

# Новые противоэпилептические препараты

П.Н. Власов, Г.И. Наумова, Г.Р. Дрожжина

Московский государственный медико-стоматологический университет,  
кафедра нервных болезней лечебного факультета

## Резюме

Обсуждаются принципы комплексного механизма действия новых противоэпилептических препаратов (ПЭП). Рассматриваются различные аспекты доклинических и клинических исследований, фармакокинетики новых ПЭП второго поколения и их применение при моно- и комбинированной терапии у детей и взрослых. Кратко суммируются фармакологические и клинические характеристики габапентина (ГБП), ламотриджина (ЛТД), леветирацетама (ЛТЦ), окскарбазепина (ОКС), прегабалина (ПГБ), тиагабина (ТГБ), топирамата (ТПМ) и зонисамида (ЗНС). Приводятся данные о механизмах действия, фармакокинетике, лекарственных взаимодействиях, показаниях к применению, дозировках и побочных эффектах. Данные об эффективности и переносимости ПЭП получены в контролируемых исследованиях. По сравнению с препаратами 1-го поколения (фенобарбитал (ФБ), примидон (ПМД), фенитоин (ФТ), карбамазепин (КБЗ) и вальпроевая кислота (ВК)), у большинства препаратов 2-го поколения снижена способность к лекарственным взаимодействиям и развитию побочных эффектов, связанных со стимуляцией или торможением активности ферментов печени. Новые ПЭП расширяют арсенал средств лечения и способствуют оптимизации индивидуальной терапии эпилепсии.

## Сокращения:

АГКК — активизируемый гиперполяризацией катионный канал; АМПК —  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота; Асп — аспартат; SV2A — белок синаптических везикул 2A; БНТ — быстрый натриевый ток; ВГБ — вигабатрин; ВК — вальпроевая кислота; ГАМК —  $\gamma$ -аминомасляная кислота; ГБП — габапентин; Гли — глицин; Глу — глутамат; ГТКП — генерализованные тонико-клонические припадки; ДМКК — метил-6,7-диметокси-4-этил- $\beta$ -карболин-3-карбоксилат; ЗНС — зонисамид. КБЗ — карбамазепин; КЛБ — клобазам; Кн — каинат; ЛТЦ — леветирацетам; ЛТД — ламотриджин;

МАО-В — моноаминоксидаза В; МГД — моногидроксидериват; НДК — N-дезметил-клобазам; НМДА — N-метил-D-аспартат; ОКС — окскарбазепин; ПГБ — прегабалин; ПЗКК — потенциал-зависимый кальциевый канал; ПЗНК — потенциал-зависимый натриевый канал; ПМД — примидон; ПЭП — противоэпилептический препарат; СГА — сукцинат-гемиальдегид; СНТ — стабильный натриевый ток; ТГБ — тиагабин; ТПМ — топирамат; ФБ — фенобарбитал; ФТ — фенитоин.

## Введение

В настоящее время все противоэпилептические препараты (ПЭП) подразделяются на «старые», «новые»=препараты второй генерации и ПЭП в стадии разработки. Последним была посвящена ежегодная регулярная конференция, которая проходила с 15 по 19 июня 2008 г. в Испании (г.Ситжес) «IX Эйлатская конференции по новым ПЭП». На конференции активно обсуждались: Бриварацетам, Карисбагат, ЦСЦ700-800, 2-деокси-глюкоза, Эсликарбазепина ацетат (БИА 2-093), Ганаксолон, Гиперзин, Лакосамид, Накс 5055, Пропилизопропил ацетамид, Ретигабин, Т2000, Тонаберсат, Валроцемид, JZR-4 и YKP 3089 (Abstracts, Sites). Экспериментальный и клинический материал по ПЭП в стадии разработки продолжает накапливаться. Данные по некоторым из них приведены в табл. 2. Так называемые «старые» ПЭП изучены достаточно хорошо, а в отношении ПЭП второй генерации сведения обновляются практически еженедельно, расширяются и уточняются показания к их использованию. В настоящем обзоре будут проанализированы последние данные по препаратам второй генерации, полученные главным образом в контролируемых исследованиях. Частично информация представлена в более ранних публикациях (Власов П.Н., 2002, 2004).

Противоэпилептические препараты действуют на разные молекулярные мишени, селективно изменяя возбудимость нейронов таким образом, что нейрональная активность, связанная с при-

падками, блокируется без нарушения нормальной активности, необходимой для передачи сигналов между нейронами. Постоянное перемещение ионов вызывает разность потенциалов на мембране, что, в свою очередь, формирует синаптические потенциалы и потенциалы действия. Мембранные потенциалы зависят от соотношения активности анионных и катионных каналов мембран, каждый из которых открывается в определенное время. Эти каналы могут быть высокоселективны для определенных ионов. На скорость функционирования (открытия и закрытия) каналов влияет связывание лигандов (нейротрансмиттеров) и изменение напряжения на мембране (*Biton et al., 1999*). Входящий и выходящий ток ионов зависит от проницаемости мембраны для тех или иных ионов и от активности соответствующих ионных каналов. Активность натриевых и кальциевых каналов опосредует возбуждение нейронов, а активность калиевых и хлорных каналов — наоборот, торможение. Неспецифические катионные каналы, в частности, активируемый гиперполяризацией катионный канал (АГКК), снижает чувствительность нейронов к возбуждающим стимулам (*Poolos et al., 2002*). В синаптической передаче сигналов участвуют как возбуждающие, так и тормозные нейромедиаторы. Основным тормозным нейромедиатором является  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), а возбуждающим — глутамат (Глу).

Препараты, обладающие противоэпилептическим действием, действуют на одну или несколько молекул-мишеней в мозге (табл. 1) (*Rutecki, 1995*). К ним относятся не только ионные каналы или нейромедиаторы, но и ферменты, метаболизирующие нейромедиаторы. Противоэпилептическая активность достигается путем изменения активности нейронов и нарушения синхронизации нейрональных цепей. Можно выделить несколько основных механизмов действия этих препаратов:

- 1) модуляция потенциал-зависимых ионных каналов;
- 2) усиление тормозной синаптической передачи;
- 3) торможение активирующей синаптической передачи (*Rogawski, 2002*).

*Потенциал-зависимые ионные каналы* являются молекулярными мишенями для целого ряда химически различных ПЭП. К ним относятся натриевые, кальциевые и калиевые каналы. ПЭП угнетают или усиливают ток ионов через канал, но точный механизм, по которому это препятствует развитию судорог, известен не для всех препаратов (*Ragstale & Acoli, 1998*). Активность натриевых каналов мозга регулируется фенитоином (ФТ), ламотриджином (ЛТД), карбамазепином (КБЗ), окскарбазепином (ОКС) и, в некоторой степени, зонисамидом (ЗНС)

в основном или частично за счет блокады высоко-частотной спайковой активности.

Таблица 1

**Основные мишени ПЭП**

Потенциал-зависимые ионные каналы (натриевые, кальциевые, калиевые)
Неспецифические катионные каналы, регулирующие свойства самих мембран
Лиганд-активируемые ионные каналы (в основном рецепторы ГАМК и Глу)
Переносчики нейромедиаторов
Нейромедиаторы (в основном ГАМК и Глу), их рецепторы и ферменты метаболизма

Скорость и степень блокады натриевых каналов ПЭП различается. Эксперименты на животных позволяют предположить, что нарушение функции кальциевых каналов вносит вклад в аномальную возбудимость пирамидных нейронов зоны СА3 гиппокампа и, как следствие, в развитие эпилепсии (*Kiura et al., 2003*). Кальциевые каналы делятся на активируемые высоким и низким напряжением; первый тип делится на подтипы L, N, P, Q и R. Они регулируют вход кальция в клетки, который вызывает выброс нейромедиаторов из пресинаптических терминалей и специфичную экспрессию генов постсинаптических нейронов, а также активацию кальций-зависимых ионных каналов с последующим изменением возбудимости клеток. Противоэпилептическое действие может быть обусловлено блокадой этих каналов и угнетением выброса возбуждающего нейромедиатора Глу (*Turner, 1998*). Стенки и датчик напряжения кальциевого канала, активируемого высоким напряжением, образуются  $\alpha 1$ -белком (*Hofmann et al., 1999*). С ним связаны  $\beta$ ,  $\alpha 2\delta$  и  $\gamma$  — субъединицы рецептора. Кальциевые каналы, активируемые низким напряжением (Т-тип), отвечают за регуляцию импульсации нейронов. В нейронах таламуса кальциевый ток через Т-каналы взаимодействует с быстрым натриевым током, в результате чего усиливается эффективность спайковой импульсации и сокращается время деполяризации и формирования спайка (*Parri & Crunelli, 1998*). Активность потенциал-зависимых натриевых, кальциевых и неспецифических катионных каналов может угнетаться при активации рецепторов Глу, которые, в свою очередь, могут оказывать как про-, так и противоэпилептическое действие.

*Синаптическая активность:*

а) Действие ПЭП, например, бензодиазепинов и барбитуратов, может опосредоваться через изменение секреции или связывания с рецептором основного тормозного нейромедиатора ГАМК. Через ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы частично действуют также фелбамат и топирамат (ТПМ) (*White et al.,*

2000). Возможными мишенями ПЭП, действующих по этому механизму, являются расположенные на ГАМК-ергических нейронах ионотропные рецепторы Глу, N-метил-D-аспартата (НМДА),  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты (АМПК) и каината (Кн). В некоторых типах синапсов эти рецепторы тоже опосредуют вызываемое Глу возбуждение нейронов. Выделяемый в синаптическую щель Глу также может активировать рецепторы Глу, связанные с G-белком, которые, в зависимости от их подтипа, могут активировать или тормозить активность нейронов.

б) Переносчики ГАМК, расположенные на пресинаптических нервных окончаниях и на глияльных клетках, (Masson et al., 1999), реализуют синаптическое действие ГАМК. Известны 4 таких транспортных протеина: GAT-1, GAT-2, GAT-3 и BGT-1. Для проявления их активности необходим трансмембранный градиент ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ .

в) Глутамат: натрий-зависимые потенциалы действия вызывают деполяризацию окончаний нейронов с последующей активацией кальциевых каналов, активируемых высоким напряжением (N-, P/Q-типа). Это приводит к экзоцитозу синаптических везикул, содержащих Глу и другие нейромедиаторы. На срезах синапсом мозга показано, что секреция Глу может подавляться путем блокады натриевых каналов (Lingamaneni & Hemmings, 1999).

