

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

Эволюция противозепилептической терапии

Краткий исторический очерк

Продолжение. Начало в № 1/2015.

В поисках оптимального сочетания эффективности и безопасности

С 1974 г. Национальный институт неврологических заболеваний и инсульта США (National Institutes of Neurological Disorders and Stroke – NINDS) стал играть ведущую роль в стимуляции исследований новых препаратов для лечения эпилепсии. Был основан Скрининговый проект по изучению антиконвульсантов (Anticonvulsant Screening Project), в котором было исследовано более 30000 химических соединений с противозепилептическим действием. Исследования базируются на трех основных стратегиях: случайное открытие новых химических соединений с противозепилептическим действием, структурная модификация уже изученных эффективных противозепилептических препаратов (ПЭП) и синтез новых соединений, основанный на известных механизмах противозепилептического действия. В Университете Юты (США) работает программа по исследованию антиконвульсантов, базирующаяся на новейших теоретических и экспериментальных разработках.

После «талидомидового скандала» международными регуляторными органами (FDA – Food and Drug Administration в США и ЕМА – European Medicines Agency в Европейском Союзе) для регистрации новых препаратов был принят ряд обязательных требований: лекарственный мониторинг и фармакокинетические исследования, необходимость проведения двойных слепых рандомизированных клинических исследований, исследования в специальных популяциях больных (пациенты определенного пола, возраста, с определенной формой или типом заболевания и т.д.), классификация типа припадков, исследование лекарственных взаимодействий. Для ПЭП профиль безопасности должен быть индивидуально оптимизирован с учетом длительного приема.

В результате целенаправленных исследований Anticonvulsant Screening Project была открыта антиконвульсантная активность фелбамата, лакосамида и топирамата, подтвержден и исследован противозепилептический профиль большинства других «новых» ПЭП, включая габапентин, ламотриджин и леветирацетам. В настоящее время более 20 соединений с антиконвульсантными свойствами находятся на различных стадиях исследований. Каждое из этих соединений предназначено для определенной популяции пациентов, повышает эффективность контроля припадков, безопасность и переносимость, фармакокинетический профиль.

Фактически 80–90-е гг. прошлого века стали началом современного подхода к исследованию ПЭП с позиций доказательной медицины. В обязательную практику вошло проведение рандомизированных клинических

исследований с целью определения эффективности и безопасности ПЭП в определенных целевых популяциях пациентов. Подчеркивается, что эпилепсия является хроническим заболеванием, требующим длительного, а нередко и пожизненного лечения, поэтому профиль безопасности препаратов должен быть оптимизирован для длительного применения.

Десятки новых ПЭП были изучены и введены в практику в течение одного-двух десятилетий, однако это существенно не изменило соотношение больных с курабельной и медикаментозно-резистентной эпилепсией. Процент пациентов с резистентной эпилепсией не изменился с начала 1970-х годов до настоящего времени и составляет около 25–40%. По мнению D. Chadwick (1991), «новые» ПЭП не лучше «старых», за исключением одной особенности – лучшей толерантности, что создает дополнительные возможности в терапии эпилепсии, когда применение традиционных ПЭП невозможно из-за их непереносимости. Кроме того, большинство новых ПЭП обладают фармакокинетическим профилем, который исключает или минимизирует лекарственные взаимодействия как с другими ПЭП, так и с препаратами неэпилептического действия за счет отсутствия ферментиндуцирующего влияния. Немаловажным является аспект позитивного воздействия на когнитивные функции и психические нарушения, который присущ ряду новых препаратов.

