

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИПАДКАХ И ЕЁ ИЗМЕНЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Саник А.В., Саник Л.А., Литвиненко Н.В., Запорожец Т.Н.
Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Резюме. Проведено исследование гемостаза в эксперименте на крысах с судорожными припадками и у 47 пациентов с эпилепсией на фоне лечения ламотриджином. Показано, что в процессе лечения ламотриджин не оказывает существенного влияния на систему свёртывания крови. У пациентов с эпилепсией при склонности к развитию у них тромбо-геморрагических осложнений а также принимающих антиагреганты и антикоагулянты, ламотриджин может считаться основным препаратом выбора.

Ключевые слова: эпилепсия, система гемостаза, антиэпилептические препараты, ламотриджин.

Распространённость эпилепсии составляет 5 - 10 случаев на 100 000 населения у взрослых, то есть каждый 20-й переносит эпилептический припадок в течение жизни. В Украине около 500 тыс. человек, у которых отмечались припадки.

Современная медицина имеет значительные возможности в выборе лечения эпилепсии - при правильном выборе антиэпилептического препарата (АЭП) в 70-80% случаев можно добиться прекращения припадков [2].

Однако эта терапия пока ещё остаётся палиативной, направленной в основном на устранение эпилептических припадков. Кроме того, АЭП могут иметь серьёзные побочные эффекты и плохо сочетаться с другими лекарствами. Поэтому в последнее время во всём мире отдаётся предпочтение препаратам нового поколения, в которых оптимально сочетается эффективность и минимум побочных действий. Одним из таких препаратов является ламотриджин. На сегодняшний день ламотриджин является препаратом первой линии и применяется в качестве монотерапии для лечения большинства типов эпилептических

приступов. Его эффективность достаточно высока при рефрактерной эпилепсии (в качестве монотерапии и рациональной политерапии) [7].

Ламотриджин более предпочтителен по сравнению с препаратами предыдущего поколения из-за его хорошей переносимости пациентами. Малое его взаимодействие с другими лекарствами позволяет у пациентов с эпилепсией безопасно назначать лечение по поводу интеркуррентных болезней [1].

Целью работы была оценка системы гемостаза в остром периоде эпилептического припадка в эксперименте и клинике, а также изучение эффективности монотерапии эпилепсии ламотриджином и её влияние на систему гемостаза у пациентов с эпилепсией.

Исследование гемостаза проводили в эксперименте на крысах с кордиаминовой моделью судорожных припадков и у пациентов с парциальными и вторично-генерализованными судорожными припадками в 1-е сутки после припадка и при лечении ламотриджином. Проводили также гистологическое исследование головного мозга крыс после эпилептического припадка. Функциональное состояние тром-

боцитов определяли методом Ворн в модификации В.А.Люсова и соавт. (1976) с индуцированием агрегации АДФ в концентрации 10-5 М. Оценивали такие параметры: время агрегации, угол агрегации, высота агрегации, суммарный индекс агрегации тромбоцитов (СИАТ), латентное время. С помощью реактивов "Технология-Стандарт (Россия)" определяли коагулологические параметры: протромбиновый индекс по Квику; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); тромбиновое время; фибриноген-тест по Клаусу; растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК); фибринолитическую активность по Котовщиковой и Кузнику; количество тромбоцитов.

Был проведен эксперимент на 25 крысах, у которых вызывали эпилептические судорожные припадки путём парентерального введения кордиамина по разработанной нами методике.

Исследовали параметры тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза непосредственно после судорожного эпилептического припадка. Показатели тромбоцитарного гемостаза после припадка (эксперимент) представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, непосредственно после судорожного припадка (в эксперименте): снижалось количество тромбоцитов на 21,3% ($p < 0,01$); снижалась высота агрегатограммы в 2 раза; снижался СИАТ на 25% ($p < 0,05$). Эти данные указывают на снижение не только количества тромбоцитов, но и их функциональной активности.