#### Методы изучения механизмов действия

Для изучения механизмов действия ПЭП используют разные методы, в том числе метод фиксации фармакологически изолированного тока (через естественные или искусственно созданные в клетках каналы) и методы внутриклеточной и внеклеточной регистрации импульсной активности. Кроме того, механизмы действия некоторых препаратов изучались генетическими методами и путем сочетанного анализа экспрессии и мутации генов. Влияние ПЭП на ионную проводимость изучается в суспензионных культурах нейронов, а на свойства одиночных ионных каналов — методом фиксации тока. Препараты, действующие на ионные каналы преимущественно меняют возбудимость дендритов, а не тел нейронов. Регистрация импульсной активности дендритов и тел нейронов на срезах гиппокампа крыс показала, что ЛТД селективно подавляет формирование потенциалов действия, вызванное деполяризацией дендритов. Этот пространственно-специфичный и стимул-зависимый эффект обусловлен усилением активируемого гиперполяризацией катионного тока — потенциал-зависимого тока, характерно-

го для дендритов. Соответственно возбудимость нейронов может изменяться под влиянием препаратов, селективно действующих на дендриты, и позволяет предположить важную роль АГКК в контроле возбудимости дендритов и развитии эпилепсии (Poolos et al., 2002). Интересно, что габапентин (ГБП) тоже усиливает активируемый гиперполяризацией катионный ток в пирамидных нейронах крысы (Surges et al., 2003).

Механизмы синаптической передачи можно изучать на срезах тканей или органов с сохраненными межклеточными связями. На таких препаратах можно различить пре- и постсинаптические эффекты и проанализировать взаимодействие возбуждающих и тормозных механизмов. На срезах гиппокампа и неокортекса изучаются механизмы аномальной пароксизмальной активности, в том числе клеточные механизмы спайковой активности. Появление синхронизированной спайковой активности при спонтанном всплеске активности между эпилептическими припадками (интериктально) определяется как пароксизмальный сдвиг деполяризации (Matsumoto & Marsan, 1964). Последний является внутриклеточным коррелятом спонтанной межприступной спайковой активности, в которую вносят вклад несколько факторов: 1) собственные механизмы спайковой активности нейрона (Schwartzkroin & Prince, 1978);

Начальная серия натрий-зависимых потенциалов действия формируется на фоне кальций-зависимой деполяризации (Wong & Prince, 1979). Впоследствии, активация высокопороговых потенциал-зависимых кальциевых каналов приводит к формированию одного или нескольких кальций-зависимых потенциалов действия. Всплеск потенциалов действия сопровождается калий-зависимой реполяризацией (Schwartzkroin & Stafstrom, 1980).

2) Ослабление ГАМК-ергического торможения (Wong & Prince, 1979) и возбуждения нейронной сети (Miles & Wong, 1998): для модуляции этих типов возбуждения под влиянием ПЭП большое значение имеют несколько факторов (MacDonald & Meldrum, 1995; Rogawski, 2002).

Наличие множества указанных выше механизмов часто не позволяют предсказать клинический эффект того или иного препарата при разных типах приступов.

В настоящее время ведется активная работа над классификацией ПЭП на основании механизмов их действия, а для рационального индивидуального подбора моно- или комбинированной терапии полезно знание фундаментальных различий между препаратами.

Молекулярно-генетические исследования показали, что мутации генов могут сопровождаться изменением функций ионных каналов,

участвующих в развитии эпилепсии. Для поиска новых ПЭП необходимо провести дополнительные исследования в этом направлении, так как существующие препараты могут рассматриваться только как определенный этап на пути эффективной терапии эпилепсии (*Loscher & Schmidt, 2004*).

Некоторые ПЭП подавляют высокочастотные потенциалы действия, например, путем блокады потенциал-зависимых натриевых каналов (ПЗНК). Другие могут также специфично воздействовать на отдельные структуры каналов, например, ГБП и ПГБ связываются с  $\alpha 2\delta$ -субъединицей потенциал-зависимых кальциевых каналов (ПЗКК).

**Противоэпилептические препараты  
1 и 2-го поколения**

Первые ПЭП были обнаружены случайно. К ним относятся фенобарбитал (ФБ), фенитоин (ФТ), примидон (ПМД), бензодиазепины, этосуксимид, сультам и вальпроат; позже их назвали ПЭП 1-го поколения. С 1990 г. в клинику стали внедряться ПЭП 2-го поколения: фелбамат, вигабатрин (ВГБ), ЛТД, ГБП, ТПМ, тиагабин (ТГБ), ОКС, леветирацетам (ЛТЦ), ПГБ и ЗНС. В данном обзоре описываются наиболее важные ПЭП 2-го поколения.

Препараты ПЭП 2-го поколения улучшили лечение больных парциальной и генерализованной эпилепсией, однако они не обеспечивают полного контроля над припадками у значительного количества больных. Считается, что эти препараты более безопасны и лучше переносятся, большинство из них, тем не менее, вызывают неблагоприятные побочные эффекты и имеют ограни-

ченный спектр активности в отношении разных типов припадков. Обширные сведения по фармакокинетике и применении новых ПЭП для моно- и комбинированной терапии эпилепсии у детей, взрослых и пожилых больных, а также фармакоэкономические показатели обсуждаются в работе *Stefan, 1998*, а возможность их использования для оптимизации индивидуальной терапии — в работе *Steinhoff et al., 2003*. Дальнейшие разработки ПЭП основываются на результатах фундаментальных исследований. Некоторые свойства новых препаратов, проходящих в настоящее время II фазу клинических испытаний, суммированы в табл. 2. Приведены наиболее перспективные ПЭП.

1) Антиэпилепсирин, по механизму действия повышает внутриклеточную концентрацию серотонина у предрасположенных к эпилепсии крыс (*Yan et al., 1992*), что может быть связано с противоэпилептическими свойствами;

2) Ганаксолон — модулятор ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, который может быть эффективен при эпилепсии, связанной с менструальным циклом (*Reddy, 2004*);

3) VIA2-093 — активный блокатор ПЗНК, считается более эффективным и безопасным, чем структурно сходные с ним КБЗ и ОКС (*Benes et al., 1999; Cunha et al., 2002*);

4) фтор-фелбамат (*Mazarati et al., 2002*) — ослабляет активацию НМДА-рецепторов (*Hovinga, 2002*) и метаболизируется иначе, чем фелбамат, не образуя активных альдегидных метаболитов (*Parker et al., 2005*);

5) Харкосерид — блокатор нечувствительного к стрихнину участка связывания глицина на Гли/НДМА-рецепторном комплексе (*Hovinga, 2003*);

Таблица 2

**Некоторые новые ПЭП, проходящие II фазу клинических испытаний**

Вещество	Механизм действия	Другие характеристики
Ганаксолон	Модуляция ГАМК <sub>A</sub> -рецепторов	Некоторое структурное сходство с прогестероном, но без гормональной активности
VIA 2-093	Блокатор потенциал-зависимых натриевых каналов	Предполагается лучшая эффективность и безопасность, чем у структурно родственных КБЗ и ОКС
Бриварацетам	Взаимодействие с белком синаптических везикул 2A (SV2A)	Более высокая активность, чем у ЛТЦ
Фтор-фелбамат	Тормозит активацию НМДА-рецепторов; небольшое ослабление потенциал-зависимого натриевого тока	Метаболизируется иначе, чем фелбамат, не образуя активных альдегидных метаболитов
Харкосерид	Взаимодействие с нечувствительным к стрихнину участком связывания глицина на Гли/НДМА-рецепторном комплексе	Многофакторный механизм действия
Ремацемид	Неконкурентный антагонист НМДА-рецепторов	Блокатор быстрых натриевых каналов
Сафинамид	Блокатор быстрых натриевых каналов, ингибитор MAO-B, торможение секреции Глу	Блокатор кальциевых каналов, кандидат на роль нейротропектора
Стирипентол	Ингибитор захвата нейронами ГАМК и ингибитор ГАМК-трансаминазы	Лекарственное взаимодействие
Талампанел	Антагонист АМПК/Кн-рецепторов	Кандидат на роль нейротропектора

6) Ремацемид — блокатор каналов НМДА-рецептора и быстрых натриевых каналов (Malek et al., 2003);

7) Сафинамид — модулятор натриевых и кальциевых каналов, ингибитор MAO-B (Marzo et al., 2004; Errington et al., 2005);

8) SPD 421 — препарат-предшественник вальпроевой кислоты (ВК), которая химически связана с лецитином (Labiner, 2002; Loffe et al., 2002);

9) Стирипентол — ингибитор захвата ГАМК нейронами (Poisson et al., 1984) и ГАМК-трансаминазы (Wegmann et al., 1997; Trojnar et al., 2005);

10) Талампанел — антагонист АМПК/Кн-рецепторов (Borowicz et al., 2004);

11) Бриварацетам, взаимодействующий с новым участком связывания — белком синаптических везикул 2A (SV2A) (Klitgaard, 2005; Malawska and Kulig, 2005);

