

## 3.3.6. ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / PHARMACOLOGY

УДК 615-038

DOI: 10.55531/2072-2354.2023.23.2.43-52

### ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЭПИЛЕПСИИ: НОВЫЕ РЕШЕНИЯ СТАРЫХ ПРОБЛЕМ

**А.С. Романов, Е.Ф. Шарахова**

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул, Россия)

**Для цитирования:** Романов А.С., Шарахова Е.Ф. Фармакотерапия эпилепсии: новые решения старых проблем. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(2):43-52. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.2.43-52

#### ■ Сведения об авторах

Романов А.С. – аспирант кафедры фармации. ORCID: 0000-0001-6641-8803 E-mail: anton.joerom@gmail.com

Шарахова Е.Ф. – д-р фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой фармации. ORCID: 0000-0002-3143-8748 E-mail: shef3100@yandex.ru

Рукопись получена: 18.01.2023

Рецензия получена: 13.02.2023

Решение о публикации: 09.04.2023

#### ■ Аннотация

Литературный обзор содержит обновленную информацию о последних достижениях противоэпилептической фармакотерапии. В статье рассмотрены механизмы действия препаратов, диапазон эффективности, побочные эффекты и фермент-индуцирующие свойства, потенциальная тератогенность.

Анализ литературы показал, что часть проблем пациентов с эпилепсией остаются нерешенными. Несмотря на увеличение числа антиконвульсантов, треть пациентов по-прежнему остаются фармакорезистентными к противоэпилептической терапии и продолжают страдать от приступов. Надежда на сокращение доли пациентов с неконтролируемыми приступами основывается на будущих терапевтических разработках, включая таргетную терапию, нацеленную на молекулярные механизмы, которые лежат в основе патогенеза эпилепсии. Клинические результаты у пациентов с эпилепсией также могут значительно улучшиться благодаря разработке новых высокоточных методов диагностики и лечения, выявлению биомаркеров для разработки лекарств, а также рутинному клиническому наблюдению и внедрению действительно инновационных методов лечения, модифицирующих заболевание.

■ **Ключевые слова:** эпилепсия, противоэпилептические препараты, антиконвульсанты, побочные эффекты.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

#### ■ Список сокращений

ПЭП – противоэпилептический препарат; МНН – международное непатентованное наименование; ПЭ – побочный эффект; ВПР – врожденный порок развития; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ЛГ – синдром Леннокса – Гасто; ИС – инфантильный спазм; СД – синдром Драве.

### PHARMACOTHERAPY OF EPILEPSY: NEW SOLUTIONS TO OLD PROBLEMS

**Anton S. Romanov, Elena F. Sharahova**

Altai State Medical University (Barnaul, Russia)

**Citation:** Romanov AS, Sharahova EF. *Pharmacotherapy of epilepsy: New solutions to old problems. Aspirantskiy vestnik Povolzhya*. 2023;23(2):43-52. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.2.43-52

#### ■ Information about authors

Anton S. Romanov – a postgraduate student of the Department of pharmacy. ORCID: 0000-0001-6641-8803 E-mail: anton.joerom@gmail.com

Elena F. Sharahova – PhD, Professor, Head of the Department of pharmacy. ORCID: 0000-0002-3143-8748 E-mail: shef3100@yandex.ru

Received: 18.01.2023

Revision Received: 13.02.2023

Accepted: 09.04.2023

#### ■ Abstract

The literature review provides an update on recent advances in antiepileptic pharmacotherapy. The article considers the mechanisms of action of the drugs, the range of efficacy, side effects and enzyme-inducing properties, potential teratogenicity.

A review of the literature revealed some of the problems of patients with epilepsy remaining unresolved to this day. Despite an increase in the number of anticonvulsants in recent years, one-third of patients are pharmacoresistant to antiepileptic therapy and continue to suffer from seizures. The hope for reducing the proportion of patients with uncontrolled seizures rests on future therapeutic developments, including targeted therapies aimed at the molecular mechanisms underlying the epilepsy pathogenesis. Clinical outcomes in patients with epilepsy could also significantly improve with advances in the development of new highly accurate diagnostic and treatment methods, the identification of biomarkers for drug development, as well as routine clinical follow-up and the introduction of truly innovative disease-modifying therapies.

■ **Keywords:** epilepsy, antiepileptic drugs, anticonvulsants, side effects.

■ **Conflict of interest:** nothing to disclose.

## ВВЕДЕНИЕ

Лечение эпилепсии основывается в первую очередь на противосудорожной терапии, правильный выбор которой способен полностью контролировать приступы примерно у двух третей пациентов. Арсенал противоэпилептических препаратов значительно расширился за последние три десятилетия и в настоящее время включает более 30 различных МНН. Знание спектра эффективности, клинической фармакологии (скорости абсорбции, клиренса, лекарственных взаимодействий), побочных эффектов и способов применения отдельных противоэпилептических препаратов имеет существенное значение для оптимального лечения эпилепсии.

Литературный обзор содержит обновленную информацию о последних достижениях противоэпилептической фармакотерапии. В статье рассмотрены механизмы действия препаратов, диапазон эффективности, побочные эффекты и фермент-индуцирующие свойства, потенциальная тератогенность.

Ссылки идентифицированы с помощью поисковых запросов Medline/PubMed и Google Scholar, опубликованных на английском языке в период с января 2017 года по декабрь 2021 года (5 лет), с поисковыми условиями: припадок / приступ или эпилепсия. В результате указанного поиска было получено 85 тезисов. На основе оригинальности и актуальности для данной темы в обзор включено 30 статей.

