

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

ИТОГОВОЕ ЗАСЕДАНИЕ «КЛУБА ТОП-ЭПИЛЕПТОЛОГОВ» РОССИИ

Бурд С.Г.

**ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Росздрава**

17-18 сентября 2010 года в городе Санкт-Петербург прошло расширенное итоговое заседание «клуба ТОП-эпилептологов» России, посвященное двухлетию образования данного клуба. Организатором данной встречи, как впрочем, и всех предыдущих, а также одним из инициаторов организации «Клуба ТОП-эпилептологов» явилась фармацевтическая компания Пфайзер (США), производитель препарата Липрика® (прегабалин).

Место для итогового заседания клуба — Санкт-Петербург — было выбрано не случайно. Почти два года назад, в марте 2009 года, в городе на Неве прошло первое заседание эпилептологов, на котором обсуждались вопросы фар-

макорезистентности в эпилептологии. Тогда докладчиками выступили профессора М.Я. Киссин, В.А. Михайлов и многие другие известные специалисты в эпилептологии. По итогам данного заседания было принято решение продолжить выбранное направление и организовать Клуб специалистов в области эпилептологии, именуемый «Клуб ТОП – эпилептологов».

Со времени организации Клуба заседания проводились в различных городах России, охватывая все регионы России с запада на восток и с севера на запад. Всем участникам «Клуба ТОП-эпилептологов» выдавались именные сертификаты и обязательное групповое фото на память.

Нынешнее итоговое заседание имело формат, отличный от ранее проходящих. В первый день были



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: +7956495495; e-mail: info@irbis-1.ru Copyright © 2011 Издательство ИРБИС



заслушаны доклады по актуальным проблемам эпилептологии председателя Российской противэпилептической Лиги профессора Г.Н. Авакяна и д.м.н. С.Г. Бурда

Выступление профессора Г.Н. Авакяна было посвящено фармакорезистентной эпилепсии.

В частности, согласно позиции Комиссии Международной Противэпилептической Лиги (International League Against Epilepsy — ILAE): «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.)»¹.

Абсолютной фармакорезистентности при эпилепсии не существует, так как:

1) резистентность может быть определена только относительно конкретных эпилептических приступов и к определенному лечению, между тем эффективным может быть другое лечение или схема;

2) резистентность при комбинации двух препаратов может быть при условии, если оба препарата достигли самой высокой допустимой дозы/уровня.

Следует определять уровень противэпилептических препаратов в сыворотке крови: при дозе, на которой пациент жалуется на побочные эффекты; при дозе, когда приступы продолжаются, хотя ожидается их полный контроль.

Возможными причинами фармакорезистентности являются:

1. неверная диагностика (д/д) эпилепсий и эпилептических синдромов;
2. неправильный выбор препаратов;
3. неправильный выбор дозы;
4. нерациональная политерапия;
5. плохая комплаентность (низкая приверженность терапии, нарушение регулярности лечения);
6. срыв медикаментозной ремиссии;

7. генетическая детерминированность (бимодальное распределение реакции на ПЭП генетически детерминировано и определяет развитие фармакорезистентности)²;

8. длительная неадекватная терапия;

9. относительно части противэпилептических препаратов — препарат выявляется в спинномозговой жидкости, однако не достигает «эпилептогенной ткани» (структур) в достаточном количестве. Одно из решений — создание новых препаратов: в частности, «нанопформ» ПЭП.

Фармакорезистентные эпилепсии — чаще симптоматические и/или криптогенные, требующие подобранной адекватной противэпилептической терапии; длительного лечения (до 4-5 лет). При необходимости — проведения хирургического лечения.

