

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2010 Том 2 №4



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

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ (по данным неврологического центра университетской клиники)

Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В.,
Шматова Е.Н., Ерыкалова С.А.

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития

Целью настоящего исследования явилась оценка частоты встречаемости случаев фармакорезистентности разной степени тяжести при различных формах эпилепсии у жителей Красноярска и Красноярского края. Нами была проанализирована электронная база данных неврологического Центра эпилептологии нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники за 2008-2010гг. Случайная выборка из базы данных составила 199 случаев эпилепсии первоначально направленных врачами неврологами или проконсультированных по самообращению по поводу труднокурабельных приступов (фармакорезистентность?). Нами показано, что после коррекции терапии число случаев истинной фармакорезистентности в исследуемой выборке не достигло 1/3 случаев (53/199; 26,6%). Таким образом персонафицированный подход к лечению эпилепсии на базе Центра эпилептологии нейрогенетики и исследования мозга был путем к снижению случаев фармакорезистентности.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентность, персонафицированная медицина.

Введение

Эпилепсия – широко-распространенное социально значимое хроническое заболевание головного мозга, требующее многолетнего, а в 30% случаях – пожизненного приема противоэпилептических препаратов (ПЭП) [8]. Согласно современному определению Международной противоэпилептической лиги и Международного бюро по эпилепсии (ILAE, IBE 2005), эпилепсия – это расстройство (заболевание) головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к генерации эпилептических приступов, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями [13]. Распространенность эпилепсии достигает 0,5-1,0% в популя-

ции. Эпилептические приступы (неспровоцированные и спровоцированные) наблюдаются у 1-2% взрослых в популяции, у 6-7% детей в развитых и у 7-14% в экономически неразвитых странах [14]. По данным госпитального регистра распространенность эпилепсии у взрослого населения в Красноярском крае составила 44,1 случай на 100000 взрослого населения [6].

Целью лечения эпилепсии является полный контроль над эпилептическими приступами, т.е. полное исчезновение приступов. Достижение такой цели важно в связи с тем, что, хотя большинство эпилептических приступов могут в целом рассматриваться как безопасные, существует определенный риск осложнений, как физических (падения больного, вызывающие травмы; автоматизированное поведение при сложных фокальных приступах, которое может быть причиной ожогов и несчастных случаев; внезапная смерть), психических (снижение самооценки; чувство неполноценности и зависимости; депрессия; постприступный психоз, особенно после серий приступов и эпилептического статуса) и социальных (возможность для больного стать изгоем общества; остаться безработным и одиноким). Поэтому полный контроль над приступами хотя и не гарантирует хорошее качество жизни, однако является самым важным для его достижения. Длительные бесприступные периоды открывают перспективы наступления ремиссии. В этих случаях у значительной части пациентов лечение на определенном этапе может быть прекращено. Однако, по данным ВОЗ (2008), подавляющее большинство больных эпилепсией не получает адекватного лечения, вследствие чего, в большинстве случаев, формируется фармакорезистентность к ПЭП 1 и 2 очереди выбора [2].

Резистентность к тому или иному ПЭП считается установленной, если приступы у пациента продолжают даже на максимально допустимой его дозе. Установление этой дозы требует назначения более высокой дозы ПЭП до появления побочных эффектов, за-

тем она должна быть снижена. Альтернативным подходом может быть определение дозы, приводящей к появлению допустимых побочных эффектов [10]. Допустимый побочный эффект – это такой побочный эффект, который пациент мог бы переносить, но в этом случае необходимо определить уровень противосудорожного препарата в сыворотке крови при приеме той дозы, на которой пациент жалуется на побочные эффекты, чтобы удостовериться, что данный уровень выше терапевтического диапазона. Эпилептические приступы могут считаться признаком фармакорезистентности, только если уровень концентрации препарата будет ожидаемым [3]. В наиболее общем плане термин «резистентность» следует относить к конкретному ПЭП или конкретной стратегии лечения. И в этом аспекте понятие «истинная (абсолютная) резистентность» зачастую приравнивается к понятию «неэффективность лечения» или «относительная резистентность», которая обусловлена рядом причин субъективного характера [5].

