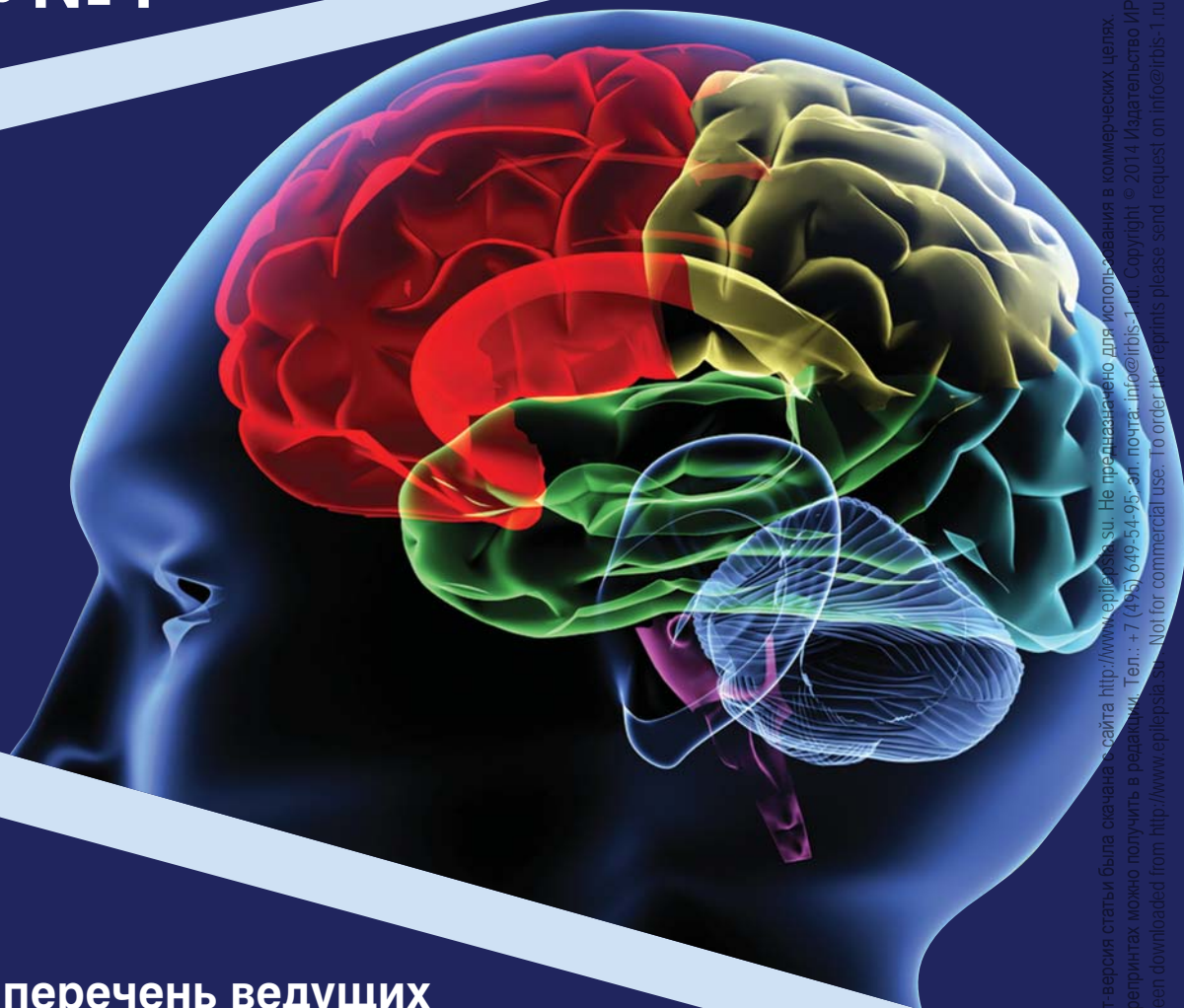


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2014 Том 6 №4



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

Импакт-фактор РИНЦ – 0,506

СОВРЕМЕННАЯ ЭПИЛЕПТОЛОГИЯ. ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Авакян Г.Н.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме: первоочередными задачами современного этапа терапии эпилепсий и эпилептических синдромов являются: повсеместное внедрение новых противоэпилептических препаратов с инновационными механизмами действия на «мишени» патологической эпилептической системы; применение новых ПЭП не только в качестве дополнительной терапии фармакорезистентных эпилепсий, но, возможно, более быстрый переход на новые формы препаратов на самых ранних этапах неэффективного лечения базисными ПЭП.

Ключевые слова: противоэпилептические препараты, инновационные механизмы действия, патологическая эпилептическая система, фармакорезистентная эпилепсия.

Эпилепсия – это хроническое, неинфекционное заболевание нервной системы, одно из наиболее распространенных заболеваний в мире, которым страдают дети и подростки, взрослые и пожилые, мужчины и женщины [3,4,15,24]. Это не только большая медицинская, но и социально-значимая проблема – по данным ВОЗ [26], эпилепсией страдают около 50 млн человек, или 0,5-1% населения мира. Тогда же, в 2001 г., экспертами ВОЗ было указано, что примерно 2,5 млн новых случаев диагностируется каждый год в мире [26]. Таким образом, к настоящему времени не менее 75 млн человек в мире страдают эпилепсией.

Частота встречаемости эпилепсии в мировой популяции достигает до 0,5-1% [7,25]. По данным Международной лиги по борьбе с эпилепсией [16], в мире диагноз эпилепсии имеют 65 млн человек, из которых 400 000-450 000 человек проживают в РФ [5].

Эпидемиологическое исследование эпилепсии осложнено тем фактом, что большинство больных эпилепсией, особенно в начале заболевания, не имеют активных клинических проявлений и могут ничем не выделяться из общей популяции населения в межприступный период. Так, в течение 20 лет с момента установления исходного диагноза приблизительно

