

С.Р.БОЛДЫРЕВА, ДГБ №1, С.-Петербург, А.Ю.ЕРМАКОВ, к.м.н., МНИИ педиатрии и детской хирургии, Москва

Тактика и прогноз

ОТМЕНЫ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЭПИЛЕПСИЯХ У ДЕТЕЙ

**За последние 30 лет произошли значительные изменения
в представлениях о прогнозе эпилепсии с дебютом в детском возрасте [1].**

В недалеком прошлом эпилепсию считали хроническим прогрессирующим инакурабельным заболеванием, при котором припадки приводят к повреждению мозга и «прокладывают дорогу» новым припадкам, а подходы к лечению отражали эти представления [2, 3]. Лучшее всего эта точка зрения сформулирована W.R. Gowers (1881): «...каждый приступ облегчает возникновение следующего за счет усиления нестабильности нервных клеток. Следовательно, спонтанное прекращение заболевания — событие чрезвычайно редкое, чтобы принимать такую возможность во внимание в конкретном случае». Ранние исследования прогноза основывались на популяции пациентов третичных центров, большинство из которых страдало резистентной эпилепсией в течение многих лет. Согласно литературе, обобщенной в монографии Е.А. Rodin [4], хроническое течение эпилепсии отмечается в 80% случаев.

Однако за последние 30 лет проспективные эпидемиологические исследования показали, что прогноз большинства приступов и эпилепсий детского возраста очень благоприятен и определяется не столько припадками, сколько причинами, лежащими в их основе [5]. Так же значительно изменилось и представление об эпидемиологии, патогенезе и прогнозе различных форм эпилепсии детского возраста [5], что привело к разработке новых стратегий в терапии данного заболевания [6, 7]. Успехи диагностики и лечения, возрастающее внимание к повышению качества жизни пациентов и нейropsychологическим аспектам эпилепсии детского возраста, а также возможность отмены терапии заставляют пересмотреть подходы к заболеванию [8, 9].

Современные исследования показали, что полный контроль над припадками достигается у 70—87% пациентов, и это происходит в достаточно короткие сроки [10—18].

Известно, что при нелеченной эпилепсии наступают спонтанные ремиссии в значительном проценте случаев [19]. Но однозначного ответа на вопрос о том, происходит ли в процессе про-

отивоэпилептической терапии лечение заболевания или это временное подавление приступов до наступления спонтанной ремиссии, в настоящее время нет. Однако сопоставление данных различных исследований показало, что процент конечных ремиссий, продолжающихся и после отмены терапии, у леченных больных больше, чем у нелеченных или неадекватно леченных больных [20].

От 60 до 75% детей и взрослых, у которых под действием антиэпилептических препаратов (АЭП) в течение 2—4 лет был достигнут полный контроль над припадками, остаются свободными от приступов и после отмены лечения [21—37].

Мета-анализ литературы, вышедшей до 1994 г., показал, что кумулятивный риск возобновления приступов составляет 25% через 1 год и 29% через 2 года после отмены АЭП [33]. Прогноз возобновления приступов не отличался при отмене лечения после медикаментозной ремиссии в течение 2 лет [21, 25—27, 30, 34, 35] и в течение 4 лет [22—25, 31, 34]. Более поздние исследования отмены терапии при контроле над припадками в течение 1 года и менее показали несколько больший риск рецидива, однако у пациентов с благоприятным прогнозом приступы не возобновлялись [38—40].

В большинстве исследований наиболее часто отмечались такие факторы риска возобновления приступов после отмены АЭП, как этиология, возраст начала заболевания и данные ЭЭГ, но значение этих факторов варьировало в различных выборках. Длительность заболевания, количество и характер приступов, а также используемый препарат не всегда определяли риск возобновления приступов после прекращения лечения.

У детей, не имевших основных факторов риска (т. е. с криптогенной или идиопатической этиологией эпилепсии, нормализацией ЭЭГ перед отменой терапии, началом заболевания в возрасте до 12 лет), частота рецидива приступов после от-

■ В детской популяции частота заболевания составляет 0,5—0,75, т.е. 5—7,5 случаев на 1000 населения.

мены АЭП составила 15% [34]. Риск возобновления приступов в этом случае зависит от формы эпилепсии и наиболее высок при идиопатических генерализованных эпилепсиях, с началом в подростковом, молодом и взрослом возрасте (ювенильная абсансная эпилепсия, эпилепсия с генерализованными судорожными приступами пробуждения, ювенильная миоклоническая эпилепсия) [26, 34, 41, 42], а также при симптоматических парциальных эпилепсиях [33, 37]. Однако даже при наличии неблагоприятных прогностических факторов примерно у 50% пациентов после отмены терапии через 2 года после достижения контроля над припадками приступы не возобновляются [23, 33, 34].