Эпилепсия – это одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний, поражающее людей любого возраста и этнической принадлежности. В промышленно развитых странах у 3–4% людей в течение жизни развивается эпилепсия. Эпилепсия оказывает пагубное воздействие на социальное, профессиональное, физическое и психологическое благополучие. В исследовании «Глобальное бремя болезней 2010» эпилепсия заняла четвертое место среди 220 заболеваний по степени тяжести инвалидизации [1].

Прогресс в области геномных технологий обнажает сложную генетическую архитектуру распространенных типов эпилепсии и приводит к смене парадигмы. Эпилепсия – это симптомокомплекс с множеством факторов риска и сильной генетической предрасположенностью [2].

На сегодняшний день имеющиеся в арсенале врачей примерно 30 международных непатентованных наименований (МНН) противоэпилептических препаратов (ПЭП) с 7 различными механизмами действия – это возможность применять и рациональную, и эмпирическую комбинированную терапию. Однако количество препаратов с различными механизмами действия настолько велико, что как в доклинических, так и в клинических условиях разработка исследований комбинированных методов лечения представляет собой серьезную проблему [3].

## ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ

Лечение эпилепсии развивалось на протяжении тысячелетий вместе с пониманием самой болезни. Современное лечение началось с бромистого калия, который впервые был упомянут в журнале *Lancet* в 1857 году [4]. Открытие в 1912 году противосудорожных свойств фенобарбитала ознаменовало новую эру в терапии эпилепсии, ранее считавшейся неизлечимой.

Эволюция ПЭП насчитывает несколько этапов и характеризуется смещением фокуса внимания с эффективности терапии на ранних этапах в начале XX века в сторону переносимости и безопасности уже с момента появления таких препаратов, как карбамазепин (1965 г.) и вальпроевая кислота (1967 г.). Дальнейшие исследования переносимости этих препаратов выявили ряд ограничений их применения, проложив дорогу препаратам новой генерации, удовлетворяющим данным параметрам.

В XX веке медикаментозное лечение эпилепсии добилось существенного прогресса. Если еще в 1989 году существовало всего 4 основных ПЭП: фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин и вальпроат, то после расширения фундаментальных и клинических исследований 1980-е, 1990-е годы ознаменовались появлением еще десяти новых препаратов: фелбамата, габапентина, ламотриджина, топирамата, тиагабина, вигабатрина, зонисамида, леветирацетама, окскарбазепина и фосфенитоина [5].

В XXI веке темпы исследований ускорились. В первое десятилетие были одобрены прегалин и лакозамид, во втором – еще 10 ПЭП: руфинамид, стирипентол, эзогабин / ретигабин (введенные и впоследствии отмененные из-за побочных эффектов (ПЭ)), эликарбазепин, перампанел, бриварацетам, каннабидиол, ценобамат, эверолимус, фенфлурамин [3]. За последние пять лет было выведено на мировой рынок пять новых МНН ПЭП: бриварацетам, каннабидиол, ценобамат, эверолимус и фенфлурамин. История создания препаратов иллюстрирует различные стратегии разработки новых молекул: от модификации уже известных действующих веществ до разработки новых высокоэффективных молекул.

Пример модификации в химическом строении – бриварацетам, который был выбран после обширного доклинического скрининга большого количества производных леветирацетама. По сравнению с леветирацетамом бриварацетам обладает более высоким сродством к синаптическому везикулу SV2A и аналогичным фармакологическим профилем.

Каннабидиол, фенфлурамин и эверолимус являются примерами препаратов, первоначально одобренных для других показаний, отличных от эпилепсии. Так, каннабидиол был впервые зарегистрирован в виде комбинированного назального спрея для лечения спастичности, связанной с рассеянным склерозом. Фенфлурамин первоначально использовался

Таблица 1 / Table 1

**Спектр эффективности противозепилептических препаратов [26]**  
**The spectrum of antiepileptic drugs efficacy [26]**

ПЭП	Фокальные приступы	Генерализованные тонико-клонические приступы	Генерализованные приступы абсансы	Генерализованные миоклонические приступы	Синдром Леннокса – Гасто / инфантильные спазмы / синдром Драве
Фенобарбитал	I	предположительно, не доказано в I	неэффективно	IV	
Фенитоин	I	предположительно, не доказано в I	неэффективно	неэффективно	
Карбамазепин	I	предположительно, не доказано в I	неэффективно	неэффективно	
Оскарбазепин	I	?	неэффективно	неэффективно	
Эсликарбазепин	I	?	неэффективно	неэффективно	
Вальпроат	I	предположительно, не доказано в I	I	предположительно, не доказано в I	предположительно, не доказано в I
Этосуксимид	неэффективно	неэффективно	I	неэффективно	
Клобазам	предположительно, не доказано в I	предположительно, не доказано в I		предположительно, не доказано в I	I ЛГ
Фелбамат	I	предположительно, не доказано в I	?	?	I ЛГ
Габапентин	I	неэффективно	неэффективно	неэффективно	
Прегабалин	I	неэффективно	неэффективно	неэффективно	
Ламотриджин	I	I	предположительно, не доказано в I	различные данные	I ЛГ
Топирамат	I	I	неэффективно в одном I	?	I ЛГ
Тиагабин	I	неэффективно	неэффективно	неэффективно	
Леветирацетам	I	I	предположительно, не доказано в I	I	
Бриварацетам	I	?	?	?	
Зонисамид	I	предположительно, не доказано в I	предположительно, не доказано в I	предположительно, не доказано в I	
Лакосамид	I	?	неэффективно	неэффективно	
Вигабатрин	I	неэффективно	неэффективно	неэффективно	I ИС
Руфинамид	I, не одобрен FDA			?	I ЛГ
Перампанел	I	I	?	IV	
Каннабидиол	I	?	?	?	I ЛГ и СД

Примечание. I – исследования I класса; ЛГ – синдром Леннокса – Гасто; ИС – инфантильные спазмы; СД – синдром Драве; пустые ячейки означают отсутствие убедительных данных.