Первым представителем нового класса ПЭП, которые селективно ингибируют ГАМК-трансаминазу, является **вигабатрин**. Клиническое изучение вигабатрина начиналось еще в 1979 г., препарат был протестирован в США в 1983 г. на животных моделях. Широкомасштабное исследование проводилось в основном в 90-х годах XX века. Был сделан вывод об отсутствии значимой неврологической и нейрорепсихологической токсичности у людей. Первые работы опубликованы J.P. Mumford и P.J. Lewis (1991). Препарат зарегистрирован в Англии в 1989 г., а затем в Европе. После нескольких лет активных продаж более чем у половины пациентов было обнаружено специфическое концентрическое сужение полей зрения (M. Vaulas, 2004), что в очередной раз показывает, что даже рандомизированные клинические исследования не могут в полной мере оценить «реальное» течение эпилепсии у «реального больного», и необходим длительный мониторинг безопасности препаратов даже после выхода их в торговую сеть.

Механизм действия вигабатрина связан с необратимой блокадой ГАМК-трансаминазы и, как следствие – повышением содержания ГАМК, причем этот феномен дозозависимый. Вигабатрин – первый ПЭП, который не метаболизируется в организме и выводится в неизменном виде, что обеспечивает отсутствие взаимодействия с другими ПЭП (при этом неясен механизм снижения фосфениитоина в крови при одновременном применении), отсутствие ферментиндуцирующего влияния,

возможность применения при нарушении функции печени. Нет различий в применении у детей и взрослых; препарат имеет линейную фармакокинетику и не требует мониторинга концентрации. В последние годы показано, что применение препарата может сочетаться с возрастзависимым интрамиелиновым отеком, что требует регулярного МРТ-контроля, особенно в раннем возрасте. Применение препарата нуждается в жестком контроле эффективности и побочных явлений.

В настоящее время, несмотря на высокую частоту развития зрительных нарушений, вигабатрин является препаратом выбора при эпилепсии у больных с возрастзависимым интрамиелиновым отеком, что требует регулярного МРТ-контроля, особенно в раннем возрасте. Применение препарата нуждается в жестком контроле эффективности и побочных явлений.

Кроме обычных побочных явлений (головокружение, головная боль, слабость и др.) достаточно часто прием вигабатрина может привести к развитию депрессии, иногда психозов, хотя есть сведения о позитивном влиянии препарата на когнитивные функции у детей.

В конце 1980-х годов в США был создан и введен в клиническую практику **габапентин**. В 1991 году D. Chadwick опубликовал результаты клинического применения препарата в Англии, и к концу 1990-х годов габапентин был широко апробирован в Европе. В настоящее время препарат широко применяется в качестве дополнительной (add-on) терапии (более 80 стран) и в качестве монотерапии. Габапентин – структурный аналог ГАМК, однако не доказано увеличение содержания ГАМК в головном мозге или влияния препарата на вольтажзависимые натриевые каналы, ГАМК-рецепторы, бензодиазепиновые, глутаматные и глициновые рецепторы. Установлено влияние габапентина на вольтажзависимые кальциевые каналы, непосредственно регулирующие высвобождение трансмисмиттеров. Препарат не индуцирует печеночные ферменты, не связывается с белками крови, обладает высоким профилем безопасности, имеет линейную фармакокинетику, не требует мониторинга концентрации в крови, характеризуется минимальными лекарственными взаимодействиями. Рекомендован в качестве монотерапии при парциальных припадках и как дополнительный препарат при лечении резистентных форм эпилепсии у взрослых и детей. Потенциально безопасно применение при беременности и лактации.

Зонисамид является сульфонамидным производным бензисоксазола, был синтезирован в Японии в начале 1990-х годов и в течение десятилетия интенсивно исследовался в Европе и США. Установлено, что противосудорожный эффект препарата обусловлен воздействием на вольтажзависимые натриевые каналы и кальциевые каналы Т-типа, повышением высвобождения ГАМК и подавлением эффектов



Т.А. Литовченко



Ю.И. Горанский

гулутамата. Кроме того, препарат подавляет образование свободных радикалов и перекисное окисление липидов.

Эффективен при медикаментозно-резистентной эпилепсии в качестве дополнительной терапии (эффективность достигает 40%). Также есть данные об эффективности препарата при генерализованных припадках у взрослых и детей (22–66%). Наиболее частыми побочными эффектами являются психические нарушения, а также сонливость, анорексия, атаксия, спутанность сознания, слабость, головокружение, лейкопения, повышение уровня печеночных ферментов, гипогидроз. Почти в 20% случаев побочные эффекты являются значимыми и требуют отмены препарата.