Начало заболевания в 10–12 лет достоверно повышает возможность повторения приступов после отмены АЭП [26, 33, 34, 42]. Возможно, это связано с тем, что в подростковом возрасте часто дебютируют специфические синдромы, характеризующиеся длительным течением [33], но убедительных данных о том, что риск возобновления приступов возрастает при отмене препаратов в этом возрасте, нет [22, 24–26, 34]. Вероятность рецидива приступов в большей степени зависит от времени начала заболевания, чем от возраста, в котором производилась отмена терапии [26, 33, 34]. Начало эпилепсии в раннем возрасте сопряжено с повышенным риском возобновления припадков после отмены АЭП только у больных с безусловно симптоматическими формами эпилепсии [34], т.к. в этой группе более раннее

начало заболевания является маркером более тяжелого поражения ЦНС [43]. Это предположение согласуется с тем, что в ряде работ более ранний возраст начала лечения и более молодой возраст на момент отмены терапии снижали риск рецидива приступов у детей без поражения нервной системы [44, 45].

Важным фактором в прогнозировании рецидива приступов остается наличие изменений на ЭЭГ [23, 25–27, 33, 42], при этом большее значение имеет наличие фокального замедления, чем собственно эпилептиформной активности [34, 46]. У пациентов с парциальными формами эпилепсии большое значение имеет контроль ЭЭГ в процессе снижения доз препарата, т.к. появление или усиление эпилептиформной активности значительно повышает риск рецидива и мо-

жет явиться показанием для продолжения лечения [47, 48].

К сожалению, исследований по соотношению влияния различных факторов на риск возобновления приступов после отмены лечения при конкретных формах эпилепсии [16, 34, 49] проведено мало. Исследования Caviedes B.E., Herranz J.L. [45] показали, что факторы риска возобновления приступов при генерализованных и парциальных эпилепсиях различны. При генерализованных формах рецидивы чаще наблюдались при наличии перинатальной патологии, начале заболевания в возрасте после 10

лет, длительности приступа более 1 мин., снижении школьной успеваемости, наличии комплексов «пик-волна» на ЭЭГ. При парциальных формах в качестве предикторов рецидива выступали: очаговые симптомы поражения ЦНС, частота приступов в начале заболевания более 1 раза в месяц, начало отмены терапии в возрасте после 6 лет, эпилептиформная активность в лобных отделах, сохранение изменений ЭЭГ на момент отмены лечения (табл.).

Временное прерывание терапии не ухудшает окончательный прогноз [50–52]. Тем не менее ряд пациентов отказываются прерывать лечение и идти на риск возобновления припадков, равный даже 10%, из-за страха возникновения приступа в школе или на работе [53]. Большинство рецидивов происходят в ранние сроки, почти 50% из них отмечаются в первые 6 мес., а 60–80% — в течение первого года после отмены препаратов [33] и носят тот же характер, что и предшествующие приступы [37]. Приступы, возобновившиеся в более отдаленные сроки, по характеру отличны от исходных, что может предполагать возникновение эпилепсии *de novo* [37].

Хотя поздние рецидивы и могут отмечаться, но они встречаются редко. Когда приступы возобновляются спустя 2 года после отмены лечения, то наиболее вероятно, что они связаны скорее с самим существом эпилептического процесса, а не с фактом отмены АЭП. Британское исследование показало, что повышенный риск возобновления припадков вследствие отмены препаратов ограничен первыми 2 годами после прекращения медикаментозной терапии [31]. В этом исследовании пациенты, свободные от приступов, были путем случайного выбора разделены на группу тех, кто продолжал принимать

■ **Единого мнения по вопросу о тактике отмены препаратов не существует, при этом риск возобновления приступов не зависит от скорости отмены АЭП.**

препараты, и тех, кому препарат отменили. У больных, которым терапию отменили, риск возобновления приступов был выше в 2 раза, но это различие наблюдалось только на протяжении 2 лет после отмены препаратов [31].

Несмотря на возобновление приступов, дальнейший прогноз обычно благоприятен, и у большинства пациентов удается снова достигнуть полного контроля над припадками после возобновления терапии [50, 51, 54]. Представляется, что длительность ремиссии также полностью зависит от вида эпилепсии. Прогноз контроля над приступами после их возобновления на фоне отмены лечения [31] был идентичен прогнозу для пациентов, которые оставались на лечении более длительный срок [50].

