

О.В. АНДРЕЕВА, к.м.н., П.Н. ВЛАСОВ, д.м.н., профессор

Клиника головной боли и вегетативных расстройств академика Александра Вейна, кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

ДЛИТЕЛЬНАЯ УСПЕШНАЯ ТЕРАПИЯ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

(НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Статья посвящена проблеме выбора эффективного противоэпилептического средства. Рассматриваются наиболее часто встречающиеся проявления эпилепсии, описан клинический случай успешной терапии криптогенной фокальной эпилепсии со сложными парциальными припадками с применением классического противоэпилептического препарата.

Ключевые слова: эпилепсия, парциальные приступы, противоэпилептические препараты, смесь Серейского

В последнее время в связи с расширением арсенала противоэпилептических препаратов (ПЭП) для успешной терапии парциальных судорог возникла совершенно новая проблема – проблема выбора препарата, что является важной составляющей эффективного лечения эпилепсии.

В этой связи постоянно обновляются рекомендации по лечению эпилептических синдромов и пересматривается место классических ПЭП. Препараты последнего поколения получены, как правило, путем направленного синтеза или усовершенствования уже имеющейся молекулы, благодаря чему улучшаются либо появляются новые свойства ПЭП. Противоэпилептические свойства препаратов, которые врачи успешно используют уже на протяжении нескольких десятков лет, были выявлены случайно. Они не проходили принятых теперь во всем мире 4 фаз исследования до начала широкого клинического внедрения ПЭП, однако все они хорошо изучены (пролечены миллионы пациентов) и характеризуются эффективностью, сравнимой с «новыми» и «новейшими» ПЭП [2]. По заявлению фирм – производителей «новейших» ПЭП, преимуществами этих препаратов является лучшая переносимость, линейная фармакокинетика, отсутствие ферментоиндукции и другие свойства. Вместе с тем любой ПЭП, как классический, так и «новый», имеет свою терапевтическую нишу и побочные свойства [1].

В данной статье рассматриваются наиболее часто встречающиеся проявления эпилепсии, а именно парциальные

приступы, с примером клинического случая успешной терапии классическими противоэпилептическими препаратами.

Ниже приводим очень показательное продолжительное (с 1995 г. по настоящее время) клиническое наблюдение эффективного применения препарата Паглюферал для купирования сложных парциальных приступов эпилепсии. Паглюферал был разработан на основе прописи известного российского психиатра М.Я. Серейского, получившей название смеси Серейского. Запуск промышленного производства препарата был инициирован вследствие популярности данной прописи среди врачей-неврологов и широкого распространения в производственных аптеках.

■ Многолетний опыт применения показал, что препарат Паглюферал высокоэффективен и незаменим в клинической практике при лечении определенных категорий пациентов. Входящие в его состав действующие вещества оказывают синергическое действие, положительно влияя на метаболические процессы в ЦНС и мышечных тканях

Эффективность противоэпилептического препарата Паглюферал обусловлена свойствами компонентов, входящих в его состав.

В *таблице 1* представлены три существующие дозировки препарата.

Таблица 1. Состав противоэпилептического препарата Паглюферал

	Паглюферал®-1	Паглюферал®-2	Паглюферал®-3
Состав на одну таблетку			
Фенобарбитал	25 мг	35 мг	50 мг
Кальция глюконат	250 мг	250 мг	250 мг
Кофеин-бензоат натрия	7,5 мг	7,5 мг	10 мг
Бромизовал	100 мг	100 мг	150 мг
Папаверина гидрохлорид	15 мг	15 мг	20 мг

Фенобарбитал (5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота) – производное барбитуровой кислоты, обладает сильным противосудорожным, снотворным, спазмолитическим и седативным действием.