для снижения аппетита, а эверолимус – для лечения распространенного рака почки, гигантоклеточной астроцитомы, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и других опухолей [5].

В 2017 году эверолимус был одобрен для лечения фокальных судорог у пациентов с комплексом туберозного склероза. Эверолимус относится к определенному классу соединений, называемых ингибиторами mTOR. Нарушение регуляции путей mTOR вовлечено в комплекс туберозного склероза, фокальную кортикальную дисплазию, ганглиogliому и гемимегалоэнцефалию [8].

Ценобамат был недавно одобрен FDA для лечения фокальных судорог у взрослых и ожидает одобрения Европейского медицинского агентства (EMA). Ценобамат ингибирует натриевые токи и является аллостерическим модулятором ГАМК(A)-канала небензодиазепиновым способом [9].

Каннабидиол – новейший препарат, одобренный для лечения фокальных судорог с многообещающими результатами эффективности, однако пациенты должны быть проинформированы о повышенном

риске потенциально угрожающей жизни побочной реакции – развитию редкого тяжелого лекарственно-индуцированного синдрома гиперчувствительности [8]. Каннабидиол одобрен для лечения эпилепсии у пациентов с синдромами Леннокса – Гасто и Драве в возрасте от 2 лет. Эти синдромы нельзя считать фокальными эпилепсиями, несмотря на то что у этих пациентов фокальные судороги могут быть частью синдрома. Данные об эффективности каннабидиола при фокальных судорогах более чем скудны, и большая их часть поступает в результате применения у детей [10].

Фенфлурамин является многообещающей перепрофилированной терапией, специально предназначенной для лечения судорог при синдроме Драве. В связи с тем, что нарушение гомеостаза серотонина может быть связано с увеличением потребления пищи, фенфлурамин, действующий через серотонинергический механизм, первоначально использовался в качестве препарата, снижающего аппетит. Проблемы с сердечно-сосудистой системой привели к его временной отмене. Позже в результате

отдельных клинических наблюдений было предложено новое показание для пациентов с эпилепсией. Широкое применение генетического тестирования позволило классифицировать (преимущественно с синдромом Драве) пациентов, у которых был замечен эффект. Противозепитические свойства препарата были подтверждены на молекулярном уровне на моделях рыб-зебр [11].

Несколько новых ПЭП прошли сравнительные испытания в качестве терапии первой линии, продемонстрировав равную эффективность (таблица 1), а переносимость – равную или лучшую, чем у старых ПЭП. Список включает ламотриджин, окскарбазепин, леветирацетам, топирамат, зонисамид, лакосамид, прегабалин и эсликарбазепин [6].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) недавно приняло политику, согласно которой эффективность препарата в качестве дополнительной терапии у взрослых может быть экстраполирована на эффективность в монотерапии. Кроме того, эффективность у взрослых может быть экстраполирована на эффективность у детей в возрасте от 4 лет [6, 7]. Исходя из этого, показания к применению таких ПЭП, как эсликарбазепин, перампанел, лакосамид, бриварацетам, были расширены [7].

Успехи в лечении эпилепсии достигнуты не только благодаря разработке новых препаратов и открытиям новых мишеней, но и путем улучшения фармацевтической рецептуры уже доступных лекарственных средств. Одной из областей, в которой за последние 5 лет достигнут значительный прогресс, является разработка новых форм выпуска ПЭП для купирования серии судорожных приступов и эпилептического статуса вне стационара [12]. До 2018 года единственным одобренным FDA ПЭП для внебольничного применения был ректальный гель диазепама. В 2019 году FDA одобрило два дополнительных препарата для этого показания – интраназальный мидазолам [13] и интраназальный диазепам [14]. Удобство применения назальной лекарственной формы связано с быстрым наступлением противосудорожного эффекта, тем самым приступы купируются до наступления эпилептического статуса.

Также достигнут значительный прогресс в выявлении геномных предикторов идиосинкразических реакций на ПЭП благодаря развитию фармакогеномики – науки, изучающей вариации в генах, кодирующих ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, транспортеры и лекарственные мишени до того, как эти вариации начнут влиять на распределение препарата и провоцируют соответствующую реакцию [1].

Вместе с тем определены лекарственной устойчивости, предложенное Международной противозепитической лигой (ILAE), ввело понятие «устойчивая свобода от приступов», которое представляет собой единственную меру эффективности, неизменно