Для верификации диагноза при резистентности к противэпилептическим препаратам, необходимо дообследование (видео-ЭЭГ мониторинг, МРТ и др.). Уточняется форма эпилепсии и подбирается новый препарат или подбирается адекватная доза уже получаемого противэпилептического препарата первого выбора. Например, препараты вальпроевой кислоты, обладающие широким спектром действия и минимальным риском парадоксального учащения приступов. Из препаратов нового поколения — Топирамат (Топамакс®), Окскарбазепин (Трилептал®), Прегабалин (Лирика®), Леветирацетам (Кеппра®). Леветирацетам, являясь «неметаболизирующимся» препаратом, позволяет добиться медикаментозной ремиссии у 25% больных с истинной фармакорезистентностью. При сочетании ПЭП следует учитывать фармакокинетическое взаимодействие концентрации препаратов в сыворотке крови. При достижении контроля над приступами проводится попытка отмены лишних препаратов: от политерапии к монотерапии (и/или дуотерапии).

Следующий доклад д.м.н. С.Г. Бурда был посвящен юридическим аспектам эпилепсии.

В последнее время увеличилось количество жалоб на врачей, связанных с нарушением прав пациентов.



С другой стороны, зачастую пациенты требуют от врачей много больше, чем им положено по закону. Для нивелирования некоторой юридической «путаницы» С.Г. Бурдом были проиллюстрированы основные нормативные акты, касаемые прав пациентов. В частности были продемонстрированы зарубежные и отечественные законодательные акты связанные с правами пациентов. основополагающим документом является всеобщая Декларация прав человека, принятая ООН в 1948 г. Охрана интересов пациента зафиксирована в целом ряде деклараций и конвенций, принятых международными медицинскими ассоциациями.

Документы Всемирной организации здравоохранения:

- Декларация о политике в области обеспечения прав пациента в Европе 1994 г.
- Копенгагенская декларация 1994 г. и др.

Документы Всемирной медицинской ассоциации:

- Токийская декларация 1975 г.
- Лиссабонская декларация о правах пациента 1981 г.
- Хельсинкская декларация 1989 г. и др.

На территории РФ основополагающим документом является Конституция РФ, в которой 41-я статья посвящена правам граждан России на охрану здоровья и медицинскую помощь («каждый имеет право на охрану здоровья и медицинскую помощь»). Медицинская помощь в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения оказывается гражданам бесплатно за счет средств соответствующего бюджета, страховых взносов, других поступлений.

В Российской Федерации финансируются федеральные программы охраны и укрепления здоровья населения, принимаются меры по развитию государственной, муниципальной, частной систем здравоохранения, поощряется деятельность, способствующая укреплению здоровья человека, развитию физической культуры и спорта, экологическому и санитарно-эпидемиологическому благополучию.

Соккрытие должностными лицами фактов и обстоятельств, создающих угрозу для жизни и здоровья людей, влечет за собой ответственность в соответствии с федеральным законом.

Также существует множество законов и постановлений, направленных на охрану здоровья граждан; утверждающих перечень льготного обеспечения пациентов эпилепсией бесплатными препаратами; регламентирующих работу, службу в армии, возможности получения дополнительной жилплощади, различные социальные активности, в частности управление автотранспортом и многие другие юридические аспекты, позволяющие определить возможности и ограничения для пациентов с эпилепсией.

Во второй день заседание имело иной формат встречи по сравнению с ранее проводимыми – сначала заслушивался доклад в течении 10 мин., затем он обсуждался всей аудиторией.

Модератором данного заседания выступил, профессор К.Ю. Мухин, который высокопрофессионально, корректно, тонко провел встречу.

Доклад профессора Л.Р. Зенкова о влиянии противосудорожных препаратов на ЭЭГ затронул тему, связанную с тем, что основные проявления эпилепсии – эпилептические припадки – являются относительно редким и краткосрочным событием. В этих условиях неопределимое значение имеет электроэнцефалография (ЭЭГ), дающая возможность изучать лежащие в основе эпилепсии, а также происходящие в процессе лечения нейродинамические события в мозге. Фармако-электроэнцефалография (ФЭЭГ) позволяет отслеживать все основные стороны действия противосудорожных препаратов (ПЭП): нейротоксичность, влияние на интериктальное функционирование мозга и на сам эпилептический процесс. Для полноценного использования ФЭЭГ важное значение имеет точное представление о том, как ПЭП влияют на электроэнцефалограмму (ЭЭГ). У здоровых испытуемых фенобарбитал (ФБ), бензодиазепины, фенитоин (ФТ), карбамазепин (КБЗ), габа-