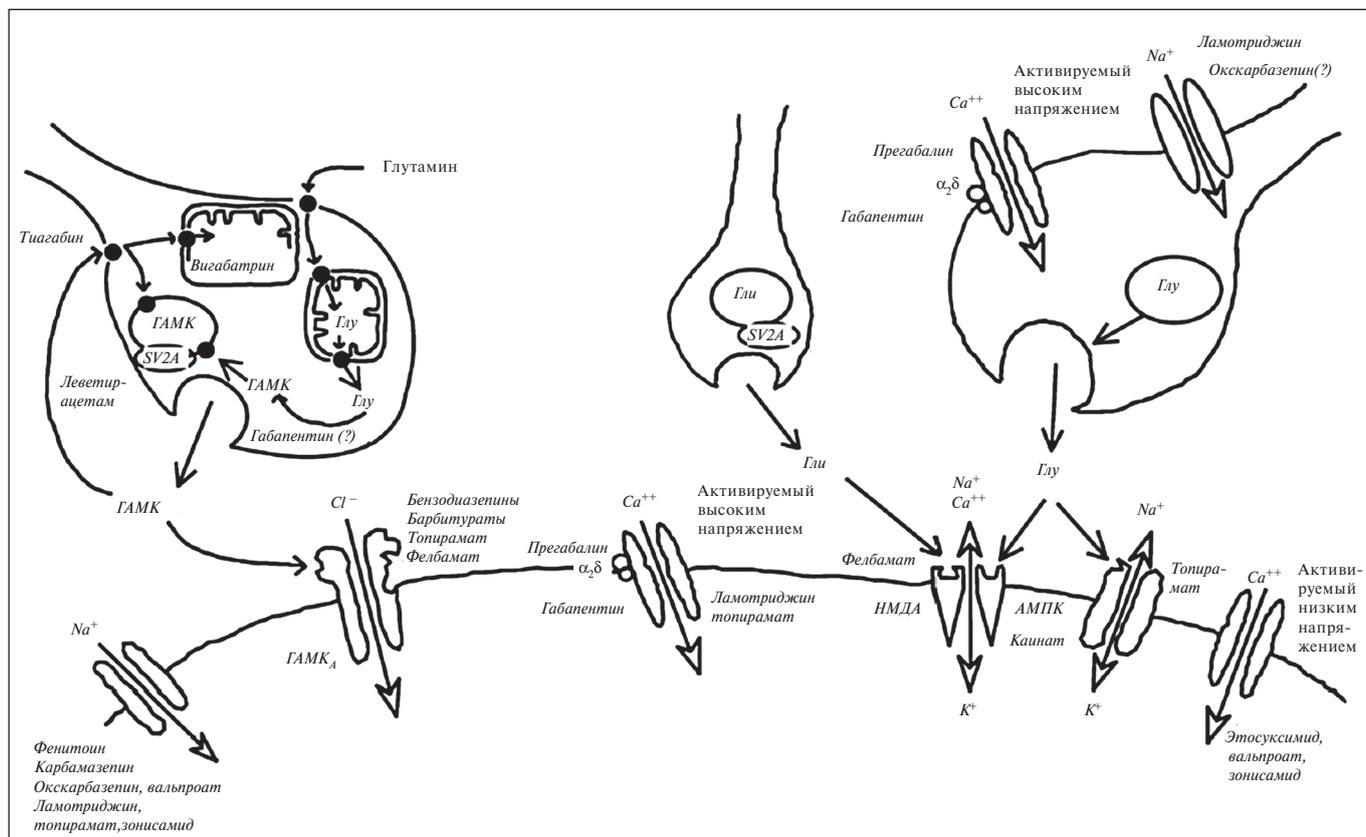
12) Ретигабин — открывает потенциал-зависимые калиевые каналы нейронов, стабилизирует мембранный потенциал и контролирует возбудимость нейронов (Blackburn-Munro et al., 2005).

Не смотря на то, что до сих пор не выяснены все механизмы действия ПЭП 2-го поколения, их внедрение существенно улучшило терапию эпилепсии.

Некоторые препараты имеют сниженную способность вызывать побочные эффекты, например, когнитивные, гормональные и другие. Это упрощает лечение и улучшает его соблюдение больными, что абсолютно необходимо для успешного лечения разных форм эпилепсии (Steinhoff et al., 2003).

С клинической точки зрения, представляет интерес разработка препаратов специально для определенных категорий больных (пожилых, больных с сопутствующими заболеваниями — раком, гормональными расстройствами, депрессией, тревожностью, психозами). Помимо непосредственно ПЭП, следует более активно искать и другие средства лечения эпилепсии. Особый интерес представляют нейропротекторы и препараты, влияющие на усиленную экспрессию определенных генов, в частности, генов множественной лекарственной резистентности, предотвращающие развитие лекарственной резистентности (Wang et al., 2003; Loscher & Schmidt, 2004).

Ниже на рис. 1 и в табл. 3 суммированы данные о механизмах действия, а в таблицах 4-6 — фармакокинетические и клинические характеристики ряда ПЭП 2-го поколения.



**Рис.1.** Схема наиболее важных мишеней ПЭП на ГАМК- и Гли- терминалях и на постсинаптических нейронах. ТГБ подавляет обратный захват ГАМК не только в нейроны, но и в глиальные клетки. Сокращения:  $\alpha_2\delta$  — субъединица потенциал-зависимого кальциевого канала; ГАМК —  $\gamma$ -аминомасляная кислота; Гли — глутамат; Гли — глицин; НМДА — N-метил-D-аспартат; АМПК —  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота; СГА — сукцинат-гемиальдегид; SV2A — белок синаптических везикул 2A

Таблица 3

ПЭП и их молекулярные мишени (по Rogawski & Loscher, 2004 с изменениями)

Препарат	Каналы <sup>а</sup> Na <sup>+</sup>	Каналы <sup>а</sup> Ca <sup>2+</sup>	ГАМК— система <sup>а</sup>	Рецепторы Глу <sup>а</sup>	Парци- альные судороги <sup>б</sup>	ГТКП <sup>б</sup>	Абсансы <sup>б</sup>	Миоклони- ческие судороги <sup>б</sup>	Детский спазм <sup>б</sup>	Синдром Леннокса- Гасто <sup>б</sup>
<i>Преимущественное действие на Na<sup>+</sup>— и Ca<sup>2+</sup>—каналы</i>										
фенитоин	БНТ, СНТ				+	+	—	—		
карбамазепин	БНТ				+	+	—	—		
окскарбазепин	БНТ				+	+	—	—		
ламотриджин	БНТ	АВН			+	+	+	(+/-)		
зонисамид	БНТ	T—тип			+	+	(+)	(+)	(+)	(+)
<i>Смешанное, комплексное или неясное действие</i>										
вальпроат	БНТ?, СНТ?	T—тип?	↑ мета- болизм ГАМК		+	+	+	+		(+)
фелбамат	БНТ	АВН	ГАМК <sub>A</sub> -P	НМДА	+	+	(+)			+
топирамат	БНТ, СНТ	АВН	ГАМК <sub>A</sub>	Кн/ АМПА	+	+	(+)	(+)	(+)	+
этосуксимид	БНТ?	T—тип			—	—	+			
габапентин		АВН (α2δ)	↑ мета- болизм ГАМК		+	+	—	—		
леветирацетам <sup>в</sup>		АВН	обрашает		+	(+)	(+)	(+)		
фенобарбитал		АВН	эффект ДМКК	АМПА	+	+	—			
<i>ГАМК-ергическое действие</i>										
бензодиазепи- ны			ГАМК <sub>A</sub> -P		+	+	+	+		(+)
вигабатрин			ГАМК—Tr		+	+	—	—	+	(+)
тиагабин			ГАМК—Tr		+	+	—			

**Примечание.** АМПК — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота; ГАМК — γ-аминомасляная кислота; ГАМК<sub>A</sub>-P — рецептор ГАМК А-типа; ГАМК-Tr — транспортер ГАМК; ГТКП — генерализованные тонико-клонические припадки; АВН — активируемые высоким напряжением; БНТ — быстрый натриевый ток; СНТ — стабильный натриевый ток; Кн — каинат; НМДА — N-метил-D-аспаратат; ДМКК — метил-6,7-диметокси-4-этил-β-карболин-3-карбоксилат, является аллостерическим блокатором ГАМК<sub>A</sub>-P. Устоявшимися средствами лечения детских спазмов являются адренокортикотропный гормон и преднизолон. Ламотриджин также эффективен при миоклонико-астатической эпилепсии, но усиливает другие формы миоклонической эпилепсии. Габапентин может вызывать очаговый миоклонус.

<sup>а</sup> Молекулярные мишени. Указаны не все мишени; другие см. в тексте.

<sup>б</sup> Клиническая эффективность в отношении симптомов. “+” означает общепризнанную пригодность, подтвержденную в контролируемых исследованиях или нескольких открытых исследованиях; (+) означает менее надежные подтверждения; “-” означает данные об отсутствии эффекта или об усилении симптомов.

<sup>в</sup> Леветирацетам высокоаффинно связывается с белком синаптических везикул 2А (SV2А) — широко распространенным белком с мол.в. 90 кДа, который связан с синаптическими везикулами и, как считается, участвует в регуляции Ca<sup>2+</sup>-зависимого выброса нейромедиаторов; у мышей с делецией гена SV2А наблюдаются судороги.

**Противосудорожные препараты второго поколения**

**Габапентин**

ГБП применяется в клинике как ПЭП с 1996 г. и характеризуется множественным механизмом действия (см. рис. 1 и табл. 3). Он повышает концентрацию ГАМК в плазме крови за счет активации декарбоксилазы глутаминовой кислоты (фермента, синтезирующего ГАМК) (Goldlust et al., 1995). Однако повышение активности этого фермента наблюдается только в миллимолярном диапазоне концентраций ГБП, который с

трудом достигается *in vivo* (Silverman et al., 1991). Соответственно, введение ГБП не приводит к острому изменению концентрации ГАМК в переднем мозге крысы (Errante & Petroff, 2003). Тем не менее, ГБП, по-видимому, увеличивает концентрацию ГАМК в мозге человека (Petroff et al., 1996) и усиливает секрецию ГАМК в мозге крысы за счет торможения активности транспортера ГАМК (Kocsis & Honnmu, 1994; Honnmu et al., 1995a, 1995b). Повышение уровня ГАМК ослабляет возбудимость нейронов. Однако влияние ГБП на частоту импульсации нейронов проявляется только при

Таблица 4

Припадки: частота эффекта и частота клинического улучшения при применении новых ПЭП  
(по Cramer et al., 1999 с изменениями)

ПЭП	Доза (мг)	Частота эффекта ПЭП <sup>а</sup>	Частота эффекта плацебо <sup>а</sup>	Различие эффектов ПЭП и плацебо	Отношение эффектов ПЭП и плацебо
Габапентин	600	17%	8%	9	2,3
	900	19%	10%	9	
	1200*	21%	9%	12	
	1800	24%	9%	15	
	все дозы	20% (93/458)	9% (27/291)	11	
Ламотриджин	300	17%	14%	3	2,1
	500*	34%	18%	16	
	смена дозы	19%	6%	13	2,3
	все дозы	23% (68/330)	9% 25/268	12	
Тиагабин	16	10%	4%	6	3,7
	30-32*	22%	6%	16	
	56	30%	4%	26	3,5
	все дозы	21 (104/493)	6% (17/276)	15	
Топирамат	200	27%	18%	9	2,9
	400*	43%	14%	29	
	600	45%	12%	33	
	800	18%	5%	13	
	1000	49%	13%	36	
	все дозы	44% (232/527)	12% (25/216)	32	
Вигабатрин	1000	24%	7%	17	3,1
	2000	20%	9%	11	
	3000*	44%	14%	30	
	6000	54%	7%	47	
	все дозы	40% (118/292)	14% (28/203)	26	

<sup>а</sup> Эффект: снижение частоты приступов на 50% и более

\* оптимальная доза

очень высоких концентрациях препарата, соответственно возможный ГАМК-ергический механизм следует рассматривать с определенной осторожностью. ГБП также снижает примерно на 20% концентрацию возбуждающего медиатора — Глут (Goldlust et al., 1995; Lieth et al., 2001) и уменьшает частоту активации потенциал-зависимых натриевых каналов (ПЗНК) по сравнению с применением ФТ, КБЗ и ВК (Wamil & McLean, 1994). Кроме того, ГБП повышает уровень серотонина в крови (Rao et al., 1988), что может быть связано с побочными эффектами ГБП — головной болью и сонливостью.