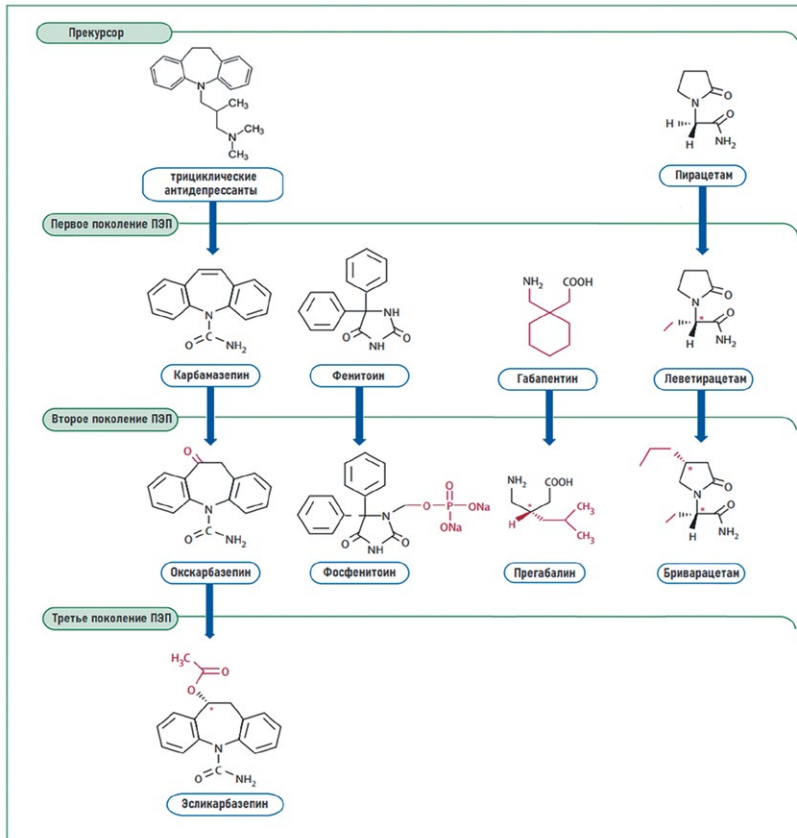
связанную с улучшением качества жизни больного [15]. В этом аспекте удручают исследования результатов лечения эпилепсии, демонстрирующие следующее. Треть пациентов контролируется одним ПЭП. Другой трети, чтобы достичь свободы от приступов, требуется комбинация двух или более препаратов. У оставшейся же трети шансы по-прежнему значительно ниже, и у этих пациентов неконтролируемые приступы сохраняются на протяжении всей жизни [5]. Показатель достижения свободы от приступов в 1980-х годах при применении 4 «старых» ПЭП был схожим с показателем в 2014 году после выхода на рынок большинства новых препаратов. Приблизительно 35% пациентов по-прежнему страдают фармакорезистентной эпилепсией. Большинство новых ПЭП в исследованиях III фазы продемонстрировали разочаровывающе низкую свободу от приступов (2–7%). При этом отмечается, что в некоторой степени низкий показатель ремиссии эпилепсии в 35% идет вразрез с реальными улучшениями в лечении, достигнутыми при применении новых препаратов: профиль ПЭ некоторых новых ПЭП стал значительно лучше, что и способствует повышению уровня качества жизни пациентов [3].

ПЭП являются основой лечения эпилепсии, и около 70% пациентов достигают хорошего контроля приступов только с помощью медикаментозной терапии. Обширный выбор ПЭП позволил предлагать индивидуальные планы лечения, основанные на уникальных профилях пациентов. Однако постоянно растущий ассортимент лекарств создает проблему выбора стартового препарата для лечащего врача. Неудобством является значительный объем знаний, необходимый врачу для оптимального использования препаратов. Существует риск назначения ПЭП по несоответствующим показаниям или выбор неверного режима дозирования, что может привести к тяжелым последствиям. К тому же количество данных, сравнивающих эффективность одного препарата с другим, ограничено. Дополнительным разочаровывающим фактом остается то, что, несмотря на расширение выбора, ПЭП лечить по-прежнему способны только симптомы судорог, не добиваясь какого-либо значительного прогресса в обращении патологического процесса вспять или остановке основного механизма эпилептогенеза за счет нейропротекции [4].

## РАЗРАБОТКА ПЭП

На этапе разработки терапевтический потенциал ПЭП в значительной степени зависит от их характеристик на моделях приступов эпилепсии у животных. Новая эра систематического развития ПЭП началась в 1974 году, когда Национальный институт неврологических расстройств (США) способствовал разработке новых химических препаратов для лечения эпилепсии. Модель максимального электрошокового припадка, в которой электрический стимул, применяемый через роговичные электроды, вызывает





**Рисунок 1.** Примеры прогресса в химическом строении при разработке противосудорожных препаратов [16, 17].

**Figure 1.** Examples of chemical structure progress in the development of antiepileptic drugs [16, 17].

тоническое разгибание задней конечности, является важным первым скринингом для потенциальных лекарств, блокирующих тонико-клонические припадки у человека. Также для раннего выявления противосудорожных средств используются модели, в которых химически индуцированные конвульсии вызываются подкожным введением антагониста рецептора ГАМК(A) – пентилентетразола. Исследуемые ПЭП также оцениваются на конкретных моделях животных, таких как модели с миндалиной или гиппокампом. Совсем недавно были разработаны фенотипы, соответствующие фармакорезистентной эпилепсии, такие как фенитоинрезистентная крыса. Кроме того, были разработаны генетические модели мышей с признаками человеческой эпилепсии, возникающей в результате специфического дефекта гена, такого как SCN1A, и в настоящее время используются для изучения патофизиологии эпилепсии на молекулярном и генетическом уровнях [4].

Использование моделей простых эпилептических приступов на животных, таких как методика максимального электрошока, стало неотъемлемой проблемой при разработке новых антиконвульсантов. Некоторые препараты, к примеру леветирацетам, были мало- или неэффективны в эксперименте на подобных моделях, хотя показали высокую

противосудорожную активность на практике [3].

Примеры прогресса в химическом строении при разработке ПЭП представлены на рисунке 1.

## МИШЕНИ ПЭП

Изменение в подходах ведения скрининговых программ разработки новых ПЭП привело к появлению в арсенале врачей широкого спектра препаратов с 7 различными механизмами противосудорожного действия.

1. Блокаторы натриевых каналов: а) быстрая инактивация натриевых каналов (фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, а также отчасти фелбамат, топирамат), б) медленная инактивация натриевых каналов (лакосамид, эсликарбазепин [7]).

2. Модуляция  $\alpha/\delta 2$  рецепторов кальциевых каналов (габепентин, прегабалин).

3. Модуляция T-кальциевых каналов (этосуксимид).

4. Воздействие на калиевые каналы (эзогабин / ретигабин, выведен из практики из-за ПЭ, но возможно появление второго поколения).

