

# Возможности оптимизации фармакотерапии эпилепсии

Т.Ю. Носкова

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Эпилепсия является широко распространенным неврологическим заболеванием, характеризующимся повторными эпилептическими припадками. В основе лечения эпилепсии лежит многолетний, а порой и пожизненный, прием противоэпилептических препаратов в режиме как моно-, так и политерапии.

Успехи в лечении эпилепсии достигнуты за счет улучшения диагностики разных форм заболевания и выработки тактики лечения, которая подразумевает выбор препарата в зависимости от определенного синдрома и типа припадков. Но нередко свои коррективы вносит индивидуальная чувствительность к противоэпилептическим препаратам, которая проявляется в разной степени его эффективности (полная ремиссия – неполная ремиссия – отсутствие эффекта – аггравация приступов), его переносимости, времени удержания на препарате.

В настоящее время на рынке имеется более 10 противоэпилептических препаратов (ПЭП). Но введение в клиническую практику препаратов нового поколения не снизило частоту фармакорезистентности, развивающуюся у 30% больных. Достижение даже кратковременной ремиссии у больных резистентной эпилепсией, по данным рандомизированных клинических исследований, возможно менее чем в 10% случаев.

С целью изучения фармакокинетических особенностей ПЭП с середины 50-х гг. прошлого столетия активно разрабатывались методики анализа уровня ПЭП в различных биологических жидкостях (плазме, слюне, цереброспинальной жидкости, моче, молоке), в экспериментах на животных и на тканях. Введение в клиническую практику терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) более 30 лет назад показало, насколько могут различаться концентрации базовых ПЭП в плазме при сопоставимых дозах у разных больных. Среди возможных причин этого феномена можно выделить фармакокинетическую вариабельность и высокий потенциал межлекарственного взаимодействия, свойственные фенобарбиталу, фенитоину, карбамазепину, вальпроатам. Фармакокинетическая вариабельность обусловлена, например, нелинейной фармакокинетикой фенитоина, феноменом аутоиндукции карбамазепина, особенностями метаболизма препарата у больных особыми категориями (детей, беременных, пожилых, больных с сопутствующей патологией печени, почек и т.д.). Межлекарственное взаимодействие ПЭП в режиме полипрагмазии реализуется в основном за счет индукции/ингибирования метаболизирующих ферментов, приводя к непредсказуемым эффектам и значениям концентраций препаратов в крови.

Новые ПЭП изначально позиционировались как препараты, применение которых не требует ТЛМ, т.к. они обладают благоприятным фармакокинетическим профилем. Однако данное положение не выдержало испытания временем. Например, получены данные о снижении концентрации в крови ламотриджина при совместном приеме оральных контрацептивов и в конце беременности, о снижении уровня в крови леветирацетама во второй половине беременности, о дозозависимой абсорбции габапентина и т.д. Иными словами, появились предпосылки для внедрения в клиническую практику мониторинга и новых антиконвульсантов.

Многочисленные исследования позволили определить границы колебания концентраций антиконвульсантов в крови, обозначаемые как рекомендуемые допустимые концентрации (ранее употреблялся синоним – терапевтические) для всех ПЭП. При нахождении значений концентраций внутри обозначенного коридора у большинства больных отмечается сочетание эффективности с хорошей переносимостью.

Данные по рекомендуемым концентрациям препаратов в крови (плазме), зарегистрированных в России, представлены в табл. 1.

Следует отметить, что всегда уровень препарата в крови оценивался только в условиях конкретной клинической задачи. При отсутствии приступов нахождение показателей ниже нижней границы не являлось поводом для наращивания дозы. И наоборот, титрование продолжалось в случае недо-

таблица 1: Рекомендуемые концентрации ПЭП

| Противоэпилептические препараты | Рекомендуемые концентрации, мг/л |
|---------------------------------|----------------------------------|
| Фенобарбитал                    | 10–40                            |
| Фенитоин (дифенин)              | 10–20                            |
| Этосуксимид                     | 40–100                           |
| Карбамазепин                    | 4–12                             |
| Вальпроат                       | 50–100                           |
| Ламотриджин                     | 2–10                             |
| Оскарбазепин                    | 10–35                            |
| Топирамат                       | 2–10                             |
| Леветирацетам                   | 10–40                            |
| Габапентин                      | 2–10                             |
| Прегабалин                      | 2–5                              |

статочной эффективности, даже если значения превышали верхний уровень, но пациент хорошо переносил лечение.