75% больных эпилепсией испытывают период ремиссии, который характеризуется, по меньшей мере, пятью последовательными годами без приступов [2,23].

В 2010 г. были опубликованы результаты крупномасштабного исследования, проведенного в 16 субъектах Российской Федерации в 2000-2010 гг. [14]. Был использован единый протокол, разработанный в соответствии с руководством по проведению эпидемиологических исследований эпилепсии Международной лигой по борьбе с эпилепсией (ILAE) в 1993 г. Стандартизированное значение распространенности эпилепсии составило 2,92 человека на 1000 населения. Распространенность эпилепсии в европейских исследованиях у взрослых составляют 5,3-6,3 на 1000 населения [10]. К сожалению, разочаровывающими были и результаты лечения эпилепсии: приступы отсутствовали только у 14,93% пациентов, приступы с частотой от 1 до 12 в год наблюдались у 44,9%, более 12 приступов в год отмечалось у 40,2% пациентов. При этом 14,17% пациентов не получали противоэпилептическую терапию, 51,57% пациентов получали один ПЭП, 34,26% – терапию двумя и более лекарственными препаратами. Наиболее часто назначаемыми препаратами были карбамазепин, фенобарбитал и препараты вальпроевой кислоты. Менее 5% пациентов получали новые противоэпилептические препараты (ПЭП). Во многих случаях препараты назначались в дозах ниже терапевтических.

Согласно официальной статистике Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2012 г. общая распространенность эпилепсии составляет 243 больных на 100 000 человек, а общее количество зарегистрированных больных эпилепсией в России составило 347 304 чел., из которых 35% – дети до 18 лет. На протяжении 2005-2012 гг. больные эпилепсией в среднем составляли 0,2% населения России. Тем не менее, распространенность заболевания в Москве одна из наиболее низких в России – 143 больных на 100 000 чел. Распространенность в России варьирует от 123 больных на 100 000 чел. (Пензенская обл.) до 728 больных на 100 000 чел. (Республика Саха, Якутия).

Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 Издательство ИРБИС. Все права охраняются. Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. To order the reprints please send request on info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 IRBIS Publishing House. All right reserved. This article has been downloaded from <http://www.epilepsia.ru>. Not for commercial use.

Таким образом, в России существует значительная гиподиагностика эпилепсии – от 60 тыс. до 900 тыс. больных. Согласно ВОЗ отсутствие должной информации об эпидемиологических характеристиках эпилепсии во многих странах связано с существенными недостатками организации медицинской помощи. Это может быть обусловлено различными факторами: 1) плохой обеспеченностью медицинских центров современным диагностическим оборудованием (например, КТ, МРТ, видео-ЭЭГ), что приводит к недостаточному определению этиологии эпилепсии и отрицательно сказывается на эффективности лечения; 2) социальными причинами, которые заставляют пациентов не обращаться за медицинской помощью; 3) незнанием медиками современной классификации эпилепсии, вследствие чего в статистику эпилепсии не входят такие часто выставляемые диагнозы, как «эпилептиформный синдром», «судорожный синдром», которые не употребляются ни в одной стране мира, кроме России, а, по сути, являются тем же заболеванием – эпилепсией и др. [1,6].

Лечение резистентных эпилепсий

Нерешенные вопросы и новые возможности купирования парциальных приступов. Более 75% больных эпилепсией в мире не получают адекватного лечения. При этом эпилепсия – одно из немногих хронических заболеваний, при котором достижение ремиссии возможно в 60–75% случаев грамотного лечения [19].

Комиссия Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy, ILAE) постановила: «В качестве «резистентной» условно принимается форма эпилепсии, при которой неэффективны препараты первого ряда (карбамазепин, вальпроаты) в максимально переносимых дозах при монотерапии или дуотерапии либо комбинации одного из них с противосудорожным препаратом нового поколения (ламотриджин, топирамат, тиагабин и др.)» [8].

Возможными причинами фармакорезистентности эпилепсии являются: 1) неправильно установленный диагноз эпилепсии [17], у 20% пациентов, поступающих в центры по лечению эпилепсии с труднокурабельными эпилептическими приступами, в дальнейшем были диагностированы «псевдоэпилептические» приступы; 2) неправильный выбор ПЭП в зависимости от эпилептического синдрома; 3) неправильное выполнение назначений врача (пациент не принимает назначенный препарат); 4) в основе эпилепсии – тяжелое прогрессирующее заболевание мозга; 5) сочетание эпилепсии с наркоманией или алкогольной зависимостью и др. [20].

Фокальные (парциальные) приступы (припадки) возникают вследствие очаговых нейронных разрядов из локализованного участка одного полушария. Они протекают без нарушения сознания (простые) или с нарушением сознания (сложные). По мере распро-

странения разряда простые парциальные припадки могут переходить в сложные, а простые и сложные могут трансформироваться во вторично генерализованные судорожные приступы. Среди методов купирования фокальных (парциальных) приступов ведущее место занимает медикаментозная терапия.

Во время тридцатилетнего периода, последовавшего за открытием фенитоина, были разработаны другие, так называемые противозипептические препараты (ПЭП) «старого поколения», в т.ч. бензодиазепины, примидон, этосуксимид, иминостильбены (карбамазепин), а также препараты вальпроевой кислоты. Последние два десятилетия характеризовались появлением нового поколения ПЭП. В результате врачам, лечащим эпилепсию, в настоящее время предоставлен выбор более чем из 20 ПЭП. Столь обширный фармакологический арсенал имеет как положительные, так и отрицательные стороны. Значимым преимуществом является возможность выбора ПЭП исходя из индивидуальных потребностей пациента. Неудобством является значительный объем знаний, необходимый врачу для оптимального использования этих препаратов. Существует риск назначения ПЭП по несоответствующим показаниям или выбор неверного режима дозирования, что может привести к тяжелым последствиям.