Механизм действия фенобарбитала множественный и в первую очередь связан с усилением ГАМКергического ингибирования, опосредованного постсинаптическими рецепторами хлоридного тока – открытием хлоридных каналов. (Увеличение содержания ионов хлора внутри нейронов влечет за собой гиперполяризацию клеточной мембраны и понижает ее возбудимость.) Показано, что при терапевтических концентрациях он усиливает ГАМКергическую передачу, тормозит глутаматергическую нейротрансмиссию, особенно опосредованную глутаматными альфа-амино-5-метилизосазол-4-пропионат (AMPA)-рецепторами. В высоких концентрациях влияет на ток ионов натрия и блокирует ток ионов кальция через клеточные мембраны (каналы L- и N-типов) [1, 3, 5, 7, 10].

Эффективность фенобарбитала, входящего в состав препарата Паглюферал, описана в итальянском исследовании FIRST (1997), в котором изучалось влияние терапии первого и второго генерализованного судорожного припадка на долгосрочный прогноз. Исследование показало, что большинство врачей предпочитали ФБ (в 47% после первого припадка и 39% после второго припадка) в качестве стартового препарата терапии для своих пациентов по сравнению с карбамазепином, вальпроатом или фенитоином [11]. Важно отметить, что препарат входит в список важнейших лекарственных средств

Всемирной организации здравоохранения [13], а также в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 07.12.2011 №2199-р [4]. В последних рекомендациях к назначению первой монотерапии в соответствии с типом приступов или эпилептическим синдромом ПЛАЕ (2013) ФБ относится к категории «С» при фокальных и первично генерализованных приступах как у детей, так и у взрослых [8]. Фармакокинетические взаимодействия предполагают более высокую клиническую эффективность ФБ при применении в комбинированных препаратах (Глюферал, Паглюферал) [9].

■ По данным исследования FIRST (1997), большинство врачей предпочитали фенобарбитал (в 47% после первого припадка и 39% после второго припадка) в качестве стартового препарата для лечения эпилепсии по сравнению с карбамазепином, вальпроатом или фенитоином

Кальция глюконат. Содержащийся в препарате Паглюферал кальция глюконат играет важную роль, восполняя дефицит ионов кальция, необходимого для осуществления процесса передачи нервных импульсов, активизируя действие ферментов, принимающих участие в синтезе нейромед-

ПАГЛЮФЕРАЛ® противоэпилептическое средство

ПРИМЕНЯЕТСЯ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ С ТОНИКО-КЛОНИЧЕСКИМИ ПРИПАДКАМИ

- не имеет аналогов, в основе состава — уникальная разработка отечественного психиатра М. Я. Серейского
- комбинированный состав — действующие вещества оказывают синергический эффект
- 3 дозировки, помогающие врачу выбрать наиболее рациональную и эффективную дозировку для пациента
- возможность монотерапии препаратом, благодаря комбинированному составу
- показан при резистентности препаратов первого выбора
- разрешен к применению у детей в возрасте с 3-х лет

МосФарма
 ЗАО "Московская фармацевтическая фабрика"
 125239, Москва, Фармацевтический проезд, д. 1
 тел.: +7 (495) 459-34-01 www.mosfarma.ru

диаторов. Недостаток кальция в организме приводит к судорогам.

Кофеин-бензоат натрия (кофеин) – являясь психостимулятором, повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга, возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры, стимулирует метаболические процессы в органах и тканях. Главная особенность применения кофеина в составе препарата – стимулирование метаболических процессов в мышечной ткани и ЦНС, что важно при терапии эпилептических припадков.

Папаверина гидрохлорид – спазмолитическое средство миотропного действия, оказывающее гипотензивное действие. Снижает тонус и расслабляет гладкие мышцы внутренних органов и сосудов.

Бромизовал – угнетающая ЦНС, оказывает седативное и умеренное снотворное действие. Усиливает процессы торможения и способствует их концентрации. Хорошо переносится.