5. Модуляция ГАМК-эргического торможения / ингибирования (фенобарбитал, вальпроат, бензодиазепины, включая клобазам, вигабатрин, тиагабин, габапентин, прегабалин [8]).

6. Антагонизм к глутаматергическому AMPA рецептору (перампанел).

7. Модуляция субъединиц SV2A (леветирацетам, бриварацетам) [3].

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Полные механизмы действия нескольких ПЭП, в том числе широко используемых, до сих пор полностью не изучены, их можно обобщить лишь в общих чертах [4]. Мишени противосудорожных препаратов представлены в таблице 2.

Для того чтобы проявлять противосудорожную активность, лекарственное средство должно воздействовать на одну или несколько молекул-мишеней в головном мозге. Эти воздействия включают ионные каналы, переносчики нейромедиаторов (нейротрансмиттеры) и ферменты метаболизма нейромедиаторов. Классификация действия ПЭП в соответствии с воздействием включает: (1) модуляцию вольтаж-зависимых ионных каналов; (2) усиление синаптического торможения; (3) ингибирование синаптического возбуждения [18].

Мишени для ПЭП включают в себя клеточные механизмы генерации судорог. Возбуждение (чрезмерное) посредством участников: а) ток ионов  $Na^+$ ,

Ca<sup>2+</sup> внутрь клетки, б) нейротрансмиттеров: глутамат, аспартат, в) транспортных везикул для доставки нейротрансмиттеров. Подавление / ингибирование (недостаточное) посредством участников: а) ток ионов Cl<sup>-</sup> внутрь клетки, ионов K<sup>+</sup> - из клетки, б) нейротрансмиттеров ГАМК. ПЭП могут напрямую воздействовать на тот или иной канал или опосредованно влиять на синтез, метаболизм или функцию нейротрансмиттеров [19].

Конечные эффекты этих взаимодействий заключаются в изменении разрядных свойств нейронов и уменьшении синхронизации в нейрональных сетях. Кроме того, ПЭП препятствуют распространению аномального возбуждения на отдаленные участки мозга, что необходимо для подавления поведенческой судорожной активности.

Ключевыми мишенями воздействия ПЭП являются вольтаж-зависимые ионные каналы (включая натриевые, кальциевые и калиевые). Они формируют подпороговые электрические импульсы нейрона, позволяющие ему запускать потенциалы действия, регулируют его реакцию на синаптические сигналы, способствуют пароксизмальному сдвигу деполяризации, синхронизации нейронов и распространению приступов, тем самым препятствуют развитию клинической картины эпилепсии [19].

Наиболее распространенным и хорошо известным механизмом действия современных ПЭП является блокада натриевых каналов. Блокаторы натриевых каналов (БНК) являются базовыми препаратами первоочередного выбора для лечения фокальных приступов при симптоматической фокальной эпилепсии [20].

## СВЯЗЬ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ С ПСИХИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Подавляя судороги, ПЭП воздействуют на различные механизмы и молекулярные мишени, участвующие в регуляции нервной возбудимости. К ним относятся ингибирующая (ГАМКергическая) и возбуждающая (глутаматергическая) нейротрансмиссия, а также ионная (натриевая и кальциевая) проводимость по вольтаж-зависимым ионным каналам. Эти же механизмы и мишени участвуют в регуляции настроения и поведения, что может объяснить, почему каждый ПЭП связан со специфическими психотропными эффектами.

Механизм действия ПЭП, наряду с основным неврологическим состоянием и анамнезом больного, является переменной, от которой зависят психотропные эффекты терапии [21, 23]. До 50% больных эпилепсией отмечают негативное влияние терапии на когнитивную сферу, связанное со снижением возбудимости нейронов и подавлением передачи нейромедиаторов [22]. Связь между механизмами действия препаратов и психическими нарушениями, вероятно, происходит на уровне корковых и подкорковых нейрональных сетей головного мозга в области амигдалы и гиппокампа с вовлечением ионных

каналов и систем нейротрансмиттеров (моноамины, глутамат, ГАМК) [24].

Часто бывает трудно определить, какие психопатологические проявления обусловлены именно терапией, поскольку психиатрические осложнения у пациентов с эпилепсией обусловлены множеством факторов, и ПЭП является лишь одной из многих предполагаемых причин. Более того, механизмы действия ПЭП до сих пор изучены не в полной мере. Как и в случае с несколькими другими классами лекарств, ПЭП оказывают разнообразное действие на биологические системы, и лишь некоторые из этих воздействий связаны с желаемым противосудорожным эффектом.

Нынешнее понимание механизмов, лежащих в основе влияния ПЭП на настроение и поведение, далеко от завершения. Для некоторых препаратов, таких как леветирацетам или ретигабин, которые не действуют (или могут действовать лишь незначительно) на традиционные мишени, описанные выше, механизмы, ответственные за их психотропные эффекты, еще предстоит обнаружить [25].

Неизвестные механизмы также могут лежать в основе различий в психотропных профилях между ПЭП со схожим действием. Новые молекулярные мишени, например, белок синаптических везикул SV2A или нейронные вольтаж-зависимые калиевые каналы Kv7, роль которых в настроении и поведении еще не исследована, могут объяснять такие специфические психотропные эффекты. Также следует отметить, что знания о влиянии ПЭП на настроение и поведение либо недостаточны, либо полностью отсутствуют, при этом доступные данные получены из исследований, которые страдают от методологических ограничений [21].

## СТАРЫЕ И НОВЫЕ АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ

Разработка ПЭП второго и третьего поколений была направлена на устранение недостатков препаратов первого поколения (барбитуратов, бензодиазепинов, карбамазепина, этосуксимида, фенитоина и вальпроата), таких как неблагоприятная фармакокинетика и профили лекарственного взаимодействия, а также неэффективность в ряде случаев и склонность вызывать множество ПЭ [15].