Обобщая накопленный многолетний опыт, Комиссия по терапевтической стратегии Международной противоэпилептической лиги в 2008 г. опубликовала практическое руководство по ТЛМ ПЭП, в котором представлена новая терминология, сформулированы рекомендации по проведению ТЛМ. В частности, там говорится: хотя и не проводились рандомизированные контролируемые исследования, подтверждающие позитивное влияние ТЛМ на исход эпилепсии, доказательства, полученные из нерандомизированных исследований, и ежедневная клиническая практика указывают, что определение концентрации как старых, так и новых ПЭП в крови, полезно при условии четких показаний и критической интерпретации в клиническом контексте.

В данном документе внесены важные терминологические поправки: под рекомендованным уровнем понимают такие показатели, ниже которых эффект маловероятен, а выше которых препарат, как правило, токсичен. Отдельно выделена необходимость определения индивидуальной терапевтической концентрации у конкретного больного и акцент применения ТЛМ для изучения именно внутрииндивидуальных изменений в разных клинических ситуациях. Т.е. теперь понятие «терапевтический» подразумевает оптимальный уровень препарата в крови конкретного больного, а не диапазон средних значений в популяции.

В руководстве определены следующие показания для проведения ТЛМ:

1. Установление индивидуальной терапевтической концентрации при достижении удовлетворительного клинического эффекта. Знание данного параметра позволит в дальнейшем при возможном действии эндогенных (колебания массы тела, развитие соматической патологии и т.д.) и экзогенных факторов (необходимость приема других медикаментов и т.д.) провести коррекцию лечения.
2. Подтверждение токсического действия препаратов, которое предполагается на основе выявления характерных клинических симптомов.
3. Проверка комплаентности (приверженности к лечению), особенно при резистентных припадках или срыве медикаментозной ремиссии.
4. Контроль концентрации в крови в клинические случаи, связанных с потенциальной фармакокинетической изменчивостью (у детей, пожилых, больных с сопутствующими заболеваниями, при изменении лекарственной формы препарата – например, применении дженериков).
5. Контроль концентрации в крови в ситуациях, когда предполагается ее облигатное изменение, например, во время беременности, политерапии.
6. Контроль концентрации препаратов с нелинейной фармакокинетикой (фенитоин).

На основе сравнения особенностей фармакокинетики ПЭП выделены следующие группы лекарств в зависимости от степени необходимости ТЛМ на фоне их приема:

1. ТЛМ необходим – карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин.
2. ТЛМ рекомендован – этосуксимид, ламотриджин, окскарбазепин, вальпроат.
3. ТЛМ полезен, особенно если предстоит дальнейшее повышение дозы – топирамат.
4. ТЛМ, возможно, полезен – габапентин, левитирацетам.

В Научном центре неврологии РАМН проведена работа по сравнительному анализу значений концентраций карбамазепина в плазме и слюне здоровых добровольцев, полученных методом хроматомасс-спектрометрии. Концентрация в слюне составляла около 30% от концентрации в крови. Показана высокая степень линейной зависимости этих показателей, а следовательно, и возможность внедрения альтернативной неинвазивной методики ТЛМ.

Таким образом, ТЛМ на протяжении многих лет остается важным доступным инструментом терапевтического контроля и подбора индивидуального режима дозирования, оценки индивидуальных фармакокинетических показателей. Но применение ТЛМ, к сожалению, не ограждает больного и лечащего врача от необходимости подбора противоэпилептической терапии, который нередко занимает большой временной промежуток, ухудшая качество жизни больного, требуя значительных материальных затрат. Именно необходимость выявления прогностических факторов эффективности терапии, причин резистентности и плохой переносимости привело к развитию новой науки – фармакогенетики (фармакогеномики), которая занимается поиском генетических факторов, детерминирующих эффективность и переносимость препаратов.

Среди генов-кандидатов в фармакогенетике эпилепсии выделяют два основных класса: гены, влияющие на фармакокинетику, и гены, влияющих на фармакодинамику.

Как известно, фармакокинетика включает абсорбцию, распределение, элиминацию препаратов. Биотрансформация большинства ПЭП происходит в печени с участием микросомальных ферментов гепатоцитов в две фазы. Во время первой фазы происходят процессы оксидации, редукции, гидроксирования с участием ферментов системы СYP450, во второй фазе метаболиты конъюгируются путем глюкуронидации. На всасывание, распределение, выведение препаратов влияют транспортеры лекарственных средств. Они располагаются в энтероцитах, регулируя всасывание препарата из кишечника, в гепатоцитах, осуществляя захват препаратов и секрецию их в желчь, в эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера, не допуская проникновения препарата в мозг.

Фармакодинамика – это взаимодействие ПЭП с мишенью на клеточном (нейрональном) уровне путем связывания с рецептором или ингибирования ферментов. Основные эффекты ПЭП связаны с блокадой ионных каналов (Na, Ca, K), потенциацией ГАМК-эргического трансмиссии, угнетением возбуждающей глутаматергической трансмиссии, связыванием с протеинами SV2A синаптических везикул (левитирацетам).