пентин вызывают увеличение мощности дельта- и тета-активности и снижение частоты альфа-ритма, что отражает снижение уровня функциональной активности мозга. Вальпроаты (ВПА), леветирацетам (ЛВТЦ), ламотриджин (ЛТГ), топирамат не оказывают влияния на фоновую ЭЭГ, за исключением того, что ЛТГ увеличивает частоту альфа-ритма, что отражает его активирующий эффект. Аналогично эти ПЭП действуют на фоновую ЭЭГ у больных эпилепсией, что совпадает с особенностями их влияния на функции ЦНС больных: наименьшими негативными побочными эффектами в отношении ЦНС обладают ВПА, ЛВТЦ, ЛТГ. Кроме того, эти препараты, снижая характерную для эпилепсии избыточную мощность в диапазоне медленных волн и бета-ритма, приводят к восстановлению нормальной затылочной альфа-активности, что коррелирует с улучшением когнитивных функций. При индивидуальной повышенной чувствительности в отношении нейротоксичности наблюдается резкое нарастание дельта-активности в ЭЭГ в форме билатерально-синхронных, так называемых трехфазных волн, являющихся маркером токсической энцефалопатии и требующей срочной отмены вызвавшего ее ПЭП. Такое развитие возможно при лечении ФБ, ВПА, КБЗ, а также при дуотерапии ТПМ+ВПА и ЛТГ+ВПА. Наиболее важный аспект применения ФЭЭГ в эпилептологии – выбор препарата, подбор дозы и отслеживание процесса лечения. ВПА, ЛВТЦ, ЛТГ уже на субтерапевтических дозах подавляют эпилептиформную активность и тем самым на самом раннем этапе позволяют убедиться в правильности выбора ПЭП, а отслеживание динамики ЭЭГ в процессе лечения позволяет точно подобрать дозу и в случае успеха более уверенно решать вопрос о возможности безмедикаментозной ремиссии. Известный эффект утяжеления эпилептиформной активности блокаторами натриевых каналов (КБЗ, ОКБЗ, ФТ, ОКБЗ) позволяет с помощью ФЭЭГ заранее предвидеть и избежать возможность утяжеления абсансной, миоклонической и фокальной идиопатической эпилепсии. При эпилептических энцефалопатиях ФЭЭГ является единственным методом начальной оценки правильности и эффективности лечения. Таким образом, знание изменений ЭЭГ при лечении эпилепсии позволяет правильно выбрать ПЭП, прогнозировать его эффективность или возможную резистентность, корректировать дозу, отслеживать процесс лечения, выяснять причины необъяснимых изменений состояния пациента. В этой связи актуально исследование новых препаратов. В частности, имеются предварительные данные о хорошей корреляции между подавлением прегабалином (Лирика®) эпилептиформной активности и уменьшением числа припадков³.

Данное выступление было высоко оценено слушателями и сопровождалось положительными комментариями.

Следующим докладчиком выступил профессор



П.Н. Власов с выступлением на тему «Гендерные аспекты терапии эпилепсии».

Доклад посвящен специфике антиэпилептической терапии взрослых с учетом половых особенностей. В результате исследований, проведенных за последние 10-15 лет, было показано, что патогенез гормональных расстройств в половой сфере при эпилепсии является многофакторным. Имеет значение медиобазальная локализация эпилептического очага (наибольшее влияние на гипоталамо-гипофизарную область), интериктальная эпилептиформная активность, сам эпилептический припадок (парциальный или генерализованный), многоуровневость гипоталамо-гипофизарно-половой системы с наличием положительных и отрицательных обратных связей. Большое влияние на концентрации стероидных половых гормонов оказывает антиэпилептическая терапия и прежде всего ферментиндуцирующие АЭП, такие как фенobarбитал, бензонал, дифенин, гексамидин, карбамазепин. Препараты, активирующие ферментную систему цитохрома Р-450, с одной стороны, могут повышать скорость метаболизма половых гормонов, а с другой — повышать концентрацию глобулина, связывающего половые стероиды. В результате чего свободная (активная) фракция стероидного полового гормона понижается (даже при его неизменной суммарной концентрации) и, соответственно, его эффект ослабляется.