Хотя известны и несколько других возможных механизмов влияния ГБП на передачу сигналов, их значение для противоэпилептического действия до конца не ясно (Taylor et al., 1998). Surges et al. (2003) показали, что ГБП усиливает активируемый гиперполяризацией катионный канал (АГКК). Известно также, что ГБП является агонистом АТФ-зависимых калиевых каналов (Freiman et al., 2001), которые вместе с другими типами калиевых каналов могут служить новыми мишенями для действия ПЭП (Wickenden, 2002). Вероятно, самый важный механизм действия ГБП — это высокоаффинное связывание с типами 1 и 2  $\alpha 2\delta$  —

субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов (ПЗКК) (Marais et al., 2001). Это основной участок действия ГБП, через который он тормозит синаптический выброс нейромедиаторов и ослабляет вход  $Ca^{2+}$  в постсинаптические нейроны и, соответственно, их возбудимость. Очень большое количество  $\alpha 2\delta$  —субъединиц имеется в коре мозга, гиппокампе и мозжечке. ГБП не связывается с типами 3 и 4  $\alpha 2\delta$  —субъединицы ПЗКК. Недавно показана тканевая специфичность экспрессии 4 генов, кодирующих разные типы  $\alpha 2\delta$  — субъединицы (Klugbauer et al., 2003).

Эффективность ГБП была изучена по сравнению с плацебо и ЛТД (Brodie et al., 2002): монотерапия ГБП и ЛТД была одинаково эффективна и хорошо переносилась пациентами с впервые диагностированной эпилепсией.

#### Фармакокинетика

ГБП всасывается в кишечнике независимо от приема пищи, однако при определенных обстоятельствах всасывание может усиливаться (Gidal et al., 1996). Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-3 часа после перорального приема. Биодоступность препарата зависит от дозы: при дозе 1800 мг/сут она составляет 70%, а

при дозе 3600 мг/сут — только 35%. Время полужизни ГБП составляет всего 5-7 часов, поэтому препарат нужно принимать 3 раза в день. Связывание с белками плазмы крови минимально. Препарат не активирует микросомальные ферменты печени и, соответственно, не влияет на метаболизм других ПЭП, осуществляемый этими ферментами. ГБП выводится в неизменном виде с мочой за 7-9 часов. При нарушении функций почек срок выведения значительно удлиняется, вплоть до 22 часов (Blum et al., 1994).

#### Показания к применению и дозировка

ГБП разрешен для моно- и комбинированной терапии больных старше 12 лет с простыми или сложными парциальными припадками с вторичной генерализацией или без нее, а также для комбинированной терапии больных, начиная с 3-летнего возраста.

Препарат противопоказан при первичных генерализованных судорогах, так как он может их усиливать (Chadwick et al., 1996).

Начальную дозу ГБП повышают в течение 3 дней до 900 мг/сут; поддерживающая доза составляет 900-2400 мг/сут (табл. 4). ГБП также можно использовать как ПЭП при порфирии. Благодаря отсутствию лекарственного взаимодействия, препарат является средством первой очереди выбора при парциальной эпилепсии у пожилых — уровень доказательности А (Glauser T., et al. 2006). У больных с нарушением функций почек и у пожилых больных дозу следует уменьшить (Stefan, 1999).

ГБП пригоден для лечения нейропатической боли (Laird & Gidal, 2000). Препарат оказался также эффективным в терапии эссенциального тремора (Gironell et al., 1999), гемибаллизма у больных инсультом (Kothare et al., 2000), экстрапиримидных расстройств и синдрома беспокойных ног (Adler, 1997).

Кроме того, ГБП успешно используется для лечения приобретенного нистагма (Averbuch-Heller et al., 1997).

#### Лекарственные взаимодействия

Так как ГБП не взаимодействует с другими препаратами, (табл. 6), поэтому он не влияет на эффективность пероральных контрацептивов. Однако сопутствующее применение антацидов снижает биодоступность ГБП на 20% (McLean, 1999).

#### Побочные эффекты

Самыми частыми побочными эффектами ГБП (табл. 5) являются сонливость, слабость, головокружение и увеличение массы тела (Gidal et al., 1995). ГБП не изменяет показатели функции печени, почек, эндокринной системы и не влияет на

клеточный состав крови. Описано несколько случаев двигательных расстройств (Reeves et al., 1996). Тератогенный потенциал препарата не изучен ввиду ограниченного числа наблюдений.

#### Заключение

ГБП является новым ПЭП в терапии парциальных судорог и пожилых больных. ГБП улучшает качество жизни (Bruni, 1996). Препарат противопоказан при первичной генерализованной эпилепсии. Короткий период полужизни требует трехкратного применения препарата в сутки.

Однако, благодаря линейной зависимости фармакокинетики от скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина, ГБП следует с осторожностью применять у больных с нарушением функций почек.

#### Ламотриджин

ЛТД — антагонист фолиевой кислоты из группы производных фенилтриамина. Его основной механизм действия заключается в блокаде натриевых каналов (Stefani et al., 1998a, 1998b). ЛТД действует пре- и постсинаптически. Пресинаптически он подавляет выброс нейромедиаторов, в том числе возбуждающих аминокислот Глу и Асп; постсинаптически он ослабляет возбудимость нейронов так же, как и другие ПЭП из группы блокаторов натриевых каналов (Wang et al., 1996; Rogawski & Löscher, 2004) (рис. 1 и табл. 3). Помимо подавления натриевого тока, ЛТД может ослаблять активируемый высоким напряжением кальциевый ток (Stefani et al., 1997). ЛТД разрешен к применению в клинике с 1993 г. Эффективность ЛТД изучалась в сравнении с плацебо (Schapel et al., 1993) и другими ПЭП: КБЗ (Brodie et al., 1999), ФТ (Steiner et al., 1999), ВК (Pisani et al., 1999) и ТПМ (Kaiser S. et al., 2002).

#### Фармакокинетика

ЛТД быстро всасывается, биодоступность приближается к 98%. Препарат связывается с белками плазмы крови на 50%, и в печени происходит глюкуронизация. Благодаря длительному времени полужизни (более 29 часов) ЛТД можно принимать 1 раз в день по утрам как при монотерапии, так в комбинации с ВК. Время полужизни уменьшается при одновременном применении КБЗ или ФТ (табл. 6), а в комбинации с ВК оно, наоборот, увеличивается из-за замедления глюкуронизации (Rambeck and Wolf, 1993). ВК вытесняет ЛТД из связывания с белками плазмы крови и соответственно усиливает фармакологическое действие свободного ЛТД. Пероральные контрацептивы снижают концентрацию ЛТД в плазме крови.

ЛТД выводится главным образом через почки. Препарат существенно не активирует ферменты печени, за исключением аутоиндукции фермента

Частота побочных эффектов новых ПЭП (по данным *Cramer et al., 1999*)

Система/побочный эффект	ГБП (n=543)	ЛТД (n=711)	ТГБ (n=494)	ТПМ <sup>1</sup> (n=113)	ВГБ <sup>2</sup> (n=406)
<i>ЦНС</i>					
Головокружение	10	25	12	14	5
Атаксия	7	16	2	14	3
Речь	—	—	—	14	—
Язык	—	—	—	5	—
Диплопия	4	21	—	8	2
Нистагм	4	—	—	3	7
Замутнение зрения	—	11	—	—	—
Парестезии	—	—	—	12	4
Головная боль	—	10	—	—	2
Тремор	4	—	6	5	3
Нарушение координации движений	—	4	—	3	2
Амнезия	—	—	—	—	5
<i>Психическое состояние</i>					
Астения	—	—	6	7	—
Сонливость	10	7	3	20	—
Дремота	—	—	—	—	11
Слабость	6	—	—	—	10
Психомоторная заторможенность	—	—	—	15	—
Нервозность	—	—	7	8	—
Затруднение концентрации внимания	—	—	4	7	3
Ухудшение памяти	—	—	2	5	4
Спутанность сознания	—	—	—	2	8
Депрессия/психоз	—	—	—	—	3
Возбуждение	—	—	—	—	3
Тревожность	—	—	—	—	2
Эмоциональная неустойчивость	—	—	—	—	—
<i>Общее состояние</i>					
Нарушения зрения	—	—	—	11	4
Сыпь	—	5	1	—	—
Тошнота	—	9	2	—	1
Рвота	—	5	3	6	—
Диарея	—	2	4	—	1
Запор	—	—	—	4	2
Боль в животе	—	—	—	—	—
Диспепсия	—	3	—	3	—
Бессонница	—	4	—	—	—
Потеря массы тела	—	—	—	5	—
Увеличение массы тела	—	—	—	—	4
Всего	45	122	52	180	89

<sup>1</sup> малая доза (200-400 мг/сут)

<sup>2</sup> Данные из резюме исследований с двойным слепым плацебо-контролем (данные компании Hoechst Marion Roussel); дефект полей зрения описан относительно недавно

ГБП — габапентин; ЛТД — ламотриджин; ТГБ — тиагабин; ТПМ — топирамат; ВГБ — вигабатрин

расщепления ЛТД посредством N - глюкуронидизации, которая наблюдается только в период начального повышения дозы. ЛТД не вытесняет другие вещества из связывания с белками плазмы крови. Препарат не влияет на ферменты системы цитохрома P450, однако фермент-индуцирующие ПЭП, такие как КБЗ и ФТ, сокращают время

полужизни ЛТД (таблица 6). По данным компании ГлаксоСмитКляйн, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол 30 мкг и левоноргестрел 150 мкг) могут снижать концентрацию ЛТД в сыворотке крови до 39% от исходной, и наоборот, ЛТД может снижать концентрацию левоноргестрела до 12% от исходной.