Показатели коагуляционного гемостаза после припадка (эксперимент) приведены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, непосредственно после судорожного припадка (в эксперименте) отмечалось: укорочение протромбинового времени на 44,75%, ($p < 0,05$); укорочение тромбинового времени на 39,4% ($p < 0,05$) при неизменённой концентрации фибриногена; снижение РФМК в 2,4 раза, без изменения времени растворения эуглобулинового сгустка. Эти данные свидетельствовали об активации коагуляционного потенциала крови, что наиболее характерно для начальной гиперкоагуляционной стадии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром).

Таким образом, нами были выявлены лабораторные признаки ДВС-

Таблица 1.

**Показатели тромбоцитарного гемостаза
после припадка (в эксперименте)**

Показатели агрегатограммы	Интактные крысы n = 7	Опытные крысы n = 25
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$	229,29 \pm 28,93	180,42 \pm 37,81 <0,01
Высота агрегации, см	3,18 \pm 2,07	1,63 \pm 0,60 <0,05
Время агрегации, мин	5,87 \pm 0,69	7,0 \pm 1,11 <0,05
Угол агрегации, 6°	36,89 \pm 3,81	48,63 \pm 13,34 <0,05
СИАТ, %	46,07 \pm 9,33	34,13 \pm 12,87 <0,05

Таблиця 2.

**Показатели коагуляционного гемостаза после припадка
(в эксперименте)**

Показатели коагулограммы	Интактные крысы n = 7	Опытные крысы n = 25
Тромбиновое время, сек	41,83 ± 26,07	25,36 ± 2,82 <0,05
Протромбиновое время, сек	24,36 ± 18,02	13,46 ± 1,41 <0,05
РФМК, мг/100мл	11,36 ± 7,01	4,82 ± 2,43 <0,01
АЧТЧ, сек	16,5 ± 1,04	16,96 ± 1,34 >0,05
Фибриноген, г/л	2,17 ± 0,21	2,67 ± 0,59 <0,05
Фибринолиз, мин	76,67 ± 45,1	72,5 ± 3,53 >0,05

синдрома (явления гиперкоагуляции, тромбоцитопении и тромбоцитопатии, которые подтверждались морфологическими признаками ДВС-синдрома: блокада микроциркуляторного русла, повреждение сосудистой стенки, периваскулярные изменения (отёк, кровоизлияния).

У 47 пациентов с парциальными и вторично-генерализованными судорожными припадками изучали эффективность монотерапии эпилепсии ламотриджином и её влияние на систему гемостаза. Оценку количества приступов и показателей гемостаза проводили через 3 мес. после начала лечения (при достижении стабильной терапевтической дозы ламотриджина после титрования).

У пациентов в возрасте от 19 до 67 лет структура припадков была такая: простые парциальные - 18%, комплексные парциальные - 30%, полиморфные - 11%, вторично-генерализованные судорожные - 41%. Частота припадков у обследованных пациентов была: более 10 в месяц - 6 пациентов (13%), до 10 в месяц - 10 пациентов (21%), 1-2 раза в месяц 31 пациент (66%).

Параметры свёртывания крови у обследованных пациентов в 1-е сутки после припадка: у 18 пациентов (преимущественно в первые 2-3 часа после судорожных и вегето-висцеральных парциальных припадков) отмечались лабораторные признаки гиперкоагуляции (укорочение протромбинового времени, торможение фибринолиза, спонтанная агрегация тромбоцитов, наличие продуктов дегградации фибрина); у 3 пациентов (преимущественно через 10-14 часов после судорожных и вегето-висцеральных парциальных припадков) были лабораторные признаки гипокоагуляции (удлинение тромбинового времени, снижение фибриногена, тромбоцитопения); у 16 пациентов (преимущественно через 5-10 часов после судорожных и вегето-висцеральных парциальных припадков) отмечались разнонаправленные изменения в разных звеньях системы гемостаза (переходная стадия); у остальных 10 пациентов (преимущественно после простых парциальных припадков существенных изменений в параметрах гемостаза не выявлено.