Относительная резистентность обычно связана с неправильной диагностикой эпилепсии, неудачным подбором препарата, выраженными побочными эффектами, неправильной дозировкой препарата, нарушением регулярности лечения [12]. Условной резистентностью в общепринятом смысле считают неэффективность лечения двумя или тремя препаратами первой линии выбора для данной формы эпилепсии, применяемых в моно- или политерапии в максимально переносимых дозировках.

Абсолютно резистентными считают случаи, когда применение любых комбинаций препаратов в максимально переносимых дозах, подтвержденных исследованием плазмоконцентрации, является неэффективным [5]. Абсолютной фармакорезистентности при эпилепсии не существует, поэтому важным аспектом установления абсолютной резистентности является также уточнение дифференциальной диагностики эпилепсии (прежде чем фармакорезистентность установлена, диагноз эпилепсии должен всегда пересматриваться), так как с этим связан правильный выбор препарата.

Однако, существует и ряд форм, которые можно отнести к резистентным (по различным причинам). Это – тяжелые эпилепсии младенчества и детства: припадки раннего возраста вследствие тяжелой органической энцефалопатии, аномалии развития, нарушения метаболизма, синдромов Веста, Леннокса-Гасто, прогрессирующей миоклонус-эпилепсии, синдрома Ландау-Клеффнера, энцефалопатии Расмуссена, *epilepsia partialis continua*, симптоматических эпилепсий при прогрессирующих неврологических заболеваниях, неопластических процессах, тяжелой индивидуально-органической патологии ЦНС и др. [11].

Требуют понимания и другие механизмы фармакорезистентности, например, генетические факторы, влияющие на биотрансформацию ПЭП: так, полиморфизм генов системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, может существен-

но влиять на фармакокинетику и фармакодинамику ПЭП, что может привести к потере эффективности ПЭП. Важной характеристикой фармакорезистентных эпилепсий является невосприимчивость ко всем ПЭП, даже если механизм их действия различен. Данный факт говорит против специфического эпилептического повреждения рецепторов как основного механизма фармакорезистентности и указывает на индивидуальные механизмы, такие как повышенная скорость метаболизма ПЭП у лиц гомозигот или гетерозигот по «быстрой» аллели гена соответствующего фермента или, что наблюдают чаще, несущие копии функциональных аллелей, следствием чего является недостаточная доза для достижения терапевтического эффекта концентрация ПЭП в крови.

Несмотря на успехи последних лет в организации эпилептологической службы, создание эпилептологических кабинетов и Центров в различных регионах РФ, оснащенных современной аппаратурой и возглавляемых высококвалифицированными специалистами, не всегда остается возможным регулярное наблюдение больного эпилептологом в силу ряда причин, да и первоначально пациент обычно обращается в поликлинику, где врач впервые назначает лечение, эффективность которого зависит от правильности выбора АЭП, режима титрования дозы и адекватности суточной дозировки индивидуально для каждого пациента, в зависимости от формы эпилепсии, типа эпилептических припадков, а так же индивидуальных генетических особенностей (особенностей метаболизма препаратов) пациента. Однако, если предпринятое лечение неверно, это может привести к обострению заболевания, провокации новых видов эпилептических припадков, развитию побочных явлений либо к формированию фармакорезистентности.

Цель исследования – оценка частоты встречаемости случаев фармакорезистентности разной степени тяжести при идиопатических, симптоматических и криптогенных формах эпилепсии у жителей Красноярска и Красноярского края, наблюдающихся на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники.

Материалы и методы

В 2008 году на базе КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого был организован неврологический Центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга (руководитель – д.м.н., проф., Н.А. Шнайдер). В Центре консультируются и состоят на диспансерном наблюдении дети и взрослые Красноярска и Красноярского края, а также ряда территорий Сибирского Федерального округа, Республики Тыва, Республики Хакасия и некоторых городов РФ. На конец 2009 г. в Центре проконсультировано более тысячи больных с разными формами эпилепсии и эпилептическими синдромами. В Центре создана электронная база данных зарегистрированных случаев эпилепсии. На базе Центра впервые в Красноярском крае внедрен клинический