В табл. 2 представлены транспортеры, метаболизирующие ферменты и мишени основных ПЭП.

таблица 2: Основные ПЭП, их возможные транспортеры, метаболизирующие ферменты и мишени

| Основные ПЭП  | Транспортеры | Ферменты   | Основная мишень                |
|---------------|--------------|--|--------------------------------|
| Карбамазепин  | PGP? MRP2?   | Эпоксидация (CYP3A4>CYP1A2, CYP2C8), гидролиз (mEH), глюкуронидация                        | Na <sup>+</sup> каналы         |
| Фенитоин      | PGP? MRP2?   | Гидроксилирование (90% CYP2C9, 10% CYP2C19), гидролиз (mEH), глюкуронидация                | Na <sup>+</sup> каналы         |
| Вальпроаты    | MRP?         | β-оксидация; глюкуронидация – CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19                                      | Синтез ГАМК или ее метаболизм  |
| Этосуксимид   | ?            | Оксидация (CYP3A4>CYP2B, CYP2C9, CYP2E1), конъюгация                                       | T-тип Ca <sup>2+</sup> каналов |
| Ламотриджин   | PGP          | Глюкуронидация (UGT1A4)  | Na <sup>+</sup> каналы         |
| Фенобарбитон  | PGP          | Гидроксилирование (CYP2C9, CYP2C19>CYP2E1), глюкуронидация, N-глюкозидация, гидролиз (mEH) | ГАМКА рецепторы                |
| Топирамат     | PGP          | 80% – без изменений, 20% – гидроксилирование (CYP2C19) и глюкуронидация                    | Na <sup>+</sup> каналы         |
| Окскарбазепин | PGP, MRP     | Гидроксилирование, глюкуронидация  | Na <sup>+</sup> каналы         |
| Леветирацетам | ?            | Без изменений  | SV2A                           |
| Габапентин    | PGP          | Без изменений  | Ca <sup>2+</sup> каналы        |
| Прегабалин    | ?            | Без изменений  | Ca <sup>2+</sup> каналы        |

Примечание: CYP – изоферменты суперсемейства цитохрома P450; MRP – протеины, ассоциированные с множественной лекарственной резистентностью; PGP – гликопротеин P; SV2A – протеины синаптических везикул.

## Гены, кодирующие транспортеры препаратов

Функциональный полиморфизм генов, кодирующих транспортеры ПЭП, ведет к различию концентраций препаратов в крови, их эффективности, выраженности побочных эффектов. Транспортеры лекарственных средств не являются специфичными. Один транспортер может переносить несколько субстратов и один препарат может являться субстратом для нескольких транспортеров. Поэтому полиморфизм одного транспортера может влиять на фармакокинетику нескольких как противоэпилептических, так и сопутствующих препаратов, у одного больного. Наиболее изучены транспортеры ПЭП, относящиеся к ABC-транспортерам, т.е. использующие энергию АТФ (ATP-binding cassette transporters). К ним относятся P-гликопротеин (PGP), протеины, ассоциированные с множественной лекарственной резистентностью (MRP1, MRP2) и др. P-гликопротеин находится в энтероцитах, гепатоцитах, эпителиоцитах почечных канальцев, эпителиоцитах гематоэнцефалического барьера. Чем активнее P-гликопротеин, тем меньше ПЭП всасываются и проходят через гематоэнцефалический барьер, быстрее выводятся из организма. P-гликопротеин кодируется геном MDR1. Замена цитидина на тимидин в экзоне 26 гена MDR1 (полиморф-

ный сайт C3435T) приводит к низкой экспрессии гена и снижению активности P-гликопротеина (генотип TT). Поэтому больным с генотипом TT, принимающим препараты, являющиеся субстратом для P-гликопротеина, для достижения определенного уровня ПЭП в крови необходимы более низкие дозы, чем больным с высокой экспрессией гена MDR1 (генотип CC). Но несмотря на данные теоретические предпосылки, в настоящее время связь полиморфизма MDR1 с развитием резистентной эпилепсии неоднозначна. Не доказана зависимость между полиморфизмом MDR1-C3435T и дозами карбамазепина и фенитоина, т.е. препаратов, являющихся субстратами для гликопротеина P. Следует отметить, что на фармакокинетические параметры препаратов – субстратов гликопротеина P – могут оказывать влияние препараты индукторы (например, глюкокортикоиды, фенотиазин) и ингибиторы гликопротеина P (например, верапамил, противогрибковые препараты, макролиды).

