

# Лечение эпилепсии: изучение причин возникновения псевдорезистентности

*Егорова Н.В., Маслова Н.Н.*

## Therapy of epilepsy: analysis of pseudo-drug resistance

*Yegorova N.V., Maslova N.N.*

*Смоленская государственная медицинская академия, г. Смоленск*

© Егорова Н.В., Маслова Н.Н.

На основании клинического фармакологического изучения 67 пациентов проведен анализ причин псевдорезистентности. Методами стандартизации доз антиэпилептических препаратов (АЭП) была достигнута ремиссия у 80% пациентов.

A clinical pharmacological study (67 patients) was made to analyses of pseudoresistance reasons. During standard AED dose treatment, remission was achieved in 80% of the patients.

Несмотря на активное изучение проблем эпилепсии, отсутствие должной информации и недостатки организации помощи больным с этим заболеванием, по данным экспертов ВОЗ, более 75% пациентов в мире не получают адекватного лечения. Целью лечения эпилепсии является предотвращение развития приступов применением адекватных доз антиэпилептических препаратов (АЭП) с обеспечением их постоянной терапевтической концентрации в крови (Релусса Е., 2004). Особенно остро этот вопрос стоит при оказании помощи больным в амбулаторных условиях. Современные работы по фармакорезистентности выделяют две группы пациентов: фармакореспондеров и фармаконереспондеров. В то же время в действительности можно выделить третью группу — с утратой первоначального ответа на АЭП (проблема толерантности) и четвертую — с ремиссией у ранее некурабельных больных. Толерантность может быть связана с фармакокинетическим и фармакодинамическим факторами. Первый фактор относится к группе фармакоиндуцирующих АЭП с механизмом ауто- и гетероиндукции, второй — с потерей чувствительности ми-

шеней, индукцией экспрессии транспортеров и другими механизмами (Карлов В.А., 2004).

Цель настоящего исследования — изучение истинной и псевдорезистентности к лечению пациентов с эпилепсией на примере данных одной из поликлиник г. Смоленска. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере IBM PC при помощи электронной таблицы Microsoft Excel с использованием описательной статистики.

Проанализировано 67 анкет пациентов с диагнозом: эпилепсия, резистентная к терапии АЭП. Из них вальпроаты в монотерапии получали 22 пациента. Длительность приема составила от 5 мес до 8 лет; 2 пациента получали препараты в суточной дозе 1 500 мг, 3 — в дозе 100 мг, у остальных дозы были от 900 до 500 мг. Несмотря на проводимую терапию согласно установленному диагнозу, приступы продолжались у всех пациентов с частотой от 1 раза в 6 мес до 1–2 приступов в неделю. Терапевтическая доза для препаратов этой группы должна составлять у взрослых 20–30 мг/кг массы тела в день (1 000–3 000 мг), максимальная доза — 4 000 мг в сутки. То есть при средней массе па-

циента 70 кг суточная доза должна быть от 2 100 мг.

Карбамазепины в монотерапии получали 20 пациентов. Длительность приема составила от 2 мес до 10 лет; 1 пациенту рекомендована суточная доза 1 600 мг (консультирован на кафедре неврологии и нейрохирургии), 1 — 1 200 мг, остальные пациенты получали препарат в дозе от 300 до 800 мг. Несмотря на проводимую терапию согласно установленному диагнозу, приступы продолжались у всех пациентов. Терапевтическая доза для препаратов этой группы должна составлять у взрослых 20 мг/кг массы тела в день, при средней массе 70 кг пациент может получать 1 400 мг препарата.

Бензонал и фенобарбитал в монотерапии получали 8 пациентов. Длительность приема более 10 лет. Суточная доза бензонала, рекомендованная к приему, у 2 пациентов составила 300 мг, а фенобарбитала — 200 мг. Несмотря на проводимую терапию согласно установленному диагнозу, приступы продолжались у всех пациентов. Терапевтическая доза для препаратов этой группы должна составлять у взрослых 300–800 мг в день. Политерапия бензоналом и фенобарбиталом проводилась у 6 пациентов. При этом к приему рекомендованы 300 мг бензонала и 200 мг фенобарбитала. Несмотря на проводимую терапию согласно установленному диагнозу, приступы продолжались у всех пациентов.

Кроме этого, проводилась политерапия сочетаниями конвулекса 900 мг и финлепсина 600 мг, депакина 100 мг и клоназепама 6 мг, депакина 2 000 мг и бензонала 200 мг, конвулекса 600 мг и реланиума 0,01, сочетанием карбамазепина с фенобарбиталом, реланиумом. Один пациент получал комбинацию депакина 1 500 мг с топираматом 100 мг.

Назначение препаратов в субтерапевтических концентрациях, по-видимому, связано с боязнью развития у пациента нежелательных лекарственных реакций при приеме больших доз препаратов.

Следует отметить, что, несмотря на назначение неадекватных доз, были выдержаны общие принципы

подбора препаратов в зависимости от типа приступов.