фармакомониторинг ПЭП в периоде титрования дозы, а также после достижения терапевтического эффекта – 1 раз в квартал, для исключения его токсичности и сохранения эффективности препарата, вследствие изменений в длительности периода полувыведения препаратов при длительном лечении и индивидуальных различий в их метаболизме. В результате оценки концентрации ПЭП в сыворотке крови с ее терапевтическим уровнем, выявлено, что: уровень концентрации ПЭП в сыворотке крови соответствовал лабораторной норме (в пределах терапевтического коридора) в 74/162 (45,7%) случаях, был ниже терапевтического уровня – в 45/162 (27,8%), выше токсического уровня – в 41/162 (25,3%). В двух случаях проведения клинического фармакомониторинга позволило верифицировать случай низкой комплаентности с врачом-эпилептологом – несмотря на утверждение больных о регулярном приеме ПЭП, при проведении фармакомониторинга препаратов в сыворотке крови не определено. Результаты фармакологического мониторинга у 88/130 (67,7%) пациентов позволили своевременно провести коррекцию лечения в виде снижения дозы – в 39/162 (24,1%) случаях, повышения – в 32/162 (19,8%), замены ПЭП – в 17/162 (10,5%). Таким образом, внедрение клинического фармакологического мониторинга антиэпилептических препаратов в сыворотке крови, позволило достичь значимого фармакоэкономического эффекта, повысило эффективность антиэпилептической терапии и дало возможность индивидуализировано подойти к лечению эпилепсии.

Нами была проанализирована электронная база данных неврологического Центра эпилептологии нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники за 2008-2010 гг. Настоящая работа выполнена в рамках комплексных исследований по теме № 210-16 «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (госрег. 0120.0807480) и одобрена на заседании Локального этического комитета ГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития» (протокол №23/2010 от 02.04.2010 г.).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ для обработки биомедицинских данных STATISTICA v.7.0 (StatSoft, США.). Внутригрупповые и межгрупповые различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Случайная выборка из базы данных составила 199 случаев эпилепсии, первоначально направленных врачами-неврологами или проконсультированных по самообращению по поводу труднокурабельных приступов (фармакорезистентность?). Распределение больных по возрасту приближалось к нормальному. Возраст пациентов варьировался от 1 до 74 лет (рис. 1), медиана – 25 лет, средний возраст – $26,0 \pm 13,7$ лет. Статистически значимых различий по полу и возрасту в исследуемой выборке не показано ($p < 0,01$).

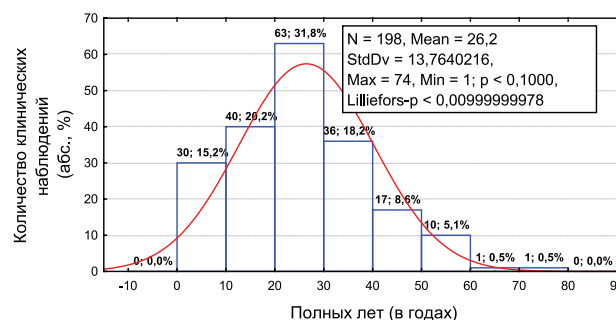


Рисунок 1. Распределение клинических случаев в зависимости от возраста больных.

Проанализировав выборку по месту жительства наблюдаемых пациентов (рис. 2), нами показано, что статистически значимо ($p < 0,01$) преобладали жители г. Красноярск (138/199; 69,4%) и Красноярского края (54/199; 27,1%). Удельный вес жителей других регионов был низким: Республика Хакасия – 5/199 (2,5%) случаев, Республика Тыва – 1/199 (0,5%), другие регионы РФ – 1/199 (0,5%).

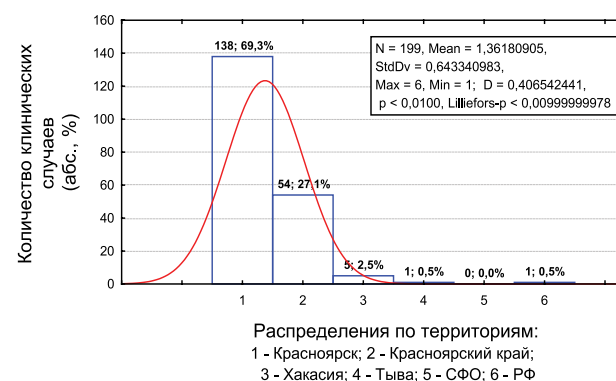


Рисунок 2. Характеристика выборки в зависимости от места жительства больных эпилепсией.