Таблица 6

Взаимодействие между ПЭП (по Baumgartner & Stefan, 2006)

	КБЗ	ФТ	ВК	ФБ	ПМД	ЭСМ	КЛБ	ВГА	ЛТД	ГБП	ОКС	ФБМ	ТГБ	ТПМ	ЛТЦ	ПГБ	ЗНС
КБЗ	↓КБЗ*	↑ФТ	↓ВК	0	↓ПМД ↑ФБ	↓ЭСМ	↓КЛБ ↑НДК	0	↓ЛТД	0	↓ОКС	↓ФБМ	↓ТГБ	↓ТПМ	0	0	↓ЗНС
ФТ	↓КБЗ	—	↓ВК	↑ФБ	↓ПМД ↑ФБ	↓ЭСМ	↓КЛБ ↑НДК	0	↓ЛТД	0	↓ОКС	↓ФБМ	↓ТГБ	↓ТПМ	0	0	↓ЗНС
ВК	↑КБЗ-Э	(↑)ФТ	—	↑ФБ	↑ПМД ↑ФБ	↑ЭСМ	0	0	↑ЛТД	0	↓ОКС	↑ФБМ	(↓)ТГБ	(↓)ТПМ	0	0	↑ЗНС
ФБ	↓КБЗ (↑)КБЗ-Э	↑ФТ	↓ВК	—	**	↓ЭСМ	↓КЛБ ↑НДК	0	↓ЛТД	0	↓ОКС	↓ФБМ	↓ТГБ	0	0	0	↓ЗНС
ПМД	↓КБЗ (↑)КБЗ-Э	↑ФТ	↓ВК	**	—	↓ЭСМ	↓КЛБ ↑НДК	0	↓ЛТД	0	↓ОКС	↓ФБМ	↓ТГБ	0	0	0	↓ЗНС
ЭСМ	↑КБЗ	↑ФТ	↓ВК	↑ФБ	↑ПМД ↑ФБ	—	?	0	?	0	?	?	?	?	0	?	?
КЛБ	↓КБЗ	(↑)ФТ	(↑)ВК	(↑)ФБ	(↑)ФБ (↑)ПМД	?	—	0	?	0	0	?	?	?	0	?	?
ВГА	0	↓ФТ	0	(↓)ФБ	(↓)ПМД	0	?	—	0	0	?	0	0	0	0	?	?
ЛТД	ФБ	0	↓ВК	0	0	0	0	0	↓ЛТД*	0	0	0	0	0	0	0	?
ГБП	0	(↑)ФТ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(↑)ФБМ	0	0	0	?	?
ОКС	↓КБЗ	↑ФТ	0	↑ФБ	?	?	?	?	↓ЛТД	?	—	0	?	?	?	?	?
ФБМ	↓КБЗ ↑КБЗ-Э	↑ФТ	↑ВК	↑ФБ	?	?	?	(↑)ВГА	(↑)ЛТД	0	0	—	?	?	?	?	?
ТГБ	0	0	(↓)ВК	0	0	0	0	0	0	0	?	0	—	0	0	0	?
ТПМ	0	↑ФТ	(↓)ВК	0	0	0	0	0	0	0	?	0	0	—	0	0	?
ЛТЦ	0	(↑)ФТ	0	0	0	?	0	0	0	0	?	0	0	0	—	?	?
ПГБ	0	0	0	0	0	?	?	?	0	?	?	?	0	0	?	—	?
ЗНС	0	0	0	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	—

**Примечание.**

↑ и ↓ — соотв. достоверное повышение или снижение концентрации в плазме крови.  
 (↑) и (↓) — нестабильное, слабое, клинически незначимое соотв. повышение и снижение концентрации в плазме крови.  
 ↑↓: изменчивое, нестабильное или слабое изменение концентрации в плазме крови.  
 0: отсутствие существенного изменения концентрации в плазме крови.  
 ?/0: можно ожидать лишь слабого влияния, но это не показано.  
 ?: не определяли, эффект неясный.  
 КБЗ — карбамазепин, КБЗ-Э — карбамазепин-эпоксид, КЛБ — клобазам, ЭСМ — этосуксимид, ФБМ — фелбамат, ГБП — габапентин, ЛТД — ламотриджин, ЛТЦ — леветирацетам, ОКС — окскарбазепин, ФТ — фенитоин, сФТ — фенитоин не связанный с белком, ФБ — фенобарбитал, ПГБ — прегабалин; ПМД — примидон, ТГБ — тиагабин, ТПМ — топирамат, ВК — вальпроевая кислота, ВГБ — вигабатрин, ЗНС — зонисамид.  
 \*: КБЗ и ЛТД вызывают аутоиндукцию.

*Показания к применению и дозировка*

ЛТД разрешен для моно-/ комбинированной терапии эпилепсии у взрослых и детей старше 12 лет, а также для комбинированной терапии рефрактерных парциальных эпилепсий и синдрома Леннокса-Гасто у детей в возрасте старше 2 лет. Помимо парциальных судорог, ЛТД разрешен для лечения генерализованной эпилепсии. В соответствии с рекомендациями международной противоэпилептической лиги ЛТД является препаратом выбора в терапии парциальной эпилепсии у пожилых — уровень доказательности А (Glaser T, et al 2006).

Из-за возможного усиления миоклонических судорог, ЛТД не рекомендуется применять при синдроме Драве у детей в первые годы жизни.

Дозу ЛТД для взрослых больных (табл. 4) следует повышать 1 раз в неделю на 25 мг, а при применении совместно с ВК — на 12,5 мг. Поддерживающая

доза составляет 100-400 мг/сут. При применении ЛТД с КБЗ среднесуточная доза составляет 400 мг, а в комбинации с ВК доза может оказаться всего 200 мг/сут. Комбинация ЛТД с ВК клинически очень эффективна. Если нужно отменить ВК в этой комбинации, то следует помнить, что через 4 недели после этого уровень ЛТД в сыворотке крови упадет, поэтому через 4 недели после отмены ВК дозу ЛТД следует увеличить. Терапевтически значимые концентрации ЛТД в сыворотке крови еще не установлены.

Исследования в эксперименте показали торможение внеклеточного накопления Глу на срезах неокортекса крыс, что позволяет предположить значительное нейропротективное действие ЛТД (Shuaib et al., 1995). Доза, оказывающая нейропротективное действие, может быть такой же, как и противоэпилептическая (Crumrine et al., 1997)!

ЛТД использовался для лечения экстрапирамидных расстройств — паркинсонизма (*Zipp et al., 1993*). В этом случае эффект может быть обусловлен торможением секреции Глу. Имеются сообщения о том, что ЛТД снижал риск развития депрессии при биполярных расстройствах (*Calbrese, 2000*), а у больных эпилепсией ЛТД уменьшал оценку депрессии сильнее, чем ВК (*Edwards et al., 2001*).

#### Побочные эффекты

Самым частым побочным эффектом ЛТД (таблица 5) является экзантема (*Messenheimer & Guberman 2000*), которая в редких случаях проявляется синдромом Стивенса-Джонсона или синдромом Лайелла. При появлении сыпи препарат немедленно отменяют, так как в большинстве случаев экзантема необратима. Другими редкими побочными эффектами являются головокружение, желудочно-кишечные симптомы, сонливость, тошнота, диплопия, идиосинкратическая тромбоцитопения, лейкопения и повышение уровня трансаминаз (*Kilpatrick et al., 1996*).

При применении ЛТД описано развитие блефароспазма (*Verma et al., 1999*). В результате взаимодействия ЛТД с КБЗ может появиться головокружение и тошнота, которые устраняются снижением дозы КБЗ.

В экспериментах на животных тератогенного действия не обнаружено. К настоящему времени (на выборке свыше 700 беременных, получавших монотерапию ЛТД), зарегистрирована частота врожденных мальформаций у плода 2,9%; что оказалось ниже, чем при монотерапии другими ПЭП (*Cunnington M. 2005*).

В целом, ЛТД хорошо переносится; в некоторых исследованиях при применении ЛТД даже обнаружена стабилизация настроения, антидепрессивное действие, улучшение внимания и познавательных функций (*Uvebrant & Bauziene, 1994*). У 6,4% больных наблюдаются нарушения сна, которые частично устраняются путем приема препарата по утрам или в середине дня (*Sadler, 1999*).

#### Заключение

ЛТД — новый ПЭП, который хорошо переносится и разрешен для лечения парциальной и генерализованной эпилепсии. Основным побочным эффектом является экзантема, которой в большинстве случаев можно избежать путем медленного повышения дозы. ЛТД может применяться у пожилых больных и у больных эпилепсией с сопутствующей депрессией.

#### Леветирацетам

ЛТЦ — новый ПЭП, разрешенный для клинического применения в США с 1999, в Европе с 2002 г, в России с 2003 г. Являясь производным

пирролидина, ЛТЦ по своей структуре не похоже на существующие ПЭП.

По данным *Lynch et al. (2004)*, ЛТЦ проявляет высокое сродство к белку синаптических везикул SV2A, и действует путем модуляции экзоцитоза SV2A. За счет этого, возможно, ЛТЦ, усиливает выброс тормозных нейромедиаторов (см. ниже). ЛТЦ оказывает пресинаптическое действие, механизм которого отличается от действия других ПЭП (рис. 1 и табл.3). ЛТЦ и ЛТД дозозависимо снижают амплитуду и длительность потенциал-зависимого кальциевого тока и ослабляют сопутствующее повышение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ . Исследования с регистрацией потенциалов изолированных нейронов неокортекса показали, что ЛТЦ значительно ослабляет активируемый высоким напряжением кальциевый ток N- и частично P/Q-типа, не влияя на натриевый ток (*Pisani et al., 2004*; рис. 1).

Результаты исследований с регистрацией потенциалов культивируемых нейронов мозжечка, нейронов гиппокампа и спинного мозга (*Margineanu u Klitgaard (2001), Poulain u Margineanu (2002), Rigo et al. (2002)*) позволяют предположить механизм действия ЛТЦ, связанный с влиянием на токи, регулируемые ГАМК и Гли (рис.1). Однако ЛТЦ не влияет на тканевую концентрацию ГАМК и Глу (*Sills et al., 1997*). В высоких концентрациях, превышающих терапевтические, ЛТЦ слегка уменьшает максимальную амплитуду и удлиняет фазу угасания тока, регулируемого ГАМК. Это слабое прямое действие противоречит выраженной способности ЛТЦ устранять тормозное влияние аллостерических блокаторов ГАМК<sub>A</sub>- и Гли-рецепторов — цинка и β-карболинов — на эффекты, опосредуемые через эти рецепторы (*Rigo et al., 2002*). Другие исследования показали отсутствие влияния ЛТЦ на основные функции клеток и нормальную передачу нейрональных импульсов (*Birnstiel et al., 1997*). Защита против клонических судорог *in vivo* была изучена у аудио-чувствительных мышей.