Согласно рекомендациям Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE) от 2013 г. [13], с позиций доказательной медицины при стартовой монотерапии парциальных приступов, у взрослых показаны следующие препараты: уровень А (достоверно эффективны) зонисамид, карбамазепин, фенитоин, леветирацетам; уровень В (вероятно эффективны): вальпроаты; уровень С (возможно эффективны): габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, топирамат, фенобарбитал.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении эпилепсии в последние годы, не менее чем у 30% пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне противозипептической терапии [21].

В этой связи необходима разработка ПЭП с возможностями воздействия на новые патогенетические звенья – «мишени» эпилептической системы.

В 2013 г. в России зарегистрирован препарат перампанел (торговое название Файкомпа) для лечения эпилепсии. Перампанел – препарат с инновационным механизмом действия – первый в своем классе селективный неконкурентный антагонист ионотропных α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат (AMPA) глутаматных рецепторов на постсинаптических нейронах: «мишенью» его действия является постсинаптическая передача глутамата [22]. Глутамат – главный возбуждающий нейромедиатор в центральной нервной системе, играющий важную роль в патогенезе ряда неврологических заболеваний, вызванных перевозбуждением нейронов. Предполагается, что активация AMPA-рецепторов глута-

матом отвечает за наиболее быструю возбуждающую синаптическую передачу в головном мозге. Перампанел показан в качестве дополнительной терапии для лечения фокальных (парциальных) приступов у пациентов с эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше при наличии или отсутствии вторично-генерализованных приступов. Длительный период полувыведения позволяет назначать препарат один раз в сутки в сочетании с пищей или без нее, что упрощает назначение перампанела и увеличивает приверженность терапии.

Эффективность перампанела была установлена в ходе трех рандомизированных клинических испытаний у взрослых и подростков старше 12 лет с резистентными парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без, а также в исследовании оценки долгосрочной безопасности и переносимости перампанела, применяемого в дозе до 12 мг/сут. [11,12,18]. Клинически значимое улучшение контроля над приступами, независимо от сопутствующей терапии, наблюдалось при однократном приеме 4 мг/сут. перампанела и увеличивалось при повышении суточной дозы до 8 мг. Клинически значимое снижение частоты приступов относительно плацебо достигалось уже на 2-й неделе после достижения суточной дозы 4 мг. Эти результаты показывают, что прием перампанела в дозах от 4 до 12 мг один раз в сутки в качестве дополнительной терапии в данной группе пациентов значительно более эффективен по сравнению с плацебо. Нежелательные явления, связанные с терапией: головокружение, сонливость, утомляемость [11,12,18].

Большинство побочных эффектов при применении перампанела были легкой или средней степени тяжести и имели дозозависимый характер. Из частых

побочных эффектов следует отметить головокружение, сонливость, агрессивность, снижение аппетита и ринит [9]. В исследовании также была продемонстрирована хорошая хроническая эффективность и переносимость перампанела и у подростков, и у взрослых, так как открытая наблюдательная фаза была длительной, и пациенты принимали препарат от одного до трех лет. Эффективность была стабильной при длительном приеме препарата и процент пациентов с сокращением числа приступов на 50% и больше оставался высоким в пределах 40-60% [9].

Заключение

Основными направлениями научных исследований в области эпилептологии должны быть: проведение широкомасштабных эпидемиологических исследований в России с определением фармакорезистентных форм заболевания, внедрение современных методов диагностики и разработка оптимальных подходов к рациональной терапии, совершенствования алгоритмов оказания медицинской помощи и широкое внедрение существующих стандартов лечения больных эпилепсией.

Первоочередными задачами современного этапа являются организационные мероприятия терапии эпилепсий и эпилептических синдромов – повышение доступности и повсеместное внедрение новых противосудорожных препаратов с инновационными механизмами действия на «мишени» патологической эпилептической системы; применение новых ПЭП, не только в качестве дополнительной терапии фармакорезистентных эпилепсий, но возможно более быстрый переход на новые формы препаратов на самых ранних этапах неэффективного лечения базисными ПЭП, включая случаи «псевдорезистентности».

