одного типа могут вызывать приступы другого типа: сукцинимидысудорожные, фенитоин (дифенин) и карбамазепин - абсансы и миоклонии, ламотриджин - миоклонии.**
Мы сформулировали следующее требование к АЭП: широта действия - мишень. Это значит, что препарат должен быть потенциально эффективен при любыхтипах эпилептических припадков и формах эпилепсии, т.е. по типу припадков и форме эпилепсии он не должен иметь противопоказаний и в то же время должениметь свою мишень, т.е. тип припадка и форму эпилепсии, при которых его эффективность чрезвычайно важна. **Такими препаратами на сегодняшний деньявляются только вальпроаты, наилучшим из которых считается депакин, имеющий дюрантную форму (депакин-хроно).
По нашим данным, действенность депакина-хроно при генерализованных судорожных припадках и абсансах превышает 90%, а при сложныхпарциальных припадках (симптоматическая и криптогенная эпилепсия) достигает 75%.**
С 1986 г. мы изучаем эпилепсию с коррелятами абсансов в ЭЭГ(больные с абсансными формами заболевания, либо с генерализованными судорожными приступами). Однако в ходе исследований были обнаружены корреляты абсансов вЭЭГ и при парциальной эпилепсии. На первом этапе помимо обычных клинико-ЭЭГ сопоставлений был применен метод зрительных вызванных потенциалов. Он позволилвыявить в 12% случаев асимметрию и асинхронность компонентов ЗВП у больных с идиопатической эпилепсией при наличии в ЭЭГ типичной абсансной активности.Корреляты абсансов зарегистрированы также у 5% больных с височной эпилепсией. Это обосновало предположение о возможности происхождения абсансов измедиобазальных височно-лобных очагов с моментальной генерализацией эпилептической активности.
На втором этапе, в частности, были изучены 40 больных с коррелятами абсансов в ЭЭГ, в том числе 11 с парциальной эпилепсией. Применены:спектральный анализ ЭЭГ, амплитудное картирование, метод дипольной локализации источника эпилептической активности, метод электромагнитной томографии низкогоразрешения. При этом удалось подтвердить локализацию эпилептического фокуса в медиальных отделах лобных долей.
Накопленный нами 15-летний опыт лечения больных с парциальной эпилепсией и коррелятами абсансов в ЭЭГ показал, что основополагающим фактором,определяющим выбор АЭП у таких больных, является абсансная активность, на что мы указывали еще в 1990 г. **Практически во всех подобных случаях карбамазепиноказался неэффективен, а успех достигался применением депакина и лишь в единичных случаях - комбинацией обоих препаратов.
Следующий аспект применения депакина - катамениальная эпилепсия.**
Изучено 49 больных. Проведены мониторинг уровня половыхгормонов и их рилизинг-факторов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон, ЛГ, ФСГ), а также АЭП (карбамазепин, вальпроат) в середине фолликулярной, лютеиновой фазменструального цикла (МЦ). Исследования проводили по принципу “случай-контроль”. При приеме как карбамазепина, так и вальпроата выявленыоднонаправленные изменения гормонального профиля: достоверное снижение эстрадиола в фолликулярную фазу МЦ по сравнению с контролем. Однако болеевыраженные отклонения были у больных, получавших карбамазепин.
Что касается АЭП, то среднетерапевтические концентрации всыворотке крови достигали у карбамазепина при дозах около 10 мг/кг/сут, а у депакина при дозах около 15 мг/кг/сут. **При этом у карбамазепина в лютеиновуюфазу концентрация достоверно снижалась по сравнению с фолликулярной, в то время как концентрация депакина не зависела от фаз МЦ, что является преимуществомпрепарата.**
Еще один из аспектов изучения эффективности депакина - беременность.
Прежде всего следует отметить, что депакин является единственным из используемых в России АЭП, не обладающим ферментиндуцирующимисвойствами и, таким образом, не влияющим на метаболизм оральных контрацептивов (ОК). Следовательно, он не повышает риск беременности у лиц, использующих ОК.
Нами установлено, что беременность не сопровождается падением концентрации депакина в сыворотке крови, более того, концентрация может дажеповышаться на 25%. Поэтому у беременных можно снижать (конечно, под контролем мониторирования концентраций в сыворотке крови). При этом, как известно,депакин в отличие от других АЭП почти не содержится в материнском молоке и не снижает содержания витамина К.
Все АЭП обладают определенным риском развития у плода мальформаций, у депакина, в частности, высок риск нарушения закрытиякаудального отдела нервной трубки. По данным литературы, риск наиболее высок (до 2%) при значительных дозах препарата полипрагмазии, в особенности приналичии подобной патологии у родителей.
Мы наблюдали 14 беременных, получавших депакин в видемонотерапии в суточной дозе 1000 мг, либо в комбинации с карбамазепином в дозах соответственно 900-1500 мг/сут и 600-800 мг/сут. Во всех случаях до (припланировании беременности) или в ее дебюте родителям будущей матери была назначена рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника, и spinabifida была исключена.
Проводили мониторинг уровня АЭП и показателей фетоплацентарного комплекса (эстриол, a-фетопротеин).
Выявлена тенденция к повышению уровня a-фетопротеина в крови, тем не менее ни в одном случае не было отмечено патологии беременности илиродов, так же как и мальформаций у плода.
Полученные нами данные обосновывают расширение спектраприменения депакина при эпилепсии.