При применении в составе комбинированной терапии рефрактерных парциальных припадков ЛТЦ оказался более эффективным, чем плацебо (*Shorvon et al., 2000*).

#### Фармакокинетика

Всасывание ЛТЦ не зависит от приема пищи и дозы препарата. Благодаря полному и линейному всасыванию, контроля концентрации в плазме крови не требуется (*Patsalos, 2000*). Связывание ЛТЦ с белками плазмы крови не превышает 10%. Согласно последним данным 76% введенной дозы выводится в неизменном виде, а 24% — в виде неактивных метаболитов. Метаболизм происходит путем гидролиза в непаренхиматозных органах и

осуществляется независимо от системы цитохрома P450. В культурах клеток активации ферментов не обнаружено. Время полужизни в плазме крови составляет примерно 7 часов и зависит от дозы. 95% введенной дозы выводится с мочой. У больных с нарушением функций почек время полужизни удлиняется (Doheny et al., 1999). Сейчас выпускается и парентеральная форма ЛТЦ (Ramael et al., 2006).

#### Показания к применению и дозировка

После подтверждения эффективности в клинических исследованиях (Grant & Shorvon, 2000; Shorvon et al., 2000) ЛТЦ был разрешен для комбинированной терапии парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее. Также имеются данные о контроле идиопатической генерализованной эпилепсии (класс IV надежности данных). Монотерапия ЛТЦ также достаточно эффективна (Ben-Menachem & Falter, 2000). Начальная доза составляет 500 мг 2 раза в день. При необходимости ее повышают до 3000 мг/сут. Однако больным с нарушением функций почек может потребоваться коррекция дозы в зависимости от уровня креатинина. У больных с тяжелым нарушением функции печени или клиренсом креатинина <70 мл/мин поддерживающую дозу следует уменьшить в 2 раза. Сведения относительно применения ЛТЦ во время беременности продолжают накапливаться, предварительные результаты свидетельствуют о низком уровне тератогенеза (Morrow J., et al. 2006). ЛТЦ выделяется с грудным молоком, однако концентрация в крови новорожденного через 36 часов после родов чрезвычайно мала, даже при условии грудного вскармливания (Tomson T., et al. 2007).

Помимо противосудорожного действия, в эксперименте ЛТЦ нормализовал тонус мышц (Löscher & Richter, 2000).

#### Лекарственные взаимодействия

ЛТЦ не влияет на концентрацию других ПЭП в сыворотке крови (табл.6). В дозе 1000 мг/сут он не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов, а в дозе 2000 мг/сут — на фармакокинетику дигоксина и варфарина.

#### Побочные эффекты

Проведенные к настоящему времени исследования позволяют предположить, что ЛТЦ хорошо переносится (Cereghino et al., 2000). Также отмечено положительное влияние на качество жизни больных (Cramer et al., 2000). Самые частые побочные эффекты — сонливость, астения и головокружение (Ben-Menachem & Falter, 2000), причем сонливость чаще бывает при более высоких дозах препарата (Betts et al., 2000). Реже отмечаются желудочно-кишечные явления (анорексия, диарея), побочные

явления со стороны ЦНС (амнезия, атаксия, бессонница, нервозность, тремор, головокружение, двоение в глазах) и кожные реакции. Может развиваться эмоциональная неустойчивость и агрессивность.

#### Заключение

Проведенные к настоящему времени исследования показывают эффективность ЛТЦ при эпилепсии, устойчивой к другим ПЭП. Эффективность монотерапии препаратом обеспечивает широкий спектр его применения. Благоприятные эффекты развиваются быстро, в течение 2-3 дней (Stefan et al., 2006a). Сейчас препарат разрешен для моно- и комбинированной терапии. Из-за короткого времени полужизни его необходимо принимать не реже 2 раз в день.

#### Окскарбазепин

ОКС является кето-аналогом КБЗ. ОКС проявляет фармакологическое действие только в виде моногидроксидеривата (МГД) (Baruzzi et al., 1994). Характер метаболизма и, в частности, ограниченное участие в этом микросомальных окислительных ферментов, позволяет предположить, что ОКС может проявлять меньше лекарственных взаимодействий, чем традиционные ПЭП. Это было подтверждено в доклинических и клинических исследованиях. В результате, фармакологические характеристики ОКС оказались лучше, чем у КБЗ. Как и КБЗ, ОКС блокирует потенциал-зависимые быстрые натриевые каналы (рис.1 и табл.3). Эффект, зависящий от частоты стимуляции, делает этот препарат особо ценным в терапии судорог (Tecoma, 1999). Более того, в отличие от КБЗ, ОКС благоприятно действует на калиевые и кальциевые каналы (Stefani et al., 1995) и на секрецию Глу, что может расширять спектр его возможного применения по сравнению с КБЗ.

ОКС разрешен к применению с 2000 г, в России с 2004 г. В настоящее время ОКС может быть использован в качестве моно- и комбинированной терапии парциальной эпилепсии у детей, начиная с возраста 1 месяц. Препарат также разрешен к применению при изолированных генерализованных судорожных припадках в возрасте старше 2 лет. ОКС рекомендован международной противоэпилептической лигой в качестве инициальной монотерапии у детей с парциальными припадками — уровень доказательности А (Glauser et al 2006). Его эффективность показана в сравнении с плацебо, ФТ и ВК (Cramer et al., 2001).

#### Фармакокинетика и лекарственные взаимодействия

ОКС быстро и почти полностью всасывается. В отличие от КБЗ, ОКС не метаболизируется

изоферментами системы цитохрома Р450 печени. ОКС активно метаболизируется печеночной альдокеторедуктазой до МГД (96%). Незначительная фракция (4%) окисляется до неактивных дигидрокси-производных. Альдокеторедуктазы являются практически неиндуцируемыми ферментами. Поэтому ОКС не проявляет самостимуляции метаболизма и не взаимодействует с другими препаратами, метаболизируемыми системой цитохрома Р450 (*Larkin et al., 1991*) (табл.6). Однако в высоких дозах ОКС повышает концентрацию ФБ и ФТ в сыворотке крови за счет торможения их расщепления вследствие блокады СУР2С19. ОКС повышает активность глюкуронилтрансферазы, которая катализирует расщепление самого ОКС, в результате чего концентрация вещества в сыворотке крови снижается (*McKee et al., 1994*). Глюкуронизация ОКС также усиливается в присутствии КБЗ, ФБ, ФТ и ВК, и это сопровождается ослаблением формирования МГД (*Baruzzi et al., 1994*). ОКС уменьшает концентрации фелодипина и верапамила в сыворотке крови (*Zaccara et al., 1993*) и ослабляет защитный эффект пероральных контрацептивов (*Klosterskov et al., 1992*). Очень важно, что, в отличие от КБЗ, ОКС не взаимодействует с эритромицином, антикоагулянтами фенпрокумоном и варфарином (*Krämer et al., 1992*). Соотношение концентраций МГД в спонтанно выделяемой (не стимулируемой) слюне и в сыворотке крови позволяет контролировать уровень системного воздействия препарата путем анализа слюны (*Miles et al., 2004*).

ОКС проникает в грудное молоко (*Tecoma, 1999*). До настоящего времени четкого тератогенного или мутагенного действия препарата у людей не показано. При контроле концентрации препарата в крови нужно измерять уровень именно 10-гидрокси-ОКС. Как уже указывалось, препарат инактивируется путем глюкуронизации и выводится в основном через почки.

#### Показания к применению и дозировка

После обширных клинических исследований ОКС был разрешен в качестве препарата первой линии монотерапии и комбинированной терапии парциальных и генерализованных тонико-клонических (ГТКП) судорог у взрослых и детей (*Schachter et al., 1999a, 1999b*).

Начальная доза составляет 300-600 мг/сут, поддерживающая — 900-1200 мг/сут, хотя возможно ее повышение до 2400 мг/сут (табл. 4). При переходе с КБЗ на ОКС дозу последнего следует увеличить на 50%. У больных с нарушением функций почек дозу следует повышать с особой осторожностью. Учитывая исчезновение активации ферментов при переходе с КБЗ на ОКС, следует учитывать

возможность повышения концентрации в плазме крови других одновременно применяемых ПЭП. Это особенно важно в отношении комбинации ОКС с ВК, которая более предпочтительна, чем комбинации КБЗ с ВК.

Помимо противоэпилептического действия, ОКС оказывает положительное влияние на психические расстройства, в том числе ослабляет острую манию и эффективен для профилактики шизоаффективных расстройств. Благодаря слабой способности к лекарственному взаимодействию по сравнению с КБЗ, ОКС лучше подходит для комбинации с нейролептиками.

#### Побочные эффекты

Самыми частыми побочными эффектами ОКС являются головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, двоение в глазах, рвота и атаксия (*Bill et al., 1997*). В целом, препарат хорошо переносится, и побочные эффекты встречаются реже, чем при применении КБЗ (*Dam et al., 1989*). Часто их можно избежать путем аккуратного повышения начальной дозы (600 мг/нед). Следует помнить, что ОКС может вызывать гипонатриемию до <125 ммоль/л (*Johannessen & Nielsen, 1987*), которая в редких случаях может сопровождаться спутанностью сознания. Благодаря слабой способности к лекарственному взаимодействию ОКС слабее влияет на уровень свободного тестостерона, чем КБЗ (*Herzog et al., 2003*). Это может быть важно с учетом риска нарушения эрекции и развития гипогонадизма. Также ОКС оказался наиболее благоприятным по влиянию на сперматогенез (*Isojarvi et al., 2003*). Помимо уровня тестостерона, после перехода с КБЗ на ОКС также нормализуется уровень общего холестерина (*Blum, 1998*).

#### Заключение

ОКС является новым ПЭП, который благодаря узкому спектру побочных эффектов, редким лекарственным взаимодействиям и широким возможностям применения может быть альтернативой КБЗ. Особым преимуществом ОКС является его высокая эффективность и отсутствие способности активировать ферменты печени. Благодаря слабой способности к лекарственным взаимодействиям ОКС может применяться в длительной терапии больных с сопутствующими заболеваниями.