В связи с вышеизложенным, территориальное распределение больных позволило нам проанализировать частоту встречаемости случаев фармакорезистентности эпилепсии в нашем регионе в соответствии с целью настоящего исследования.

Результаты и обсуждение. Распределение клинических случаев в зависимости от нозологической формы эпилепсии было следующим: идиопатическая – 60/199 (30,2%), симптоматическая – 118/199,3%, криптогенная – 21/199 (10,5%) случаев (рис. 3).

В нашем регионе чаще встречалась симптоматическая форма эпилепсии, что согласуется с данными Российского отделения Международной Противозлептической Лиги и сопоставимо с таковыми результатами в других регионах РФ [4]. Несмотря на то, что первоначально больные были направлены в Центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга с подозрением на фармакорезистентность эпилепсии, в результате дообследования, уточнения клинического диагноза, персонализированного подхода к выбо-

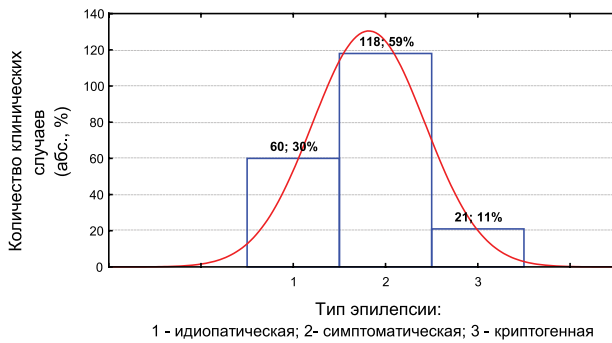


Рисунок 3. Характеристика общей выборки в зависимости от формы эпилепсии.

ру ПЭП и суточной дозе препаратов в зависимости от формы эпилепсии, типа приступов, индивидуальных показателей (возраст, масса тела, уровень ПЭП в крови по данным клинического фармакомониторинга, данных исследования полиморфизма генов, участвующих в метаболизме ПЭП) [9], нами показано, что число случаев истинной фармакорезистентности в исследуемой выборке не достигало 1/3 случаев (53/199; 26,6%). Таким образом, персонифицированный подход к лечению эпилепсии на базе Центра эпилептологии нейрогенетики и исследования мозга был путем к снижению случаев фармакорезистентности.

Распределение фармакорезистентности (после коррекции терапии эпилепсии) в зависимости от степени тяжести было следующим: фармакорезистентность 1 ст. (резистентность эпилептических приступов на фоне монотерапии ПЭП 1 очереди выбора в максимально переносимых дозировках) - 7/53 (13,2%) (рис. 4); фармакорезистентность 2А ст. (резистентность при монотерапии ПЭП 2 очереди выбора в максимально переносимых дозировках) - 19/53 (35,9%); фармакорезистентность 2Б ст. (резистентность при дуотерапии ПЭП 1 и 2 очереди выбора в максимально переносимых дозах) - 15/53 (28,3%); фармакорезистентность 3 ст. (высокая степень резистентности при политерапии 3 и более ПЭП) - 12/53 (22,6%).
Случаев псевдорезистентности в исследованной случайной выборке не найдено. Статистически значимо преобладали курабельные формы эпилепсии (146/199; 73,4%) в нашем регионе, что свидетельствует о достаточном уровне качества противосудорожной помощи, оказываемой данной категории больных, на базе Центра и согласуется с доступными российскими и международными данными.

При проведении бивариационного анализа (рис. 5) нами показано, что при всех формах эпилепсии (идиопатической, симптоматической и криптогенной) статистически значимо чаще применялась монотерапия ПЭП (136/199; 68,3%) ($\chi^2=21,42$; $p=0,0061$). Удельный вес случаев монотерапии ПЭП при идиопатической форме эпилепсии составил 44/136 (32%), при симптоматической форме - 77/136 (57%), а криптогенной - 15/136 (11%). Удельный вес дуотерапии ПЭП 1 и 2 очереди выбора составил 54/199 (27,1%)