Разделение ПЭП на поколения (старые, новые, новейшие) является условным и представляет лишь исторический интерес с точки зрения поступления препарата в продажу. Препараты, доступные после 1995 года, принято считать II поколением, после 2010 года – III поколением.

Сравнительный анализ ПЭП по эффективности и метаанализ демонстрируют, что большинство сравнительных исследований старых и новых ПЭП показывает одинаковую эффективность (таблица 2). На практике по своей эффективности старые и новые ПЭП также не сильно различаются между собой, различия касаются ПЭ, их остроты и степени выраженности.

Таблица 2 / Table 2

Мишени противосудорожных препаратов [7, 21]  
The targets of antiepileptic drugs [7, 21]

Поколение ПЭП	ПЭП	Блокада вольтаж-зависимых Na <sup>+</sup> каналов	Блокада вольтаж-зависимых Ca <sup>2+</sup> каналов (подтип канала)	Усиление передачи ГАМК	Ингибирование передачи глутамата (подтип рецептора)	Иной механизм
Первое поколение	Барбитураты	-	?	++	?	+
	Фенитоин	++	?	?	?	+
	Этосуксимид	-	++ (T)	-	-	?
	Бензодиазепины	-	-	++	-	-
	Карбамазепин	++	+(L)	?	+(NMDA)	+
	Вальпроат	?	+(T)	+	+(NMDA)	++
Второе поколение	Вигабатрин	-	-	++	-	-
	Зонисамид	++	++ (N, P, T)	+	?	+
	Ламотриджин	++	++ (N, P/Q, R, T)	+	++ (NMDA, AMPA)	+
	Фелбамат	++	+(L)	+	++ (NMDA)	+
	Габапентин	-	+(N, P/Q)	?	-	?
	Топирамат	++	+(L)	++	++ (AMPA)	+
	Тиагабин	-	-	++	-	-
	Окскарбазепин	++	+(N, P/Q)	?	+(NMDA)	+
	Леветирацетам	-	+(N)	?	?	++
	Стирепентол	-	-	++	-	-
	Прегабалин	-	++ (N, P/Q)	-	-	-
Третье поколение	Руфинамид	++	-	-	?	-
	Лакосамид	++	-	-	-	+
	Эсликарбазепин	++	-	-	-	-
	Ретигабин	-	-	?	-	++
	Перампанел	-	-	-	-	++
	Бриварацетам	-	-	-	-	++
	Каннабидион	-	-	+	-	?
	Ценобамаг	+	-	+	-	-
	Эверолимус	-	-	-	-	+
	Алопрегненолон	-	-	++	-	-
	Фенфлурамин	-	-	-	-	+
	Ганаксолон	-	-	++	-	-

Самыми важными являются острые и опасные ПЭ, например, тяжелые аллергические реакции, печеночная недостаточность, агранулоцитоз, апластическая анемия, токсический гепатит и панкреатит, а также другие острые состояния. Эти эффекты возникают как у старых, так и у новых препаратов. Обычно эти нежелательные явления проявляются в первые 3 месяца приема, чаще в первые недели.

Дозозависимые ПЭ встречаются чаще, чем реакции гиперчувствительности, и не представляют серьезной опасности, однако могут причинить пациенту существенный дискомфорт, спровоцировать несоблюдение рекомендаций врача и снизить качество жизни пациента. Эти эффекты многочисленны и разнообразны, зависят от препарата и от дозы. Такие нежелательные явления присущи и старым, и новым ПЭП.

Хронические, а также скрытые ПЭ развиваются медленно и постепенно. Их далеко не всегда можно быстро и легко определить, и они могут сохраняться долгое время. Нередко сообщения о хронических ПЭ появляются через несколько месяцев или лет после выпуска препарата. Ряд более новых ПЭП может вызывать некоторые из этих ПЭ лишь в ограниченной мере, в то время как препараты старой генерации дают более выраженные метаболические нарушения и эти эффекты могут представлять собой очень важные и недооцененные последствия длительного медикаментозного лечения эпилепсии. Это и служит основным отличием старых ПЭП от новых. Помимо лучшей переносимости, многие новые препараты также отличаются от более старых относительным отсутствием межлекарственных взаимодействий [27,

28]. Для новых ПЭП энзим-индифферентность особенно важна, поскольку они чаще всего могут быть назначены только в режиме политерапии [7].

Общеизвестно, что фармакокинетические характеристики лекарств являются определяющими факторами в медикаментозной терапии, поскольку они определяют, каким образом назначаются лекарства, их эффективность и профиль ПЭ, а также будут ли пациенты выполнять рекомендации врача.

Для наглядного сравнения ПЭП разработана система полуколичественной оценки профиля фармакокинетики (ФК), основанная на 16 характеристиках, которая позволяет, сравнив фармакокинетические параметры ПЭП, определить их окончательный рейтинг [29].

Установлено, что ПЭП, наиболее активно применяющиеся в терапии эпилепсии в РФ, – карбамазепин и вальпроевая кислота – имеют нижайшие показатели рейтинга фармакокинетического профиля и при длительном применении в ряде случаев могут представлять угрозу для здоровья пациентов. В свою очередь преимущества новейших ПЭП позволяют не только повысить эффективность терапии и уменьшить число и выраженность нежелательных явлений в сравнении с базовыми ПЭП, но и минимизировать смертность и проявление коморбидных состояний, относящихся к эпилепсии.