#### Прегабалин

ПГБ — это s-(+) — изобутил-ГАМК, который, как и ГБП, является специфичным лигандом  $\alpha 2\delta$ -субъединицы типов 1 и 2 потенциал-зависимых кальциевых каналов (рис. 1 и табл.3). Это связывание сопровождается ослаблением входящего тока кальция и снижением концентрации Глу, норадреналина и субстанции Р.

*Фармакокинетика*

Фармакологические характеристики ПГБ характеризуются быстрым, линейным всасыванием, минимальным метаболизмом (<2%), T<sub>1/2</sub>=6,3 часа, выведением через почки. Равновесная концентрация достигается через 24-48 часов. До настоящего времени лекарственные взаимодействия неизвестны.

ПГБ вызывал дозозависимый эффект в доклинических исследованиях. Благодаря более высокой активности эффективные дозы ПГБ в 3-10 раз ниже эффективных доз ГБП.

*Показания к применению и дозировка*

Эффективность и безопасность применения ПГБ при парциальной эпилепсии подтверждена в 3 исследованиях с плацебо-контролем. ПГБ является средством дополнительной терапии при парциальных и вторично генерализованных припадках у взрослых. Эффект может достигаться уже при дозе 150 мг, а при дозе 600 мг частота эффекта ПГБ составляла почти 50% (French et al., 2003). ПГБ действует уже на 2 день лечения. При комбинированной терапии рекомендуется принимать препарат 2 раза в день (Blum, 1998). У детей ПГБ к применению не разрешен. Тератогенный потенциал не исследован. Показана эффективность ПГБ при нейропатической боли.

*Побочные эффекты*

Самыми частыми побочными эффектами в контролируемых исследованиях были головокружение (38%), сонливость (28%), атаксия (19,5%) и увеличение массы тела (15,9%) при максимальной дозе препарата 600 мг. При дозе >100 мг/кг отмечена токсичность для беременных самок крыс.

*Заключение*

ПГБ является структурным аналогом ГАМК. Используется в качестве средства дополнительной терапии при парциальных и вторично генерализованных припадках у взрослых. У детей ПГБ к применению не разрешен. Тератогенный потенциал не исследован. Показана эффективность ПГБ при нейропатической боли.

*Тиагабин*

ТГБ — новый ингибитор транспортера ГАМК (рис. 1 и табл.3). Взаимодействие ТГБ с этим транспортером блокирует обратный захват ГАМК в нейроны и глиальные клетки. Это сопровождается повышением и длительным поддержанием концентрации ГАМК в синаптической щели, что усиливает тормозное действие этого медиатора (Meldrum & Chapman, 1999). ТГБ разрешен к применению с 1997 г.

*Фармакокинетика*

Фармакокинетика ТГБ имеет линейный характер. Препарат полностью и быстро всасывается, но всасывание замедляется в присутствии пищи (Schachter, 1999c). Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 90 минут после приема ТГБ, и практически полностью (96% препарата) связывается с белками плазмы крови. ТГБ практически полностью метаболизируется (только 2% принятой дозы выводятся в неизменном виде). Метаболизм осуществляется в основном в печени (Gatti et al., 2000), а метаболиты выводятся с желчью. Время полужизни составляет 7-9 часов, но уменьшается до 2-3 часов при одновременном приеме активаторов ферментов печени, например, ФБ, КБЗ или ФТ. При нарушении функции печени выведение препарата ослабляется, а при нарушении функций почек применение ТГБ не ограничено. Это особенно важно для пожилых больных эпилепсией (Ramsay & Pryor, 2000).

*Показания к применению и дозировка*

После проведения клинических исследований ТГБ был разрешен для комбинированной терапии парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у больных, недостаточно чувствительных к другим ПЭП (Loiseau, 1999). Начальную дозу 7,5-15 мг/сут повышают по 7-15 мг/сут 1 раз в неделю (табл. 4). Обычная поддерживающая доза составляет 15-30 мг/сут; при одновременном применении активаторов ферментов она может быть повышена до 30-50 мг/сут. Для предотвращения побочных эффектов у высокочувствительных больных начальная доза может быть снижена до 5 мг/сут и повышаться более медленно (по 5 мг/сут 1 раз в неделю) до максимальной 30 мг/сут. Помимо противосудорожного эффекта, ТГБ оказывает положительное действие при биполярных расстройствах (Trimble et al., 2000) и при спастичности мышц у детей с эпилепсией (Holden & Titus, 1999). Однако ТГБ противопоказан у пациентов с первично генерализованными припадками, так как может вызывать статус абсансов, а у больных с парциальными припадками ТГБ может вызывать бессудорожный эпилептический статус (Balslev et al., 2000). Имеются данные об эффективности ТГБ при парциальных симптоматических припадках, вызванных глиомой (Striano et al., 2002).

*Лекарственные взаимодействия*

ТГБ не влияет на концентрации других ПЭП (Gustavson et al., 1998) (табл. 6), а также циметидина, дигоксина, теофиллина, варфарина и пероральных контрацептивов. Метаболизм ТГБ ускоряется при одновременном приеме препаратов, активирующих изоферменты цитохрома P450, в частности, ФБ, КБЗ или ФТ.

#### Побочные эффекты

При применении ТГБ побочные эффекты, обычно слабые, имеют 26% больных (*Loiseau, 1999*) (табл. 5). Самыми частыми из них являются головокружение, астения, нервозность, тремор, диарея и депрессия. Эти явления имеют дозозависимый характер.

Положительным и клинически значимым свойством ТГБ является то, что к нему не развивается устойчивость, и он не вызывает изменений гематологических и биохимических показателей. Кроме того, он существенно не влияет на массу тела пациента.

#### Заключение

ТГБ является новым средством лечения парциальной эпилепсии. Поскольку ТГБ метаболизируется в печени, то препарат особенно пригоден для больных с нарушением функции почек. Он обладает слабой способностью к лекарственным взаимодействиям, и представляет интерес для пожилых больных, которые часто одновременно принимают несколько лекарств. Однако ТГБ противопоказан при идиопатических генерализованных эпилепсиях, так как может вызывать бессудорожный эпилептический статус (*Genton, 2000*).

#### Топирамат

ТПМ — новый ПЭП, разрешенный к применению с 1998 г, в России с 2002 г. В настоящее время ТПМ разрешен к применению в лечении генерализованных и парциальных эпилепсий в качестве моно- и политерапии, начиная с 2 летнего возраста. Он характеризуется множественным механизмом действия (рис. 1 и табл. 3). Поскольку ТПМ действует на большинство известных в настоящее время механизмов развития припадков, соответственно препарат обладает широким спектром применения (рис.1): он модулирует активность потенциал-зависимых натриевых каналов (*Zona et al., 1997*) и вток катионов через каналы рецепторов АМПК/каината (*Poulsen et al., 2004*), ослабляет действие вольтаж-зависимых кальциевых каналов. Другие механизмы действия ТПМ включают усиление тока, индуцируемого через ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, и торможение активности изоферментов карбоангидразы (*Gryder & Rogawski, 2003*). ТПМ может вызывать метаболический ацидоз (*Philippi et al., 1995*), однако серьезный ацидоз наблюдается нечасто (*Lofton & Klein-Schwartz, 2005*). Клиническая эффективность ТПМ показана в различных исследованиях в сравнении с плацебо.

#### Фармакокинетика

ТПМ хорошо и быстро всасывается; концентрация в плазме крови не зависит от приема пищи.

Биодоступность достигает 100%. Препарат слабо связывается с белками плазмы крови, но связывается с эритроцитами. ТПМ выводится в основном с мочой, но некоторая его часть метаболизируется в печени. Метаболиты ТПМ обнаружены, однако они не имеют клинического значения (*Perucca, 1996*). Объем распределения составляет 0,6-0,8 л/кг. Клинический эффект не коррелирует с концентрацией препарата в плазме крови. Независимо от дозы, время полувыведения колеблется в пределах 20-30 часов и уменьшается при одновременном приеме активаторов ферментов печени. Выведение ТПМ ослабляется при нарушении функций почек: у больных с нарушением функций почек средней тяжести (клиренс креатинина 30-69 мл/мин) клиренс ТПМ снижен на 42% по сравнению с нормальной функцией почек (клиренс креатинина >70 мл/мин), а у больных с тяжелым нарушением функций почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) — снижен на 54%. В целом, при серьезном нарушении функций почек дозу ТПМ рекомендуется уменьшить вдвое.

#### Лекарственные взаимодействия

ТПМ не влияет на концентрацию в плазме крови большинства ПЭП, в частности, КБЗ, ВК, ФБ и ПМД (табл. 6). Концентрация ТПМ в сыворотке крови уменьшается примерно на 50% при одновременном применении активаторов ферментов, например, КБЗ или ФТ. В дозах выше 200 мг/сут ТПМ снижает концентрацию в плазме крови эстрогенового компонента комбинированных гормональных контрацептивов (*Rosenfeld et al., 1997*), поэтому во избежание снижения эффективности контрацепции, совместно с ТПМ не следует применять контрацептивы, содержащие малое количество этинилэстрадиола. ТПМ также взаимодействует с антидиабетическим препаратом метформин. Однократный прием ТПМ снижает концентрацию дигоксина в сыворотке крови на 12%, но клиническая значимость этого явления не исследована.

#### Показания к применению и дозировка

После всестороннего изучения в клинических исследованиях (*Sharief et al., 1996; Reife et al., 2000*) ТПМ был разрешен для комбинированной терапии парциальных припадков у детей и подростков, для лечения первичных ГТКП и синдрома Леннокса-Гасто. Поскольку дальнейшие исследования подтвердили эффективность ТПМ при монотерапии парциальных припадков (*Sachdeo et al., 1997*), поэтому препарат в настоящее время разрешен к применению в виде монотерапии.

В целом, для подростков начальная доза ТПМ (в первую неделю лечения) должна составлять 25-50 мг/сут в 2 приема, дозу постепенно повышают

1 раз в 1-2 недели по 25-50 мг/сут. Для взрослых начальная доза ТПМ, применяемого в качестве монотерапии, составляет 100 мг/сут, однако описаны и менее эффективные индивидуальные дозы (25-50 мг/сут). При комбинированной терапии средняя терапевтическая доза ТПМ для взрослых составляет 200-400 мг/сут. Для больных с нормальной функцией почек достаточен интервал между повышениями дозы 4-8 дней, а у больных с клиренсом креатинина <60 мл/мин и у пожилых больных дозу ТПМ следует повышать в 2 раза медленнее, т.е. 1 раз в 10-15 дней. При завершении лечения дозу следует снижать постепенно, на 50-100 мг в неделю (Stefan, 1999).