Проведенные исследования, как в нашей стране, так и за рубежом, свидетельствуют о неблагоприятном влиянии карбамазепина на уровень тестостерона и показатели спермограммы. Соответственно, если мужчина жалуется на данные расстройства – следует учитывать данный фактор.

Терапия эпилепсии у женщин предполагает воздействие АЭП в пубертатном периоде, учет взаимодействия АЭП с гормональными контрацептивами,

специфику медикаментозной терапии во время беременности и при кормлении грудью, при сопутствующей патологии со стороны женской половой сферы, во время пери- и постменопаузы.

Обнадеживающие перспективы в плане минимального воздействия на гормональный фон имеют «неметаболизирующиеся» препараты, такие как габапентин (Нейронтин®), леветирацетам (Кеппра®), прегабалин (Лирика®). У части так называемых «селективных индукторов» (ламотриджин, топирамат, окскарбазепин, зонисамид, тиагабин) показан дозозависимый эффект: так, феномен ферментоиндукции у топирамата появляется при суточной дозировке свыше 200 мг, а у окскарбазепина при суточной дозировке более 600 мг. Такие препараты, как вальпроаты и фелбамат, относящиеся к категории «больше ингибиторы»⁴, не изменяют концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны.

Таким образом, при выборе терапии с учетом половой принадлежности ориентировка на эффективность и переносимость конкретного АЭП при данной форме эпилепсии и типах эпилептических припадков остается ведущей, однако ее следует соотносить с потенциальным влиянием на половую сферу.

Выступление профессора П.Н. Власова вызвало неподдельный интерес к представленной информации, сопровождалось вопросами, переходящими в дискуссию.

Заключительный доклад профессора М.Я. Кисина на актуальную тему «Коморбидные психические расстройства у больных эпилепсией» обозначил проблемы сосуществования у одного пациента более одного заболевания (транснозологическая коморбидность) или одного синдрома (транссиндромальная коморбидность).

Коморбидные нарушения при эпилепсии — обширная гетерогенная группа различных состояний, большую часть из которых составляют психические расстройства (тревожные и депрессивные, изменения личности, психозы). Нередко коморбидные со-

стояния прогрессируют и по своему влиянию на здоровье и качество жизни пациента становятся более значимыми по сравнению с эпилепсией. В этих случаях поводом для обращения к врачу являются коморбидные психические расстройства. Как правило, механизмы коморбидных психических расстройств едины с общими механизмами эпилептогенеза.

В структуре коморбидных психических расстройств у больных эпилепсией встречаются изменения личности, тревожные и сумеречные расстройства, деменция, психозы.

На протяжении последних лет в структуре психической заболеваемости отмечается рост форм эпилепсии с непсихотическими аффективными расстройствами, снижение удельного веса эпилептических психозов, что отражает очевидный патоморфоз клинических проявлений болезни. В наибольшей степени увеличение процента психических нарушений относится к пограничным тревожным и аффективным расстройствам (с 11% до 66%).

Рассматривая тему коморбидности эпилепсий и депрессивных расстройств можно говорить о том, что интерес к данной проблеме возрос в последнее время⁵.

Полученные данные подтверждают концепцию о том, что больные эпилепсией с большей степенью вероятности подвержены депрессивным эпизодам, чем люди в общей популяции.

Эти взаимосвязи носят двусторонний характер. Пациенты с депрессивными аффективными расстройствами имеют повышенный риск заболеть эпилепсией. Больные эпилепсией имеют повышенную вероятность возникновения депрессивных нарушений. Существование этой двунаправленной взаимосвязи не означает, что депрессия вызывает эпилепсию или наоборот. Она предполагает наличие общих патогенетических механизмов развития обоих заболеваний, что облегчает развитие одного заболевания в присутствии другого⁶.