Литература:

1. Авакян Г.Н., Воронина Т.А., Хромых Е.А. Эпилепсии. Патогенез. Патогенетическая терапия. Пособие для врачей. М. 2007; 148.
2. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии. В кн.: Международная конференция «Эпилепсия – медико-социальные аспекты, диагностика и лечение». М. 2004; 62-73.
3. Гусев Е.И., Бурд Г.С. Эпилепсия: Ламиктал в лечении больных эпилепсией. М. 1994.
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин детей и взрослых женщин и мужчин. М. 2010; 720 с.
5. Мизинова М.А., Мильчакова Л.Е., Лебедева А.В., Ковалева И.Ю., Павлов И.А., Гехт А.Б. Стигматизация и социальная адаптация больных эпилепсией. Приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 5 (2): 58-65.
6. Мухин А.Ю., Петрухин А.С. Эпилепсия: основные принципы диагностики и лечения эпилепсии. http://www.nevromed.ru/epi/epi_muh.htm
7. Aicardi J. Epilepsy in children: Second Edition. New York. 1994. P. 555.
8. Cram L., Dulac O., Frey H. Commission on antiepileptic drugs of the International League Against Epilepsy Guidelines for antiepileptic drug trials in children. 1994. Data on file, Eisai Inc.
9. Forsgren L., Beghi E., Oun A., Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe a systematic review. Eur J Neurol. 2005 Apr; 12 (4): 245-53.
10. French J.A., Krauss G.L., Biton V. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. Neurology. 2012; 79 (6): 589-96.
11. French J.A., Krauss G.L., Steinhoff B.J. et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. Epilepsia. 2013; 54 (1): 117-25.
12. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013 Mar; 54 (3): 551-63.
13. Guekht A., Hauser W.A., Milchakova L., Churillina Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. Epilepsy Res. 2010 Dec; 92 (2-3): 209-18.
14. Hauser W.F. The descriptive epidemiology of epilepsy. Epilepsy: translational, clinical and social aspects. Moscow. 2013; 83-117.
15. ILAE. Rational polytherapy of focal epilepsies. Based on the ILAE class. 201.
16. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of Focal-Onset Seizures. An Update on Drug Treatment. Drugs. 2006; 66 (13): 1701-1725.
17. Krauss G.L., Serratosa J.M., Villanueva V. et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. Neurology. 2012; 78 (18): 1408-15.
18. Kwan P., Sander J.W. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004; 75.

20. Kwan P. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069-77.
21. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother*. 2006; 6 (3): 397-406.
22. Noebels J.L., Avoli M., Rogawski M., Olsen R., Delgado-Escueta A.V. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. *Epilepsia*. 2010; 51 (5): 1-5.
23. Shafer S.Q., Hauser W.A., Annegers J.F., Klaus D.W. EEC and other early predictors of epilepsy remission: a community study. *Epilepsia*, 1988; 29: 590-600.
24. Wolf P. Praxisbuch Epilepsien. Diagnostik, Behandlung, Rehabilitation – Kohlhammer. Stuttgart. 2003; 394 S.
25. Wolf P. Determinants of outcome in child-hood epilepsy. *Acta neurol. Scand*. 2005; 112 (182).
26. World Health Organization. International Classification of Functioning Disability and Health. 2001.