#### Побочные эффекты

Долгосрочные исследования показали хорошую переносимость и отсутствие симптомов отмены препарата (Ritter et al., 2000). Самым частым побочным эффектом было дозозависимое снижение массы тела (Sander, 1997). Кроме того, наблюдались побочные эффекты со стороны ЦНС — снижение концентрации внимания, психомоторная заторможенность, нарушение речи, головокружение, сонливость, слабость, спутанность сознания и атаксия (см. табл. 5). Возможно развитие парестезий, связанных с торможением активности карбоангидразы. Следует обратить внимание на то, что ТПМ способствует формированию кальций-фосфатных почечных камней из-за ослабления выведения цитратов с мочой и, соответственно повышение рН мочи. В некоторых случаях при применении ТПМ могут появляться симптомы закрытоугольной глаукомы. Данных о применении препарата во время беременности недостаточно, поэтому ТПМ можно применять при беременности только после тщательной оценки соотношения риск-выгода. Монотерапия в дозах 100-200 мг обычно переносится лучше, чем комбинированная терапия.

#### Заключение

ТПМ является эффективным ПЭП в терапии труднокурабельных парциальных припадков, первичных ГТКП и синдрома Леннокса-Гасто. В последнее время ТПМ разрешен в качестве монотерапии любых типов припадков. При применении ТПМ у больных с нарушением функций почек следует учитывать возможность удлинения времени полужизни. Для лечения эпилепсии у пожилых больных могут быть применены малые дозы ТПМ (50-100 мг).

#### Зонисамид

ЗНС — это бензизоксазол с сульфонамидной боковой цепочкой (1,2-бензизоксазол-3-метансульфонамид). Основной механизм действия ЗНС заключается в блокаде натриевых каналов,

ослаблении потенциал-зависимого кальциевого тока Т-типа и ослаблении вызываемого Глу синаптического возбуждения (Schauf, 1987). ЗНС также дозозависимо усиливает базальную секрецию ГАМК без изменения базальной секреции Глу, ослабляет выброс ГАМК и Глу потенцируемый ионами калия (Yoshida et al., 2005). Кроме того, препарат ослабляет перекисное окисление липидов, усиливает серотонин- и дофаминергическую передачу (Okada et al., 1999), связывает свободные радикалы (Komatsu et al., 1995). Слабое торможение активности карбоангидразы под влиянием ЗНС вряд ли вносит вклад в его противоэпилептическое действие (Hammond et al., 1987). В экспериментах на животных ЗНС ослаблял судорожное действие максимального электрошока, но не влиял на судороги, вызываемые пентилентетразолом. С другой стороны, препарат подавлял генерализацию судорог и снижал длительность очаговых судорог, но не влиял на абсансы (MacDonald, 2002). Клиническая эффективность ЗНС была изучена в сравнении с плацебо, в частности, в работе Faught et al. (2001). Частота снижения частоты судорог при применении ЗНС и плацебо составила соотв. 42% и 22%. ЗНС был более эффективен, чем плацебо, в дозах 300-500 мг, но не 100 мг (Brodie et al., 2005).

#### Фармакокинетика

Всасывание препарата не зависит от приема пищи; биодоступность превышает 95%; связывание с белками плазмы крови составляет 40%, время полужизни — 63 часа. ЗНС метаболизируется до 2-сульфамоилацетилфенола, который затем восстанавливается изоферментом 3A4 системы цитохрома P450 (CYP3A4). Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 4-6 часов после приема. Время полужизни ЗНС уменьшается при одновременном приеме КБЗ, ФБ или ФТ (Shah et al., 2002).

#### Показания к применению и дозировка

ЗНС разрешен для комбинированной терапии парциальной эпилепсии со вторичной генерализацией или без нее. Schmidt et al. (1993) и Sackellares et al. (1997) провели исследования с плацебо-контролем. Исследование для регистрации препарата в Японии было проведено Yagi и Seino (1992). Также описано благоприятное влияние на миоклонус у больных с прогрессирующей миоклонической эпилепсией (данные компании Eisai Inc.). Однако ЗНС до сих пор не разрешен для лечения миоклонической эпилепсии или ювенильной миоклонической эпилепсии. В первую неделю лечения препарат применяют в дозе 25 мг/сут в 2 приема; начиная со 2-й недели, дозу повышают на 100 мг 1 раз в неделю до максимальной 500 мг/сут. При одновременном приеме ферментиндуцирующих

ПЭП максимальная концентрация ЗНС в сыворотке крови составляет 10-40 мкг/мл. Если анализ проводят в более поздние сроки, то может потребоваться коррекция дозы.

#### Резюме и заключение

Контролируемые исследования дали важные сведения об эффективности и переносимости ПЭП. *Cramer et al.* (2001) предпринял попытку сравнить эффекты новых ПЭП и вагус-стимуляцию в фармакорезистентных случаях. Оценка эффективности и переносимости новых ПЭП у больных с впервые диагностированной или резистентной эпилепсией также получена при перекрестном анализе данных (*French et al.*, 2004). Из чего можно сделать вывод о пригодности ГБП, ЛТЦ, ЛТД, ОКС, ПГБ, ТПМ, ТГБ и ЗНС для комбинированной терапии резистентных парциальных судорог у взрослых больных. ГБП, ЛТЦ, ЛТД, ОКС и ТПМ также могут применяться для лечения таких судорог у детей. Имеющиеся данные позволяют предположить, что ЛТД и ТПМ эффективны при комбинированной терапии идиопатической генерализованной эпилепсии у взрослых и детей, а также для лечения синдрома Леннокса-Гастро.

Следует учитывать несколько методологических различий этих исследований, в том числе различие протоколов исследований, категорий больных, сроков наблюдения, а также недостатки исследований — проведение только комбинированной терапии, невыясненные оптимальные дозы или применение фиксированных доз у всех больных. Поэтому в дальнейшем необходимо проведение проспективных, рандомизированных исследований с двойным слепым контролем для прямого сравнения эффектов монотерапии старыми и новыми ПЭП.

ПЭП 1-го поколения (ФБ, ПМД, ФТ, КБЗ, ВК) имеют повышенную способность к лекарствен-

ным взаимодействиям и побочным эффектам из-за активации и/или торможения активности ферментов. Помимо нарушения познавательных функций и функций эндокринной системы, длительное применение этих препаратов может сопровождаться изменениями костей (остеопорозом) и соединительной ткани (гиперплазия десен, контрактура Дюпюитрена, гипертрихоз и т.д.); гормональными/метаболическими расстройствами, приводящими к нарушению сексуальных функций (*Isojarvi et al.*, 1995; *Martin et al.*, 1999; *Meador et al.*, 2001; *Herzog et al.*, 2003; *Pack et al.*, 2003). Эти побочные эффекты и взаимодействия наблюдаются реже для большинства ПЭП 2-го поколения, поэтому имеется реальный шанс улучшить переносимость лечения. В контролируемых исследованиях частота досрочного прекращения применения ГБП, ЛТЦ, ЛТД, ОКС, ПГБ и ТПМ была меньше, чем для КБЗ, ВК и ФТ. Таким образом, применение ПЭП 2-го поколения улучшает переносимость и соблюдение режима приема ПЭП больными, имеет лучшую фармакокинетику, безопасность. В целом эффективность препаратов 1 и 2 поколения сопоставима. Для суждения о тератогенном потенциале ПЭП 2-го поколения требуется дальнейшее накопление материала.

ПЭП 2-го поколения лишь умеренно снижают частоту приступов при фармакорезистентной эпилепсии и существенно не влияют на естественное течение заболевания. В настоящее время целый ряд ПЭП проходят доклинические и клинические исследования. Особый интерес представляют ПЭП, обладающие нейропротективным действием. Ученых также интересуют их профилактические в отношении развития эпилепсии свойства. Поиск новых мишеней для этих препаратов продолжается (*Löscher&Schmidt*, 2004; *Stefan et al.*, 2006).

#### Литература

1. Власов П.Н. (2002). Клиническая характеристика и перспективы использования новых противоэпилептических препаратов у взрослых. Фарматека. 1, 25-33.
2. Власов П.Н. (2004). Опыт клинического применения ламотриджина, топирамата и леветирацетама у взрослых за рубежом и в России. Фарматека. 19/20, 52-56.
3. Abstracts of Ninth Eliat Conference on New Antiepileptic Drugs (2008). Sitges, Spain June 15-19, 101 p.
4. *Cunnington M., Tennis P.* (2005). Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 64, 955-60.
5. *French, J. A., Kanner, A. S. M., Bautista, J., Abou-Khalil, B., Browne, T., Harden, C. L., et al.* (2004). Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 45(5), 410-423.
6. *Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al.* (2006). ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 47, 1094-1120.
7. *Isojarvi J.I., Lofgren E., Juntunen K.S.T., et al.* (2004). Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology* 62, 247-253.
8. *Kaiser S., Selai C.E., Trimble M.R.* (2002). Long-term follow-up of topiramate and lamotrigine: a perspective on quality of life. *Seizure* 11, 356-360.
9. *Löscher, W., & Schmidt, D.* (2004). New horizons in the development of antiepileptic drugs II: the search for new targets. *Epilepsy Res* 60, 77-159.
10. *Morrow J., Russell A., Guthrie E., et al.* (2006). Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77, 193-198.
11. *Perucca, E., & Kupferberg, H. J.* (2004). In R. H. Levy, R. Mattson, B. S. Meldrum, & E. Perucca (Eds.), *Antiepileptic drugs* (pp. 913-916). (5th ed.). Lippincott: William and Wilkins.
12. *Stefan, H., Lopes da Silva, F. H., Löscher, W., Schmidt, D., Perucca, E., Brodie, M. J., et al.* (2006). Epileptogenesis and rational therapeutic strategies. *Acta Neurol Scand* 113, 139-155.
13. *Tomson T., Palm R., Kallen K., et al.* (2007). Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 48, 1111-1116.

Со всем списком литературы можно ознакомиться у автора статьи: Власов Павел Николаевич, vpr\_neuro@mail.ru.