Первые исследования **ламотриджина** с участием здоровых добровольцев были опубликованы в 1991 г. Препарат ингибирует вольтажзависимые натриевые каналы, не влияя на нормальную возбудимость, модулирует кальциевые каналы, ингибируя высвобождение глутамата. Используется в монотерапии при впервые диагностированной эпилепсии и в качестве дополнительной терапии. Хорошо переносится, не имеет значимого седативного эффекта, обладает тимолептическим действием, не изменяет гормональный профиль, обладает минимальным тератогенным эффектом. Характеризуется линейной фармакокинетикой. Из значимых побочных действий можно отметить влияние на ЖКТ, нервную систему, а также кожные осложнения, иногда жизнеугрожающие. Клинически значимо синергическое взаимодействие с препаратами вальпроевой кислоты.

Одним из вариантов удачной модификации уже имеющихся ПЭП стал синтез **окскарбазепина** в конце 1980-х годов. Первые результаты клинического использования препарата были получены в Дании в 1990 г., и к началу XXI века окскарбазепин стал широко использоваться в Европе и США. Основные показания к использованию препарата такие же, как и у карбамазепина, при этом окскарбазепин имеет гораздо более широкий спектр механизмов противозепилептического действия, линейную фармакокинетику, гораздо лучший профиль безопасности, минимум лекарственных взаимодействий. Является эффективным препаратом для лечения парциальных эпилепсий (в том числе резистентных) как в монотерапии, так и в качестве дополнительного ПЭП.

Продолжение на стр. 20.

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

Эволюция противосудорожной терапии

Краткий исторический очерк

Продолжение. Начало на стр. 19.

Прегабалин — производное метил-гексановой кислоты, обладает противосудорожным, анальгетическим и анксиолитическим действием за счет редукции высвобождения глутамата, норадреналина и субстанции P. В конце прошлого века был внедрен в клиническую практику и к началу 2000-х гг. стал широко использоваться. Препарат быстро адсорбируется, не связывается с протеинами плазмы, выводится в неизменном виде, не взаимодействует с другими ПЭП. Рекомендован к применению в качестве дополнительной терапии при рефрактерной эпилепсии. Обладает анксиолитическим действием, имеются сведения о позитивном влиянии на поведенческие и когнитивные нарушения.

Новые ПЭП с другой структурой и механизмами действия

Фундаментальные исследования, направленные на поиск лечения медикаментозно-резистентной эпилепсии, заложили основу для создания ряда препаратов с принципиально отличной от традиционных ПЭП структурой.

В США в 1991 г. был синтезирован **ретигабин**. Этот этиловый эфир угольной кислоты имеет структуру, отличную от других ПЭП, и полифакторный механизм действия: повышение синтеза ГАМК, активация притока кальция, блокада вольтажзависимых натриевых каналов. Препарат блокирует разрядную активность в эксперименте, блокирует поздние разряды, связанные со снижением концентрации магния, реполяризует нейрональную мембрану. Ретигабин метаболизируется в печени, при этом не обладает ферментиндуцирующим действием, имеет линейную фармакокинетику, не вступает в значимые лекарственные взаимодействия, но требует медленной титрации дозы. Эффективен как дополнительный препарат у больных с парциальными припадками, предполагается его эффективность при эпилептическом статусе (V. Agmand et al., 2000).

Препаратом с принципиально иной структурой также является **руфинамид** — дериват триазола, механизм действия которого направлен на ограничение частоты натрийзависимых потенциалов. Имеет линейную фармакокинетику, в организме активно метаболизируется. В рандомизированных исследованиях показал хорошую эффективность при медикаментозно-резистентной парциальной эпилепсии, и особенно при синдроме Леннокса-Гасто. Это позволило FDA и EMA в 2007-2008 гг. присвоить препарату статус орфанного (препараты для лечения редких заболеваний).