References:

1. Avakyan G.N., Voronina T.A., Khromykh E.A. Epilepsy. Pathogenesis. Pathogenetic therapy. Manual for physicians [*Epilepsii. Patogenez. Patogeneticheskaya terapiya. Posobie dlya vrachei*]. Moscow. 2007; 148.
2. Brodi M. And for a rational therapy for epilepsy. Proc. : International Conference "Epilepsy - medical and social aspects, diagnosis and treatment [*Techenie i ratsional'naya terapiya epilepsii. V kn.: Mezhdunarodnaya konferentsiya «Epilepsiya – mediko-sotsial'nye aspekty, diagnostika i lechenie*]. Moscow. 2004; 62-73.
3. Gusev E.I., Burd G.S. Epilepsy: Lamictal in patients with epilepsy [*Epilepsiya: Lamiktal v lechenii bol'nykh epilepsiei*]. Moscow. 1994.
4. Karlov V.A. Epilepsy in children and adults, men and women children and adult women and men [*Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin*]. Moscow. 2010; 720 s.
5. Mizinova M.A., Mil'chakova L.E., Lebedeva A.V., Kovaleva I.Yu., Pavlov I.A., Gekht A.B. *Prilozhenie k Zhurnalu nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011; 5 (2): 58-65.
6. Mukhin A.Yu., Petrukhin A.S. Epilepsy: the basic principles of diagnosis and treatment of epilepsy [*Epilepsiya: osnovnye printsipy diagnostiki i lecheniya epilepsii*]. http://www.nevromed.ru/epi/epi_muh.htm
7. Aicardi J. Epilepsy in children: Second Edition. New York. 1994. P. 555.
8. Cram L., Dulac O., Frey H. Commission on antiepileptic drugs of the International League Against Epilepsy Guidelines for antiepileptic drug trials in children. 1994.
9. Data on file, Eisai Inc.
10. Forsgren L., Beghi E., Oun A., Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005 Apr; 12 (4): 245-53.
11. French J.A., Krauss G.L., Biton V. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*. 2012; 79 (6): 589-96.
12. French J.A., Krauss G.L., Steinhoff B.J. et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 2013; 54 (1): 117-25.
13. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar; 54 (3): 551-63.
14. Guekht A., Hauser W.A., Milchakova L., Churillina Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res*. 2010 Dec; 92 (2-3): 209-18.
15. Hauser W.F. The descriptive epidemiology of epilepsy. Epilepsy: translational, clinical and social aspects. Moscow. 2013; 83-117.
16. ILAE. Rational polytherapy of focal epilepsies. Based on the ILAE class. 201.
17. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of Focal-Onset Seizures. An Update on Drug Treatment. *Drugs*. 2006; 66 (13): 1701-1725.
18. Krauss G.L., Serratos J.M., Villanueva V. et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2012; 78 (18): 1408-15.
19. Kwan P., Sander J.W. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75.
20. Kwan P. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069-77.
21. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother*. 2006; 6 (3): 397-406.
22. Noebels J.L., Avoli M., Rogawski M., Olsen R., Delgado-Escueta A.V. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. *Epilepsia*. 2010; 51 (5): 1-5.
23. Shafer S.Q., Hauser W.A., Annegers J.F., Klaus D.W. EEC and other early predictors of epilepsy remission: a community study. *Epilepsia*, 1988; 29: 590-600.
24. Wolf P. Praxisbuch Epilepsien. Diagnostik, Behandlung, Rehabilitation – Kohlhammer. Stuttgart. 2003; 394 S.
25. Wolf P. Determinants of outcome in child-hood epilepsy. *Acta neurol. Scand*. 2005; 112 (182).
26. World Health Organization. International Classification of Functioning Disability and Health. 2001.

MODERN EPILEPTOLOGY. PROBLEMS AND SOLUTIONS

Avakyan G.N.

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract: the primary tasks of the current stage in the therapy of epilepsies and epileptic syndromes are: the widespread introduction of new antiepileptic drugs with innovative mechanisms of action on the "target" pathological epileptic systems; the use of new AEDs, not only as additional therapy of drug-resistant epilepsies, but possibly more rapid transition to new forms of drugs at the early stages of ineffective treatment baseline probes.

Key words: antiepileptic drugs, innovative mechanisms of action, pathological epileptic system, drug-resistant epilepsy, epilepsy.