## Гены, кодирующие энзимы метаболизма препарата

Основные гены этой группы – гены, кодирующие ферменты суперсемейства цитохрома P450. Известные на сегодняшний день 8 изоферментов, участвующих в метаболизме ПЭП, кодируются, по крайней мере, 25 генами. Данные гены не влияют на развитие резистентности, но через регуляцию активности ферментов влияют на концентрацию препаратов в крови. Наиболее изучен ген CYP2C9, обеспечивающий 90% метаболизма фенитоина и ассоциированный с фенитоиновой токсичностью. Этот ген имеет не менее 12 аллелей (CYP2C9\*1-CYP2C9\*12). Показано, что низкая активность аллелей уменьшает клиренс фенитоина и повышает уровень препарата в крови. Гены, кодирующие разные изоформы CYP3A, располагаются на хромосоме 7q. Из них самым значимым является ген CYP3A4, но влияние полиморфизма гена CYP3A4 на межиндивидуальные различия клиренса ПЭП пока не подтверждено. Анализ гена микросомальной эпоксидгидроксилазы (mEH), отвечающей за утилизацию эпоксида, пока не выявил связи мутации с побочными эффектами карбамазепина. Основными ферментами, отвечающими за конъюгацию и детоксикацию ПЭП, являются ферменты семьи UGT (UDP-глюкуронилтрансферазы). Также во второй фазе метаболизма ПЭП участвуют N-ацетилтрансферазы и S-трансфераза глутатиона. Гены, кодирующие конъюгацию ПЭП, не изучены.

## Гены, кодирующие мишени препарата

Изучение генов фармакодинамики началось недавно. Генетически обусловленные различия в фармакосенситивности мишеней могут частично объяснить различную эффективность фармакопрепаратов. Соответственно, требуется изучить полиморфизм генов ионных каналов, ГАМК и глутаматных рецепторов, ГАМК-транспортеров и ГАМК-трансаминазы, SV2A-протеинов. Так, показано, что мутация гена β-субъединицы вольтаж-зависимого натриевого канала (SCN1B), ответственная за развитие генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами плюс, приводит к снижению чувствительности к фенитоину. Выявлена связь полиморфизма гена SCN1A, кодирующего β-субъединицу натриевого канала, с различным ответом на карбамазепин и фенитоин. Значение других генов натриевого канала (SCN2A, SCN3A, SCN8A, SCN1B, SCN2B) пока не подтверждено.

Среди других генов, представляющих потенциальный интерес для фармакогенетики, можно отметить гены, обуславливающие гиперчувствительность к антиконвульсантам, гены эпилепсии, дополнительные гены, реализующие действие основных. Реакция гиперчувствительности к антиконвульсантам развивается по механизму идиосинкразии, она наиболее характерна для карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, ламотриджина. Степень реакции варьирует от кожной сыпи до развития опасного осложнения – синдрома Стивенса-Джонсона. Механизм гиперчувствительности до конца не изучен, предполагается участие иммунной системы, эффект активных метаболитов ПЭП. На сегодняшний день установлена корреляция между экспрессией гена фактора некроза опухоли альфа (аллель TNF2) и реакцией гиперчувствительности на карбамазепин. При изучении системы генов человеческого лейкоцитарного антигена у китайцев была обнаружена связь аллеля HLA-B\*1502 (100% случаев носительства) с развитием синдрома Стивенса-Джонсона; аналогичные данные были получены у больных белой расы, среди родственников которых были азиаты. Поэтому FDA рекомендовала проводить генотипирование этнических китайцев для профилактики развития гиперчувствительности к карбамазепину.

Вероятно, что гены наследственных форм эпилепсии также играют важную роль в реализации индивидуальной чувствительности, но она пока до конца не выяснена. В настоящее время активно разрабатываются вопросы генетики идиопатических генерализованных, идиопатических парциальных, семейных парциальных форм эпилепсии.

Таким образом, фармакогенетика эпилепсии – перспективная, но малоизученная область, где вопросов больше, чем ответов. Несомненно, что в будущем наше понимание генетических детерминантов ответов на антиконвульсанты приведет к значительному прогрессу в эпилептологии.

В заключение следует отметить, что оптимизация фармакотерапии эпилепсии – большая и серьезная клиническая проблема. Мы стоим в начале пути, который в будущем позволит прогнозировать течение заболевания у конкретного больного на основе клинико-патогенетических особенностей формы эпилепсии, результатов генотипирования, оценки индивидуального риска развития фармакорезистентности. Идентификация мишеней (точек приложения) ПЭП и полиморфизма генов развития эпилепсий в будущем даст основу для создания более совершенных антиконвульсантов.

**Контактный адрес:** Носкова Татьяна Юрьевна – к.м.н., науч. сотр. научно-консультативного отделения НЦН РАМН. 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел. (495) 490 22 07.