В целом, статистически достоверных изменений коагулологических показателей по сравнению со здоровыми, в 1-е сутки после судорожного припадка не было выявлено. Однако, по данным лабораторного исследования у ряда пациентов при судорожных и вегето-висцеральных эпилептических припадках отмечались признаки ДВС-синдрома, который в зависимости от времени прошедшего после припадка имел разные стадии: гиперкоагуляции, переходной стадии, коагулопатии потребления, гипокоагуляции. Эти лабораторные изменения у большинства пациентов не сопровождались выраженными клиническими проявлениями ДВС-синдрома.

Ламотриджин титровали по общепринятой схеме: начальная доза 25 мг/сут в течение 2 нед; затем по 50 мг/сут в течение 2 нед; 100 мг/сут в течение 2 нед; увеличение по 50 мг/сут каждую неделю до достижения эффекта без дозозависимых побочных реакций. Эффективной была доза 100 - 300 мг/сут.

Эффективность лечения через 3 месяца от начала лечения. Отсутствие припадков отмечалось у 60% пациентов; урежение их частоты на 50% и более - у 26%; урежение частоты припадков менее, чем на 50% - у 14% пациентов. Кроме положительного влияния на частоту припадков, отмечались также: уменьшение головной боли до 18% (по сравнению с 30% до лечения); уменьшение симптомов депрессии до 6% (по сравнению с 11% до лечения).

Состояние системы гемостаза через 3 месяца после лечения ламотриджином: у большинства пациентов, у которых в 1-е сутки после припадка отмечались гипокоагуляционные изменения, на фоне лечения (через 3 мес) отмечалось нарастание и стабилизация коагуляционного потенциала крови и функциональной активности

тромбоцитов. У 1-го пациента была обнаружена умеренная тромбоцитопения без клинических геморрагических проявлений. Ещё у 1-го пациента отмечались субклинические признаки ДВС-синдрома (по данным коагулограммы). В целом, через 3 месяца после лечения ламотриджином, достоверных отклонений в системе свёртывания крови по сравнению со здоровыми не выявлено.

Таким образом, учитывая полученные нами данные, следует отметить, что ламотриджин в процессе лечения не оказывает существенного влияния на параметры системы гемостаза. Этот факт имеет важное практическое значение, так как лечение эпилепсии требует длительного лечения, и при этом применение некоторых антиэпилептических препаратов может сопровождаться нарушениями в системе свёртывания крови.

Умеренная преходящая тромбоцитопения наблюдалась у больных, которые принимали карбамазепин. Возможно также снижение количества тромбоцитов в процессе терапии фенитоином [6]. Тромбоцитопения во время приёма вальпроатов наблюдается по данным разных авторов от 1-8% до 32% пациентов и в большинстве случаев носит дозозависимый характер [3, 4].

Вальпроевая кислота может иметь комплексное негативное влияние на систему кроветворения и свёртывания крови: - угнетать агрегацию тромбоцитов, - снижать уровень фибриногена в крови) и VIII фактора свёртывания крови, - вызывать удлинение времени кровотечения, АЧТВ и протромбинового времени, что приводит у некоторых пациентов к образованию петехий, гематом, кровоточивости [8]. У пациентов, которые на фоне приема вальпроатов лечатся гепарином возможно развитие тромбоцитопении.

Поэтому вышеуказанные АЭП, которые могут вызывать тромбоцитопению или тромбоцитопатию, у этих пациентов не могут использоваться в качестве препарата первого выбора [5].