С началом систематических и целенаправленных клинических исследований в начале 80-х годов прошлого века была признана необходимость специальной разработки и исследований препаратов для лечения редких

медицинских состояний — так называемых орфанных препаратов. В 1983 г. в США фармацевтическими компаниями был принят Orphan Drug Act — документ, регламентирующий фармацевтические исследования в этом направлении. Через несколько лет этот документ был легализован в Европе EMA, а общее соглашение FDA/EMA принято в 2007 г.

Еще в 80-х годах прошлого века были начаты клинические исследования **стирипентола** — деривата α-этиленового спирта. Первые публикации появились в 1991 г., а затем в 1997-2004 гг. в подробных обзорах опубликованы сведения о значимом ингибиторном влиянии препарата на цитохром P450. Механизм действия этого ПЭП включает в себя как ингибирование обратного захвата ГАМК и ГАМК-трансаминазы, так и необычный механизм влияния на ГАМК-рецепторы. Имеет нелинейную фармакокинетику и значимое влияние на ряд других ПЭП (повышение концентрации фенитоина, карбамазепина, вальпроатов, клоназепама более чем на 25-50%), что требует лекарственного мониторинга и коррекции дозировок. Основным показанием для применения препарата является рефрактерная абсансная эпилепсия (эффективен в 70%), тяжелая миоклоническая эпилепсия, сложные парциальные припадки.

Тиагабин является ингибитором нейронального и глиального обратного захвата ГАМК, то есть усиливает тормозные эффекты ГАМК. Был создан для лечения парциальной эпилепсии еще в начале 1990-х годов. Имеет хороший фармакокинетический и фармакодинамический профиль — не обладает ферментиндуцирующими свойствами, незначительно связывается с белками, практически не изменяет концентрацию других ПЭП в сыворотке крови. Возможно применение препарата как в виде монотерапии, так и дополнительно к другим ПЭП (addon), при этом он обладает выраженным противотревожным действием, но может привести к усилению депрессии.

Одним из наиболее эффективных и широко применяемых в Украине препаратов «нового поколения» можно считать **топирамат**. Этот препарат является d-энантиомером глюкозы, имеет несколько механизмов действия: блокада вольтажзависимых натриевых каналов, усиление ГАМК-трансмиссии, подавление каинатных и AMPA- глутаматных рецепторов, ингибирование карбоангидразы, влияние на кальциевые каналы. Такое количество механизмов и обеспечивает максимально широкий спектр эффективности препарата: эффективен при парциальных и генерализованных припадках, применяется при синдроме Леннокса-Гасто. Препарат требует медленной титрации дозировки, так как при быстром увеличении дозы нередко значимые осложнения со стороны ЦНС (атаксия, гиперкинезы, поведенческие нарушения, речевые расстройства и др.).

В экспериментальных исследованиях около 25 лет назад было обнаружено противосудорожное действие **лакосамида**. Препарат относится к классу функционализированных аминокислот и является дериватом N-ацетил-DL-аланин-N-бензиламида. Механизмы действия препарата еще до конца не изучены, однако установлено его влияние на натриевые каналы и NMDA-рецепторы, ингибирование протеина коллапсина. Препарат имеет хороший фармакокинетический профиль — быстрая абсорбция, 100% биодоступность, минимальное связывание с белками, линейная фармакокинетика, незначительные лекарственные взаимодействия. Препарат хорошо переносится и является одним из лучших ПЭП для дополнительной терапии у пациентов с парциальной эпилепсией; инъекционная форма эффективна в лечении эпилептического статуса.

