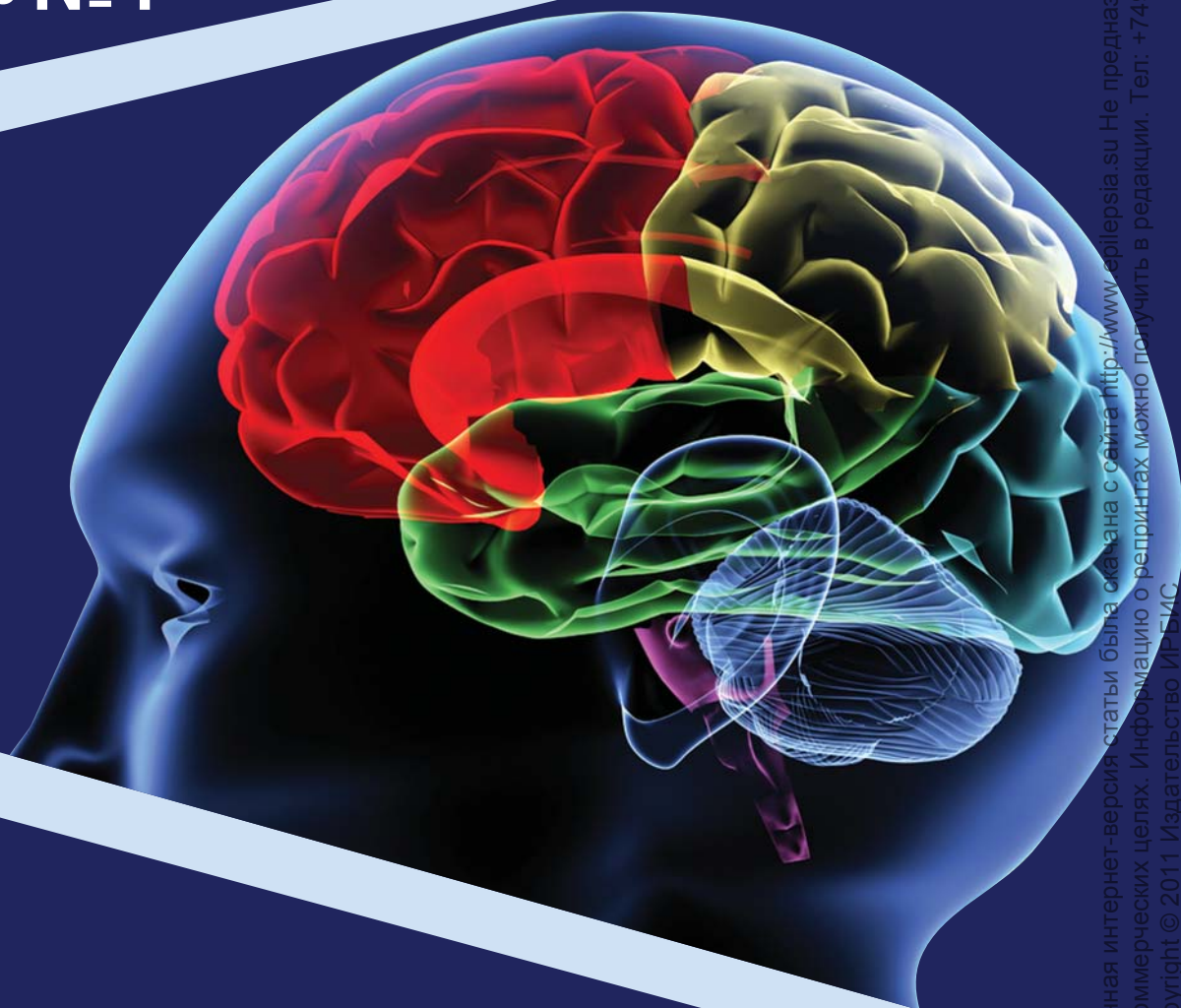


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России  
Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2011 Том 3 №4



Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов  
и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru)  
Copyright © 2011 Издательство ИРБИС

# РАЦИОНАЛЬНАЯ ПОЛИТЕРАПИЯ ЭПИЛЕПСИИ

Белоусова Е.Д.

Отделение психоневрологии и эпилептологии ФГБУ МНИИ педиатрии  
и детской хирургии Минздравсоцразвития России

Около 30% пациентам с эпилепсией придется применять комбинированную терапию антиэпилептическими препаратами (АЭП) или политерапию. Под политерапией понимается одновременный прием пациентов двух (в исключительно редких случаях - трех) АЭП.

Концепция рациональной политерапии эпилепсии впервые возникла в 19 веке и заключалась в том, что применение двух препаратов с разными механизмами действия более эффективно, чем препаратов со схожим механизмом действия. Этот теоретический посыл до сих пор остается актуальным. Общие принципы рациональной политерапии эпилепсии являются одинаковыми для детей и взрослых. В настоящее время считается, что при подборе комбинаций АЭП необходимо учитывать следующие три аспекта:

1. Механизм действия АЭП;
2. Фармакокинетические взаимодействия АЭП;
3. Фармакодинамические взаимодействия АЭП.