АЭП индуцирующие печеночные ферменты повышают метаболизм варфарина и уменьшают его эффективность. В случае, если доза варфарина у пациента была повышена для достижения необходимого эффекта, а пациент не принял назначенной дозы АЭП, возникает риск кровотечения. [9]. АЭП с наиболее выраженным фермент-индуцирующим действием: фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон, этосуксимид. Незначительные индукторы - ламотриджин, окскарбазепин, тиагабин, топирамат.

АЭП, которые снижают печёночный метаболизм (вальпроаты, фелбамат, топирамат, вигабатрин) теоретически могут увеличивать риск кровотечения) [8]. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые принимают варфарин или аспирин, а также у пациентов с частыми падениями и травмами головы во время приступов, значительно повышен риск кровоизлияний, поэтому следует избегать назначения им АЭП, влияю-

щих на свёртывающую систему крови.

С учётом вышесказанного, необходимо отметить, что у пациентов с эпилепсией и склонностью к развитию у них тромбо-геморрагических осложнений предпочтительно назначение АЭП, существенно не влияющих на систему свёртывания крови. К таким препаратам относится ламотриджин.

Выводы:

1. Ламотриджин может считаться эффективным препаратом первого выбора, в лечении пациентов с фокальными и вторично-генерализованными припадками.

2. В процессе лечения ламотриджин не оказывает существенного влияния на систему свёртывания крови.

3. В связи с развитием во время судорожных припадков ДВС-синдрома с разнонаправленными сдвигами в системе гемокоагуляции, для лечения таких форм эпилепсии предпочтительно применение препаратов не влияющих на систему свёртывания крови (ламотриджин).

4. У пациентов с эпилепсией, принимающих антиагреганты и антикоагулянты ламотриджин может считаться основным препаратом выбора.

Литература:

1. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия.- М.: Изд-во "Бином", 2008.- 192с.
2. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия.- К.: Книга-плюс, 2001.- 168с.
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Рыкова Е.А. Побочные эффекты антиконвульсантов при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии//Журн.неврол., психиатр.- 1997.-№7.-С.25-31
4. De Berardis D., Campanella D., Matera V., Gambi F. et al. Thrombocytopenia during valproic acid treatment in young patients with new-onset bipolar disorder//J.Clin.Psychopharmacol.- 2003.- V.23.- №5.- P.451-8
5. Fischer SP, Lee J, Zatzuchni J, et al. Disseminated intravascular coagulation in status epilepticus// Thromb Haemost.- 2007.- V.38.- P.909-913.
6. Ishikita T., Ishiguro A., Fujisawa K., Tsukimoto I., Shimbo T. Carbamazepine induced thrombocytopenia defined by a challenge test//Am.J.Hematol.- 1999.- V.62.- №1.- P.52-55
7. Kaminow L., Schimschock J.R., Hammer E.A. et al. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in

- patients with epilepsy//Epilepsy Behav.-2003- V.4.-P.659-666
8. Kis B, Szupera Z, Mezei Z, et al. Valproate treatment and platelet function: the role of arachidonate metabolites//Epilepsia 1999.- V.40.- №3.- P.307-310
9. Schafer AI. Hemorrhagic disorders: mixed abnormalities. In L Goldman, JC Bennett (eds), Cecil Textbook of Medicine (21st ed). Philadelphia: Saunders,2000.-P.1013-1016.

THE HEMOSTASIS IN EPILEPTIC SEIZURES AND ITS CHANGE DURING ANTIPILEPTIC DRUG TREATMENT

*Sanyk A., Sanyk L., Litvinenko N., Zaporozhets T.
Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava*

Summary. The hemostasis in the experiment on rats with seizures and in 47 patients with epilepsy during treatment with lamotrigine was studied. It is shown that during treatment, lamotrigine has no significant effect on the blood clotting system. In patients with epilepsy in the propensity to develop their thrombo-hemorrhagic complications as well as receiving antiplatelet agents and anticoagulants, lamotrigine may be considered the main drug of choice.

Key words: epilepsy, hemostasis, antiepileptic drugs, lamotrigine.