Одним из последних препаратов, внедренных в клиническую практику, стал **леветирацетам**. Это один из немногих препаратов, имеющих отличный от традиционных механизм действия — связывается с протеином-транспортером SV2A, осуществляющим контроль экзоцитоза. Препарат был синтезирован в США и внедрен в клиническую практику в 1999 г., по своей химической структуре близок к пирацетаму и обладает рядом его свойств (улучшает внимание, память, не обладает седативным действием), при этом обладая широким спектром противосудорожной активности. Леветирацетам не метаболизируется в печени, не связывается с белками, не взаимодействует с другими ПЭП, практически не увеличивает риск тератогенности, вызывает минимум побочных действий. Показан при всех типах эпилептических припадков как в монотерапии, так и в качестве дополнительного препарата, имеет инъекционную форму для купирования эпилептического статуса. В настоящее время леветирацетам является одним из наиболее безопасных и эффективных современных ПЭП.

Внедрение новых ПЭП, обладающих широким спектром действия, имеющих значительно меньшие лекарственные взаимодействия, а также поиски новых путей преодоления медикаментозной резистентности в последние годы привело к внедрению в эпилептологию такого понятия, как «рациональная политерапия». По мнению ведущих эпилептологов, рациональная политерапия — «в идеале это такое фармакодинамическое взаимодействие двух ПЭП, при котором взаимно усиливается их противосудорожный эффект без какой-либо потенциации токсических эффектов» (S. Shogvon, E. Perucca, J. Engel, 2009).

Перспективные ПЭП

В последние годы международными регуляторными организациями — FDA и EMA — было одобрено несколько

новых ПЭП, на которые клиницисты возлагают большие надежды.

Перампанел — выпущенный в США новый селективный AMPA-антагонист — продемонстрировал широкий спектр действия посредством ограничения нейрональной гипервозбудимости и предупреждения нейронального повреждения. В отличие от действия ряда других ПЭП селективные антагонисты AMPA-рецепторов не блокируют возникновение длительной потенциации, то есть не воздействуют на функцию памяти. В июле 2012 г. перампанел был одобрен EMA, а в октябре 2012 г. — зарегистрирован FDA как препарат дополнительного лечения при парциальных судорогах с и без генерализации для лечения эпилепсии у взрослых и детей старше 12 лет.

В ноябре 2013 года FDA был зарегистрирован **эсликарбазепина ацетат**, являющийся третьей генерацией группы дибензазепинов (первая — карбамазепин, вторая — окскарбазепин), основным механизмом действия которых является блокада натриевых каналов. Особенностью нового ПЭП является минимизация влияния на нейроны с нормальной активностью и, соответственно, снижение неблагоприятного воздействия на когнитивные функции. У препарата отсутствует аутоиндукция, менее выражено влияние на концентрацию других ПЭП. Рекомендовано его применение в качестве дополнительной терапии у пациентов с парциальными припадками, продолжают исследования эффективности эсликарбазепина в монотерапии.

Бриварацетам (4-n-пропиловый аналог леветирацетама), как и его предшественник леветирацетам, обладает уникальным механизмом действия, оказывая влияние на систему лекарственных транспортеров — протеин SV2A, характеризуется в 10 раз более сильным аффинитетом. Полностью абсорбируется, минимально связывается с протеинами, имеет линейную фармакокинетику, выводится почками, практически не вступает в лекарственные взаимодействия. Эффективен при всех типах припадков, имеет хороший профиль безопасности. 22 января 2015 г. препарат был одобрен FDA и EMA для лечения парциальных эпилептических припадков, кроме того ему присвоен статус орфанного препарата для лечения симптоматического миоклонуса.

Заключение

Проблема разработки новых ПЭП и внедрения новых подходов к терапии эпилепсии будет оставаться актуальной до тех пор, пока остаются больные с медикаментозно-резистентными припадками. По-видимому, в основе реального будущего эпилептологии лежат развитие понимания патофизиологии эпилепсии на молекулярном уровне (и на основе этого — модификации течения заболевания), а также профиликтика развития приобретенной эпилепсии — то есть болезньюмодифицирующая терапия.

В 2005 г. рабочая группа ILAE приняла термин «разрешение эпилепсии», который свидетельствует о значительных успехах в лечении эпилепсии и подтверждает, что при определенных условиях возможно успешное лечение и снятие самого диагноза «эпилепсия».