Конечно, выбор второго препарата в соответствии с механизмом действия представляется заманчивым и чрезвычайно важным. Тем не менее, редко встречаются эпилепсии с хорошо известным патогенезом. И, наоборот, у большинства АЭП точные механизмы противосудорожного эффекта изучены недостаточно. Поэтому, к сожалению, пока мало данных по избирательной чувствительности отдельных эпилептических синдромов к определенным АЭП (то есть к их механизмам действия). Пожалуй, единственным убедительным примером подобного рода является высокая чувствительность эпилептических спазмов при туберозном склерозе к вигабатрину. Таким образом, на наш взгляд, подбор комбинации АЭП в соответствии с механизмом действия – дело будущего. Но в любой ситуации не следует назначать двух АЭП с одинаковым механизмом действия. Для практического врача, на наш взгляд, более важно знать фармакокинетические и фармакодинамические аспекты взаимодействия АЭП для подбора оптимальной их комбинации. Рассматриваются конкретные примеры комбинаций конкретных антиэпилептических препаратов с точки зрения фармакокинетики и фармакодинамики (см. слайды).

## Концепция рациональной политерапии

- заключается в том, что применение препаратов с разными механизмами действия более эффективно, чем препаратами со схожим механизмом действия
- Концепция логически обоснована множественными механизмами эпилептогенеза
- Ранняя попытка политерапии – в 19 веке препарат нервин (смесь бромида, мышьяка и пиротоксина)

## При подборе комбинаций АЭП необходимо учитывать

- Механизм действия препаратов
- Фармакокинетические взаимодействия АЭП
- Фармакодинамические взаимодействия АЭП

## Фармакокинетические особенности АЭП

- Все, что связано с всасыванием, распределением в тканях, метаболизмом и выведением препарата
- Метаболизм препаратов отчасти зависит от системы цитохромов (ферментов)
- Карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин – активаторы ферментов, вальпроат - ингибитор

### Фармакодинамические взаимодействия АЭП

- Происходят без изменений концентрации препарата в крови и головном мозге
- Препараты могут быть синергичны (усиливать действие друг друга) и антагонистичны
- Синергизм и антагонизм отмечаются не только в отношении противосудорожного эффекта, но и в отношении побочных эффектов
- Оптимальный вариант – синергизм в противосудорожном эффекте и нейротоксический антагонизм

### Вальпроат + леветирацетам

- Синергизм по противосудорожному эффекту (более чем для комбинаций ЛЕВ с другими АЭП)
- Отсутствие дополнительной нейротоксичности
- Не вступают в фармакокинетические взаимодействия
- В неконтролируемом исследовании при добавлении высоких доз леветирацетама к другим АЭП в ситуации тяжелой парциальной эпилепсии у пациентов с умственной отсталостью, описано увеличение числа приступов (Nakken K.O. et al, 2003)
- Осторожно назначать у пациентов с психиатрическими нарушениями?

### Вальпроат + карбамазепин

- Синергизм препаратов в отношении противосудорожного эффекта
- Синергизм в отношении побочных эффектов
- Фармакокинетические взаимодействия: карбамазепин уменьшает концентрацию вальпроата в крови, вальпроат увеличивает концентрацию 10,11-эпоксидов (промежуточные метаболиты карбамазепина, обуславливающие токсические эффекты)

### Вальпроат + ламотриджин

- Темп титрации ламотриджина при добавлении к вальпроату должен быть медленным: доза увеличивается 1 раз в 2 недели
- Стартовая доза ЛТЖ 0,15 мг на кг веса, титрация по 0,3 мг на кг веса
- Комбинация чревата высоким процентом сыпи – 19 – 20%. Группа риска по развитию сыпи – дети до трех лет.

### Вальпроат + карбамазепин

- Недостатки комбинации: невозможность применения высоких доз того и другого препарата
- Побочные эффекты в основном от карбамазепина – атаксия, сонливость, двоение в глазах
- Требуется контроль концентрации и того, и другого препарата
- Токсические эффекты могут быть при нормальной концентрации карбамазепина в крови

### Вальпроат + топирамат

- Данные по синергизму и антагонизму отсутствуют
- Значимых фармакокинетических взаимодействий нет
- Стартовая доза топирамата 1-3 мг на кг веса, наращивать по 1-3 мг на кг 1 раз в 1-2 недели
- Средняя терапевтическая доза топирамата 5-9 мг на кг веса в сутки
- В комбинированной терапии топирамат хуже переносится, чем в монотерапии
- Необходимо следить за познавательными и речевыми нарушениями

### Вальпроат + окскарбазепин

- По эффективности окскарбазепин не уступает карбамазепину
- Окскарбазепин – слабый индуктор ферментов печени и не вызовет значительного снижения вальпроата
- Комбинация будет лучше переносимой, чем вальпроат + карбамазепин

### Вальпроат + ламотриджин

- Синергизм в отношении противосудорожного эффекта
- Антагонизм в отношении нейротоксических эффектов
- Ламотриджин увеличивает концентрацию вальпроата в крови, поэтому у детей до 12 лет доза вальпроата не должна быть выше 5 мг на кг веса