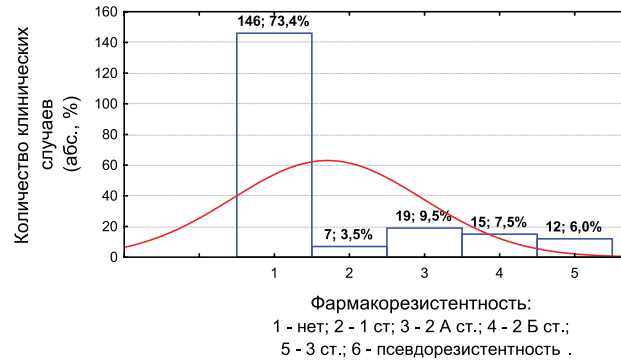


Рисунок 4. Распределение клинических случаев в зависимости от степени тяжести фармакорезистентности эпилепсии.

случая, из них: при идиопатической форме - 15/54 (28%), симптоматической - 35/54 (65%), криптогенной - 4/54 (7%). Таким образом, дуотерапия ПЭП в 2,3 раза чаще применялась при симптоматических формах эпилепсии по сравнению с идиопатической формой и в 9,3 раза чаще по сравнению с криптогенной формой, что, в первую очередь, обусловлено характером органического (структурного) поражения головного мозга, лежащего в основе эпилептогенеза. Двое больных (1,0%) получали дуотерапию ПЭП в сочетании с хирургическим лечением симптоматической эпилепсии при развитии фармакорезистентности 3 ст. тяжести.

Удельный вес больных, не принимающих ПЭП, был низким (6/199; 3%), и был обусловлен случаями впервые выявленной эпилепсии (3/199; 1,5%) и случаями клинико-ЭЭГ ремиссии (3/199; 1,5%) у больных, не получающих ПЭП в 2009 году, но продолжающих наблюдаться в порядке диспансеризации на базе Центра.

Анализ типа терапии в зависимости от формы эпилепсии в исследованной выборке, показал, что подход к терапии курабельных и труднокурабельных (фармакорезистентных) форм эпилепсии на базе Центра соответствует международным стандартам [1]. Преобладание случаев монотерапии ПЭП 1 очереди выбора среди больных с криптогенной эпилепсией

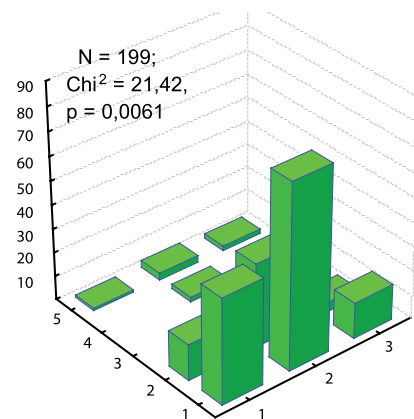


Рисунок 5. Характеристика общей выборки в зависимости от формы эпилепсии и типа противосудорожной терапии.

ей позволило сделать вывод о том, что, вероятнее всего, это были случаи идиопатической, а не потенциально симптоматической эпилепсии, что согласуется с результатами исследований, проведенных под руководством ведущего эпилептолога РФ В.А. Карлова в Москве и Московской области [7].

Анализируя тип терапии в зависимости от степени фармакорезистентности (рис. 6) нами показано, что среди всех случаев монотерапии отсутствовала фармакорезистентность в более чем половине случаев - 115/136 (84,6%). В остальных случаях выявлена фармакорезистентность разной степени, среди которой лидирует фармакорезистентность 2А ст., которая составляет 10/136 (7,3%). Однако показано, что среди всех случаев дуотерапии отсутствие фармакорезистентных форм эпилепсии встречается меньше, чем в половине случаев - 24/54 (44,4%). Лидирующее место занимает фармакорезистентность 2А ст. и составляет 10/54 (18,5%).

Выводы

В целом, в Красноярске и Красноярском крае статистически значимо преобладали курабельные формы эпилепсии (146/199; 73,4%), что свидетельствует о до-

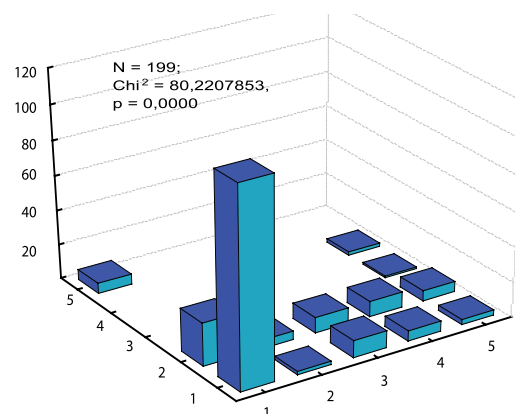


Рисунок 6. Характеристика общей выборки в зависимости от типа противоэпилептической терапии и степени фармакорезистентности.