В последние годы появились исследования, согласно которым другие нейробиохимические механизмы, в первую очередь, серотонинергические, следует учитывать при объяснении психотропных эффектов антиконвульсантов. Эти исследования показывают, что именно серотонинергические механизмы представляют собой общее патогенетическое звено между эпилепсией и депрессией, а введение в схему терапии противосудорожных препаратов последних поколений производит эффект, подобный эффекту ингибиторов обратного захвата серотонина.

В 1999 году Jobe опубликовал гипотезу, а впоследствии — провел исследования, доказывающие, что дефицит серотонина и норадреналина лежит в основе не только депрессивных нарушений, но и эпилепсии⁷. Серотонинергические и норадренергические механизмы антидепрессантов вызывают не проконвульсивный (как ранее считалось), а антиконвульсивный эффект^{8,9}.



Эти два механизма, естественно, не являются единственными для объяснения причин эпилептических припадков. Поэтому авторы не предлагают использовать антидепрессанты для лечения эпилепсии. Однако комбинации АЭП и антидепрессантов могут назначаться без опасения врачей вызвать появление или учащение припадков.

В связи с этим терапия аффективных нарушений при эпилепсии имеет определенную специфику. Основным направлением терапевтической тактики в отношении отдельных аффективных компонентов самого приступа и тесно связанных с ним постприпадочных эмоциональных нарушений, является адекватное использование противосудорожных препаратов, обладающих тимолептическим эффектом (карбамазепин, окскарбазепин, вальпроат, ламотридин).

Прегабалин (Лирика®) — целесообразно использовать при наличии тревожного компонента в структуре аффективных нарушений.

Топирамат — с осторожностью, поскольку существуют отдельные сообщения о развитии депрессивной симптоматики.

Леветирацетам — с осторожностью, нужно помнить о возможности усиления аффективных нарушений.

Клоназепам, альпрозолам — с осторожностью, необходимо помнить о возможности развития привыкания и синдрома отмены.

Барбитураты, гидантоины, этосуксимид — по возможности не использовать.

Актуальность доклада профессора М.Я. Кисина вызвала множество вопросов и обсуждений среди аудитории. Собственные наблюдения и рассуждения высказали почти все члены «клуба ТОП–эпилептологов».

Далее под руководством ведущего, профессора К.Ю. Мухина, каждый слушатель поделился своим опытом применения одного из новых противосудорожных препаратов, но уже активно взятого на «вооружение» отечественными эпилептологами — прегабалина (Лирика®). Клинические наблюдения, продемонстрированные эпилептологами из разных регионов РФ, подтвердили эффективность и безопасность применения препарата Лирика® у взрослых пациентов с различными формами эпилепсии.

Список литературы:

1. Cram L., Dulac O., Frey H., Commission on antiepileptic drugs of the International League Against Epilepsy Guidelines for antiepileptic drug trials in children. 1994.
2. Siddiqui A. et al., 2003.; P. Lucas et al., 2005 и др.
3. Шершевер А.С., Повереннова И.Е., Шнайдер Н.А. и др., 2010.
4. Faught E., 2001
5. Rodin G.M., Nolan R.P., Katz M.R., 2005; Kanner A.M., 2006; Baxendal S.A., Thompson P.J., Duncan J.S., 2005; Jones J.E., Hermann B.P., Barry J. et al., 2005; Gilliam F.G., 2005.
6. Agoub M., El Kadiri M., Chihabeddine K. et al., 2004; Barry J.J., Lembke A., Huynh N., 2001; Ettinger A., Reed M., Cramer J., 2004; Harden C.L., Goldstein M.A., 2002; Hermann B.P., Seidenberg M., Bell B., 2000; Kanner A.M., 2005.
7. Jobe P.C., Dailey J.W., Wernicke J.F.. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. 1999.
8. Jobe P.C. Shared mechanism of antidepressant and antiepileptic treatments: drugs and devices. 2004.
9. Jobe P.C, Browning RA. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. 2005.