■ Фармакокинетические взаимодействия предполагают более высокую клиническую эффективность фенobarбитала при применении в комбинированных препаратах

Клинический случай

Пациентка Е.И. 43 лет. Впервые обратилась в клинику в 1995 г. с жалобами на повторяющиеся (с частотой 3–4 раза в месяц) сложные парциальные приступы, во время которых отключается сознание. Приступ проявляется фонацией в виде мычания, рычания, продолжительностью до 20–30 с, без падения, каких-либо сопутствующих двигательных автоматизмов, без прикуса языка и непроизвольного мочеиспускания.

Из анамнеза заболевания и жизни известно: наследственность по эпилепсии неотягощена, матери в родах было 25 лет от первой беременности, протекавшей в 3-м триместре с повышением АД, по поводу чего проводилась амбулаторно терапия; первые физиологичные срочные роды, протекавшие без осложнений; ранний перинатальный период – без особенностей. В 1,7 года (начало 1970-х гг.) впервые в жизни случился однократный фебрильный припадок, в 3 года во время дневного сна был генерализованный судорожный припадок, с рвотой и прикусом языка. Пациентке проводилась терапия порошком смесь Серейского, на фоне приема которого припадки не регистрировались. В возрасте 12 лет смесь Серейского была заменена на препарат Паглюферал-3, который пациентка регулярно принимала по 1 таблетке на ночь. Несмотря на то что приступы не регистрировались на протяжении более 15 лет, препарат отменен не был. С 17-летнего возраста стали беспокоить сложные парциальные приступы описанного характера с частотой до 1–2 раз в год, с последующим учащением (до 3–4 раз в месяц) к моменту обращения, принимала Паглюферал-3 (50 мг/сут).

Аллергологический анамнез без особенностей.

Соматически: хронический гастрит.

Психическое развитие соответствует возрасту и образованию, жалоб на снижение памяти нет (пациентка учится в экономическом институте, дополнительно занимается на курсах немецкого языка).

Неврологический статус: выявляются признаки вегетативной дистонии парасимпатической направленности в виде легкого акрогипергидроза, без общемозговой и очаговой неврологической симптоматики.

ЭЭГ: при повторных обследованиях – гиперсинхронный вариант с распространением альфа-ритма на передние отведения, редкие разряды «острая волна – медленная волна» в лобно-передневисочных отведениях; в одной из ЭЭГ асимметрия за счет повышения амплитуды разрядов «острая волна – медленная волна» справа.

Глазное дно: без патологии.

МРТ: легкое расширение субарахноидальных пространств в лобных областях. Очаговых структурных изменений вещества мозга не выявлено.

Пациентке поставлен диагноз «криптогенная фокальная эпилепсия со сложными парциальными припадками бодрствования высокой частоты, без изменений личности».

В связи с рецидивом и учащением приступов было принято решение заменить Паглюферал-3 на карбамазетин с контролируемым высвобождением активного вещества и постепенным наращиванием дозы до 600 мг/сут. Через 3 нед. при приеме карбамазетина в дозе 400 мг/сут пациентка обратилась с жалобами на периодически возникающие кратковременные эпизоды головокружения и появление макулопапулезной сыпи на передней поверхности грудной клетки, на передней поверхности предплечий. Карбамазетин был отменен и заменен на вальпроат натрия до 500 мг/сут, приступы купировались, но пациентку стала беспокоить практически постоянная выраженная гастралгия, не проходившая на протяжении более чем 1 мес. и доставляющая пациентке существенные неудобства, т. к. она училась в вузе и эти неприятные ощущения не позволяли ей сосредоточиться на обучении. После обсуждения с пациенткой решено было вернуться к терапии Паглюфералом с постепенным увеличением суточной дозы до 75, а в последующем до 100 мг/сут. При приеме Паглюферала-3 в дозе 100 мг – 2 таблетки на ночь приступы на протяжении более 10 лет не регистрируются. На неоднократное предложение попытаться отменить противосудорожный препарат пациентка категорически отказывалась.

ЭЭГ (в динамике): легкая дезорганизация в фоновой записи, регионарных эпилептиформных изменений не выявлено.