статочном уровне качества противоэпилептической помощи, оказываемой данной категории больных на базе Центра и согласуется с доступными российскими и международными данными. Частота встречаемости фармакорезистентной эпилепсии у больных молодого трудоспособного возраста в нашем регионе не достигала 1/3 случаев (53/199, 26,6%).

Литература:

- Броди М.Дж. Общевропейские стандарты помощи при эпилепсии / М.Дж. Броди, Д. Шорвон, С. Йоханнесен и др. // Информационный бюллетень. – 1998. – 131с.
- Власов П.Н. Некоторые практические аспекты терапии эпилепсии у взрослых // *Consil. Medicum.* - 2004. – Т. 6, № 2 – С. 74-82.
- Вольф П. Фармакорезистентность и эпилепсия // *Международный неврологический журнал.* – 2006. – Т. – 8, № 4
- Гехт А.Б. Современные стандарты диагностики и лечения эпилепсии в Европе / А.Б. Гехт, Г.Н. Авакян, Е.И. Гусев // *Журн. неврол. и психиатр.* – 1999. – № 7. – С. 4-7.
- Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия. – К.: Книга-плюс, 2001. – 168с.
- Дмитренко Д.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии с поздним дебютом в Красноярске (по данным госпитального регистра): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, Красноярск, 2007 – 29с.
- Карлов В.А. Развитие эпилепсии на современном этапе // *Достижения, перспективы и вопросы терапии эпилепсии: Материалы Конгресса эпилептологов, Израиль: Иерусалим, 3-5 марта – 2010.* - С.1-2.
- Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Алгоритмы диагностики и лечения эпилепсии с поздним дебютом. – Красноярск. - 2007. – 38 с.
- Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Пилюгина М.С. Фармакогенетика антиэпилептических препаратов // *Бюллетень сибирской медицины.* - 2008. - №4. - С. 111-118.
- Bourgeois B.F.D. General concepts of medical intractability. In: Luders HO. *Epilepsy Surgery.* New York: Raven Press, 1992: 77–82.
- Brodie M.J. Antiepileptic drugs: past, present and future // *Abstract Book 7th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, China, 2008.* – P. 3.
- Feely M. Drug treatment of epilepsy // *British Medical Journal,* 1999. – V. 318(9). – P. 106-109.
- Fisher R.S., van Emde Boas W., Elger C., Genton P., Lee P. et al. Epileptic seizures and epilepsy definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) // *Epilepsia* – 2005. – V. 46. – P. 470-472.
- Jallon P. Epidemiology of epilepsies. // In Panayiotopoulos C.P., ed. V. 1: *A practical guide to childhood epilepsies.* – Oxford: *Medicinae:* 2006. – P. 17-20.

INCIDENCE OF PHARMACORESISTANT EPILEPSY IN KRASNOYARSK REGION (according to neurological center of university hospital data)

Shnayder N.A., Pilugina M.S., Dmitrenko D.V., Shmatova E.N., Erikalova S.A.

SEG HPGE “Krasnoyarsk State Medical University named after prof. VF Voyno-Yasenetsky” of Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

The goal of this study was to evaluate the incidence of cases pharmacoresistant varying severity in different forms of epilepsy among residents of Krasnoyarsk and the Krasnoyarsk region. We also analyzed the electronic database of Neurological Centre of Epileptology, Neurogenetics and Brain Research at University Hospital in 2008-2010. Random sample from the database was 199 cases of epilepsy initially aimed by neurologists or advised on seizures which is a difficult to control (pharmacoresistant?). We have shown that number of true pharmacoresistant cases in the studied sample did not reach 1 / 3 of cases (53/199, 26.6%) after adjustment of therapy. Thus, a personalized approach to treatment of epilepsy at Neurological Centre of Epileptology, Neurogenetics and Brain Research was the way to reduce pharmacoresistant cases.

Key words: epilepsy, pharmacoresistant, personalized medicine.