12 пациентам из группы, получавшей вальпроаты в неадекватных дозах, имеющим, несмотря на терапию, количество приступов от 3 до 10 в месяц, проведена коррекция лечения. Им назначен депакин в дозировках от 1 600 до 2 000 мг/сут. Через 2 мес от начала рациональной терапии у 8 пациентов приступы не повторились, у 3 пациентов значительно снизилось их количество — до 1–3 в месяц, а у 1 пациента, несмотря на то что количество приступов осталось прежним, отмечено более легкое их течение (рис. 1, 2).

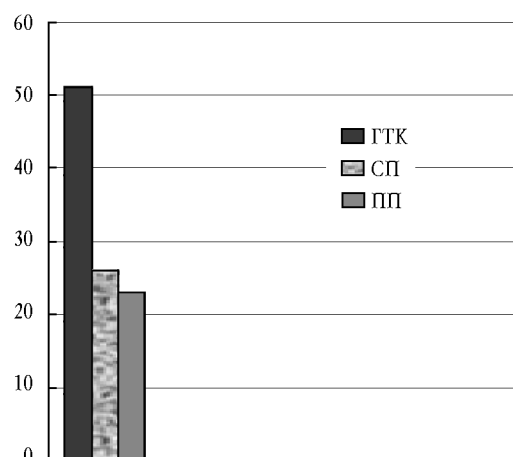


Рис. 1. Частота приступов у пациентов, принимавших препараты вальпроевой кислоты, до коррекции дозы ( $p < 0,05$ )

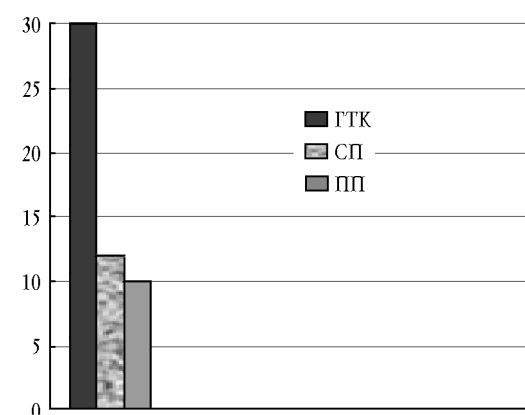


Рис. 2. Частота приступов у пациентов, принимавших препараты вальпроевой кислоты, после коррекции дозы ( $p < 0,05$ )

## Выводы

Проблемы лечения эпилепсии в настоящее время по-прежнему актуальны. Кроме относительной резистентности, обусловленной неудачным подбором препаратов, нарушением режима лечения, и абсолютной резистентности, связанной с неэффективностью любых, даже новейших препаратов, назначенных в адекватных дозировках, можно выделить псевдорезистентность, или ятрогенную резистентность, связанную с неправильным подбором самого препарата или назначением должного препарата, но в неадекватной дозе. Клинически доказано, чем позже начинается адекватное лечение, тем меньше шансов на успех, поскольку к наиболее значимому патогенетическому фактору — *kingling*-механизму добавляется и другой — влияние на экспрессию через гематоэнцефалический барьер (Volk H.A., 2001). Сочетание нескольких препаратов может использоваться только в редких случаях, так как взаимоиндуцирующее действие их метаболитов ведет к снижению концентрации в сыворотке крови каждого из них. Назначение золотого стандарта лечения эпилепсии — препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепина в адекватной дозе позволило благоприятно повлиять на течение заболевания.

При лечении эпилепсии утвердилось стратегия, где приоритетом является больной, основной целью — улучшение качества жизни, в тактике — принцип моно- и разумной поли-терапии.

Кроме этого, актуальным методом исследования остается определение концентрации АЭП в крови, который, к сожалению, не является широкодоступным.

#### Литература

1. Карлов В.А. Депакин-хроно при труднокурабельной эпилепсии // Врач. 1993. № 8. С. 26—27.
2. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. С. 318.
3. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология. М.: Мед. информ. агентство, 2002. С. 395.
4. Юдельсон Я.Б., Юрьева Ю.В. Эпилептология для неврологов. Смоленск, 2003. С. 100.
5. Карлов В.А. Стратегия и тактика терапии эпилепсии сегодня // Журн. неврологии и психиатрии. 2004. № 8. С. 28—32.
6. Andermann F. Migraine-epilepsy relationship. *Epilepsy Res.* 1987. V. 1. P. 213—226.
7. Johnson M.V. *Treatment of Epilepsy: the Principles and Practices*: 2<sup>nd</sup> ed. // Ed. Wyllie Baltimor et al. 1997. P. 122—150.
8. Volk H.A. Door-to-door prevalence survey of epilepsy in three Sicilian municipalities // *Neuroepidemiology.* 2001. V. 20 (4). P. 237—241.
9. Perucca E. Фармакологические и терапевтические свойства вальпроата (опыт 35 лет клинического применения) // Вестн. эпилептологии. 2004. № 2 (3). С. 18—19.