Концентрация фенobarбитала в плазме крови на дозе препарата 100 мг/сут: C_{тп} (до приема лекарства) = 16,3 мкг/мл.

Переносимость лечения хорошая: пациентка не ощущает по каким-либо признакам прием препарата. Клинический

и биохимический анализы крови без клинически значимых отклонений.

УЗИ сердца и органов брюшной полости: без патологии.

В настоящее время известно, что пациентка занимается семейным бизнесом, закончила два вуза, имеет двоих здоровых детей.

Приведенный клинический случай очень показателен в плане высокой эффективности препарата Паглюферал (текущая медикаментозная ремиссия длится более 25 лет), отличной переносимости (пациентка закончила два вуза, хорошо владеет двумя иностранными языками, имеет двоих здоровых детей) и длительного катамнеза (более 30 лет). Отсутствие отклонений в соматическом статусе, в клиническом и биохимическом анализах крови свидетельствует об отсутствии кумулятивного токсического влияния препарата. Двукратные попытки перевода пациентки на карбамазепин и вальпроат натрия закончились неудачей из-за побочных эффектов терапии: в первом случае при введении карбамазепина появилась сыпь, а кожные проявления чреватые серьезными осложнениями вплоть до развития эксфолиативного дерматита; во втором случае назначение вальпроата натрия сопровождалось длительными гастралгиями, существенно понизившими качество жизни пациентки. Доступность и высокая эффективность Паглюферала являются немаловажными факторами выбора препарата.

Таким образом, на примере приведенного успешного клинического случая показано, что препарат Паглюферал высокоэффективен и незаменим в клинической практике при лечении определенных категорий пациентов. Входящие в его состав действующие вещества оказывают синергическое действие, положительно влияя на метаболические процессы в ЦНС и мышечных тканях.

■ Комбинированный препарат Паглюферал обладает широким спектром действия, длительным периодом полувыведения, высокой эффективностью и хорошей переносимостью

В настоящее время, когда активно разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые противосудорожные препараты, Паглюферал сохраняет свои позиции в терапевтическом арсенале, т. к. соответствует требованию *широта действия – мишень* [1, 2], которым должен обладать противоэпилептический препарат. Это можно объяснить сильными сторонами препарата – широким спектром действия, длительным периодом полувыведения (возможность принимать лекарство один или два раза в сутки), высокой эффективностью и хорошей переносимостью при низкой стоимости лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов В.А. Стратегия и тактика терапии эпилепсии сегодня. *Журн. неврол и психиатр. им. С.С. Корсакова*, 2004, 104, 8: 28-34.
2. Карлов В.А., Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010: 577-606.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. 1993, 1: 36-38.
4. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2011 г. №2199-р г. Москва. *Российская газета*. 2011, №5660.
5. Регистр лекарственных средств России. 2007: 921-922
6. Arankumar G, Morris H. Epilepsy update: new medical and surgical treatment Options. *Cleveland Clin J Med*, 1998, 65: 527-37.
7. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med*, 1996, 334: 168-75.
8. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 551-563.
9. Фармакокинетическая эффективность фенобарбитала у детей с эпилепсией. Матер. 2-й Межд. научно-практ. конф. «Нетрадиционные методы лечения в педиатрии». Дубна, 1993: 169.
10. Hauptmann A. Luminal bei Epilepsie. *Munch Med Wochenschr*. 1912, 59: 1907-9.
11. Kwan PM. Brodie Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: clinical review. *Epilepsia*, 2004, 45(9): 1141-1149.
12. Musicco M, Beghi E, Solari A et al. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology*, 1997, 49: 991-998.
13. Vlasov PN, Petrukhin VA, Karlov VA et al. Antiepileptic Drug Therapy During Pregnancy In Moscow Region: Comparing of 1998 and 2013 years. *Epilepsia*, 2014, 55 (2): 130, doi: 10.1111/epi.12675.
14. WHO Model List of Essential Medicines, 16th list (pdf). WHO, 2009.