Центральным звеном, определяющим межлекарственные взаимодействия, является печеночный метаболизм. В ряде случаев ПЭП могут быть индукторами или ингибиторами печеночных ферментов даже тогда, когда сами не метаболизируются по тому же пути. Основными ПЭП в классе индукторов печеночных ферментов являются фенитоин и карбамазепин, которые индуцируют более широкий спектр окислительных и конъюгирующих ферментов. Эти ферменты ответственны за метаболизм около 80% всех терапевтических препаратов, включая большинство антиконвульсантов [30].

Экзогенными субстратами для индукторов ферментов могут быть оральные контрацептивы, антикоагулянты, цитотоксические средства, антиретровирусные препараты, опиоиды, статины, сердечные антиаритмические средства, антидепрессанты, нейрорепетики и иммунодепрессанты. Для пациента, продолжающего принимать ту же дозу этих препаратов при введении индуктора фермента, результатом может быть нежелательная беременность, повышенная смертность от онкологии, прогрессирующий СПИД, отторжение трансплантата, неконтролируемая гипертензия, нарушения сердечного ритма, ухудшение депрессии и множество других проблем в зависимости от фармакологических эффектов индуцированного препарата. Присутствие индуктора может существенно увеличить стоимость совместно назначаемого лекарства за счет увеличения дозы, необходимой для получения желаемого терапевтического эффекта [30].

Стоит отметить, что система цитохромов участвует во многих эндогенных метаболических процессах. Эндогенные субстраты для индукторов ферментов включают витамин D, стероиды, половые гормоны и холестерин. Это может привести к снижению плотности костной ткани и увеличению риска переломов, сексуальной дисфункции как у мужчин, так и у женщин и, что наиболее важно, к увеличению сосудистого риска и, возможно, повышенной смертности от сердечных приступов и инсультов.

В свою очередь, отмена индуктора ферментов создает различный комплекс проблем, отчасти из-за неодинакового эффекта деиндукции у разных пациентов. Увеличение концентрации всех индуцированных препаратов, включая некоторые ПЭП, можно ожидать в течение нескольких недель после прекращения приема фенитоина, карбамазепина и, возможно, также окскарбазепина и эсикарбазепина ацетата. Например, пациенты, совместно принимающие фермент-индуцирующий ПЭП вместе с антидепрессантом или нейрорепетилом, подвергаются значительному риску развития ПЭ при отмене первого препарата. Уровень деиндуцированного препарата может повыситься до 50% [30].

Вальпроат, широко применяемый в клинической практике, также имеет самые низкие показатели в отношении благоприятных фармакокинетических характеристик, главным образом из-за нелинейной ФК, интенсивного печеночного метаболизма и высокой вероятности межлекарственных взаимодействий. Вальпроат подвергается интенсивному метаболизму и подвержен значительным метаболическим взаимодействиям, а также является мощным ингибитором метаболизма и, следовательно, легко ингибирует метаболизм многих других лекарственных средств. Таким образом препараты вальпроевой кислоты способны повысить плазменные концентрации других совместно применяемых препаратов [29].

Учитывая, что различий в эффективности между энзим-индуцирующими и энзим-индифферентными препаратами нет, существует ряд веских причин в пользу выбора вторых перед первыми в качестве длительного лечения эпилепсии как в монотерапии у недавно диагностированных пациентов, так и в политерапии при фармакорезистентной эпилепсии [30].

Подводя итог, можно отметить, что помимо прорыва в исследованиях нейронаук, определяющим фактором лавинообразно растущего ассортимента ПЭП являются многочисленные проблемы применения «старых» ПЭП, решить которые потенциально призваны препараты новейшей генерации.

## ТЕРАТОГЕННОСТЬ

Одним из важнейших аспектов, касающимся безопасности ПЭП, является риск врожденных пороков развития (ВПР). Значительный вклад в понимание тератогенных рисков, связанных с отдельными



ПЭП, внесли регистры беременности. Важным достижением стала публикация в 2018 году данных из международного реестра EURAP (International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy). Основанное на анализе 7355 беременностей, подвергшихся воздействию 8 различных ПЭП в монотерапии, это исследование дает оценки риска как конкретных препаратов, так и их доз. Самая низкая распространенность основных ВПР у детей была связана с воздействием леветирацетама (распространенность 2,8%), ламотриджина (2,9%) и окскарбазепина (3,0%). Оценки распространенности были промежуточными для топирамата (3,9%), карбамазепина (5,5%), фенитоина (6,4%) и фенобарбитала (6,5%) и самыми высокими для вальпроата (10,3%). Повышенный риск с увеличением дозы был выявлен для ламотриджина и карбамазепина и был наиболее заметен для фенобарбитала и вальпроата [5]. Установлено, что внутриутробное воздействие вальпроата связано с более низким коэффициентом интеллекта, а также с повышенным риском развития расстройства аутистического спектра. Данные из регистра EURAP также показали, что карбамазепин >700 мг связан с повышенным риском пороков развития по сравнению с ламотриджином  $\leq 325$  мг и леветирацетамом [8].

Последующее исследование EURAP задокументировало явное снижение распространенности ВПР в период с 2000 по 2013 год. Анализ данных убедительно показал, что улучшение исходов беременности с течением времени было связано с изменениями в схеме назначения ПЭП, включая значительное снижение доли беременностей, подвергавшихся воздействию вальпроата [5], при этом значительно увеличилось применение ламотриджина и леветирацетама, которые считаются препаратами первого выбора у женщин детородного возраста [8]. Таким образом, снижение тератогенного риска является еще одним важным достижением, связанным с внедрением современных ПЭП.

## ВЫВОДЫ

Количество доступных противосудорожных препаратов предоставляет возможность врачу реализовывать индивидуализированный подход в терапии эпилепсии, позволяя все большему количеству пациентов достичь свободы не столько от приступов, сколько от изнуряющих ПЭ.

Хотя антиконвульсанты второго и третьего поколений существенно не уменьшили бремя фармакорезистентности, успехи в медикаментозном лечении эпилепсии очевидны. Отчасти эти достижения являются результатом лучшего понимания сравнительной эффективности и безопасности существующих препаратов. Велика вероятность, что в будущем важные терапевтические открытия продолжатся. Надежда на сокращение доли пациентов с неконтролируемыми приступами основывается на будущих

терапевтических разработках, включая таргетную терапию, нацеленную на молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза эпилепсии.

Клинические результаты у пациентов с эпилепсией также могут значительно улучшиться благодаря достижениям в области информационных технологий, разработке новых высокоточных методов диагностики и лечения, выявлению биомаркеров для разработки лекарств, а также рутинному клиническому наблюдению и в конечном счете внедрению действительно инновационных методов лечения, модифицирующих заболевание.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Medical Journal of Australia*. 2018;208(5):226-233. doi: 10.5694/mja17.00951
2. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172):689-701. doi: 10.1016/s0140-6736(18)32596-0
3. Löscher W, Klein P. The feast and famine: epilepsy treatment and treatment gaps in early 21st century. *Neuropharmacology*. 2020;170(108055). doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108055
4. Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic Drugs - A Review. *Pediatric Annals*. 2015;44(2):36-42. doi: 10.3928/00904481-20150203-10
5. Perucca E. The pharmacological treatment of epilepsy: recent advances and future perspectives. *Acta Epileptologica*. 2021;3(22). doi: 10.1186/s42494-021-00055-z
6. Perucca E. Antiepileptic drugs: evolution of our knowledge and changes in drug trials. *Epileptic Disord*. 2019;21(4):319-329. doi: 10.1684/epd.2019.1083
7. Drug Approvals and Databases. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases> (08 September 2022)
8. Mula M. Pharmacological treatment of focal epilepsy in adults: an evidence based approaches. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020. doi: 10.1080/14656566.2020.1829594
9. Dhir A. Cenobamate for the treatment of focal epilepsy. *Drugs of Today*. 2020;56(4):233-240. doi: 10.1358/dot.2020.56.4.3127030
10. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, et al. Adjunctive Cannabidiol in Patients with Dravet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *CNS Drugs*. 2020;34(3):229-241. doi: 10.1007/s40263-020-00708-6
11. Gogou M, Cross JH. Fenfluramine as antiseizure medication for epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2021;63(8):899-907. doi: 10.1111/dmcn.14822
12. Fedak Romanowski EM, McNamara NA, Neil EE, Gottlieb-Smith R, Dang LT. Seizure rescue medications for out-of-hospital use in children. *J Pediatr*. 2021;229:19-25. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.10.041
13. Bouw MR, Chung SS, Gidal Bet al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of midazolam nasal spray. *Epilepsy Res*. 2021;171. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106567
14. Boddu SHS, Kumari S. A short review on the intranasal delivery of diazepam for treating acute repetitive seizures. *Pharmaceutics*. 2020;12(12):1167. doi: 10.3390/ph12121167
15. Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, Tomson T. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2020;19:544-556. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30035-1

16. Perucca E, French J, Bialer M. Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):793-804. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70215-6
17. Schindler W, Häfliger F. Über Derivate des Iminodibenzyls. *Helvetica Chimica Acta.* 1954;37(2):472-483. doi: 10.1002/hlca.19540370211
18. Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacology & Therapeutics.* 2001;90(1):21-34. doi: 10.1016/S0163-7258(01)00122-X
19. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nature Reviews Neuroscience.* 2004;5(7):553-564. doi: 10.1038/nrn1430
20. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain and Development.* 2000; 22(2):75-80. doi: 10.1016/S0387-7604(99)00113-8
21. Perucca P, Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: Molecular targets. *Epilepsy & Behavior.* 2013;26(3):440-449. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.09.018
22. Witt JA, Helmstaedter C. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? *Expert opinion on pharmacotherapy.* 2017;18(6):551-554. doi: 10.1080/14656566.2017.1309025
23. Mula M. Investigating psychotropic properties of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(6):639-646. doi: 10.1586/ern.13.57
24. Brodie MJ, Besag FMC, Ettinger AB, Mula M, et. al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review. *Pharmacol Rev.* 2016;68(3):563-602. doi: 10.1124/pr.115.012021
25. Park SP, Kwon SH. Cognitive Effects of Antiepileptic Drugs. *J Clin Neurol.* 2008;4(3):99-106. doi: 10.3988/jcn.2008.4.3.99
26. Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs 2019. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology.* 2019;25(2):508-536. doi: 10.1212/con.0000000000000715
27. Kovaleva IYu. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2017;9(1):51-61. (In Russ.). [Ковалева И.Ю. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2017;9(1):51-61]. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.051-061
28. Vidaurre J, Herbst J. New antiepileptic drugs. *Medicina (B Aires).* 2019;79(3):48-53. URL <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/31603844.pdf>
29. Patsalos PN. Properties of Antiepileptic Drugs in the Treatment of Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia.* 2005;46(9):140-148. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00326.x
30. Brodie MJ. Sodium Channel Blockers in the Treatment of Epilepsy. *CNS Drugs.* 2017;31(7):527-534. doi: 10.1007/s40263-017-0441-0

■ Автор для переписки

Романов Антон Сергеевич  
Адрес: ул. Котовского 1/10, лит. А, кв. 2,  
Санкт-Петербург, Россия, 197046.

■ Corresponding Author

Anton S. Romanov  
Address: 1/10 Kotovskii st., lit. A, apt. 2,  
St. Petersburg, Russia, 197046.

E-mail: [anton.joerom@gmail.com](mailto:anton.joerom@gmail.com)