Решение об отмене лечения требует тщательной, индивидуальной оценки рисков рецидива и его социальных последствий, а также возможных осложнений продолжающейся терапии. Врач должен наиболее подробно информировать пациента и его семью, чтобы помочь им принять решение. Работающий пациент может отказаться идти даже на 10%-й риск повторения приступа из-за опасности потерять работу [53], в то время как неработающая женщина де-

тородного возраста охотно пойдет на более высокий риск рецидива для того, чтобы не принимать противоэпилептические препараты во время беременности [55].

У взрослых лечение продолжается обычно в течение 2—5 лет после последнего приступа, а у детей отмена терапии, по мнению ряда авторов, может осуществляться и в более ранние сроки [21, 36]. Преимущества прекращения лечения у детей обычно превышают риски негативных последствий рецидива приступов. У взрослых, напротив, риски негативных последствий возобновления приступов делают решение об отмене лечения более сложным [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Вопрос об отмене терапии у ребенка с эпилепсией может быть поставлен через 2 года после прекращения приступов. Исключение составляют эпилептические синдромы, для которых характерно очень длительное течение (идиопатические генерализованные эпилепсии с дебютом в юношеском возрасте). Распространенное мнение о повышенном риске рецидива при отмене АЭП в пубертатном периоде не подтверждается результатами исследований.

■ Большинство рецидивов происходят в ранние сроки, почти 50% — в первые 6 мес., а 60—80% — в течение первого года после отмены препаратов.

Таблица. Факторы риска рецидива приступов при отмене антиэпилептической терапии по данным литературы

Источник	Вид исследования	Когорта	Возраст пациентов	Нозология	факторы риска										
					Возраст начала	Частые приступы в начале заболевания	Длительность приступа	Генерализованные судорожные приступы	Перинатальная патология	Неврологические симптомы	Снижение успеваемости	Наличие эпилептиформной активности в начале	Замедление на ЭЭГ	Сохранение изменений ЭЭГ	Возраст начала отмены
Berg AT et al., 2001	проспективное	впервые выявленная	различен	смешанная	до 1 года								да		
Caviedes BE, Herranz JL, 1998	ретроспективное	не указано	дети	парциальные		да				да		в лобных отделах		да	после 6 лет
				генерализованные	до 10 лет		до 1 мин		да		да	комплексы «пик-волна»			
Yamaguchi M et al., 2000	не указано	не указано	дети	смешанная	9–11 лет; 17–19 лет										взрослые
Eadie MJ, 1994	проспективное	впервые выявленная	различен	смешанная	поздний			да							поздний

2. Решение об отмене должно приниматься совместно с пациентом и его родителями, которые должны быть проинформированы обо всех рисках, связанных с отменой.

3. Нет свидетельств того, что скорость отмены влияет на риск рецидива, однако традиционная тактика постепенной отмены АЭП предпочтительнее. В процессе отмены необходимо проведение контрольного электроэнцефалографического обследования. Возобновление эпилептиформной активности является поводом для возобновления лечения при криптогенных и симптоматических фокальных эпилепсиях, идиопатических генерализованных эпилепсиях. Од-

нако при доброкачественных фокальных эпилепсиях (роландической эпилепсии, синдроме Панайотопулоса) отмена может проводиться, несмотря на появление эпилептиформных разрядов на ЭЭГ.

4. Риск возникновения рецидива максимален в первые 2 года после отмены противоэпилептической терапии. В случае повторного возникновения приступов с высокой вероятностью успеха может быть использован тот же самый препарат в качестве монотерапии либо в комбинации с другими препаратами.



ЛИТЕРАТУРА

1. Shinnar S, Pellock J.M. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. // J Child Neurol, 2002, Jan;17: 4—17.
2. Reynolds E.H., Elwes R.D.C., Shorvon S.D. Why does epilepsy become intractable? Prevention of chronic epilepsy. //Lancet, 1983;2: 952—954.
3. Berg A.T., Shinnar S. The contributions of epidemiology to the understanding of childhood seizures and epilepsy. //J Child Neurol. 1994 Oct;9 Suppl 2:19—26.
4. Rodin E.A. The Prognosis of Patients with Epilepsy. /Charles C. Thomas IL., Springfield, 1968.
5. MacDonald B. The prognosis of epilepsy. Seizure. 2001; 10;5: 347—358.
6. MacDonald B.K., Cockerell O.C., Sander J.W., Shorvon S.D. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. /Brain, 2000;123 (Pt 4): 665—76.
7. Glauser T.A., Pellock J.M. Unmet needs in pediatric epilepsy. // J Child Neurol, 2002 Jan;17 Suppl 1: S1—3.
8. Smith M.C., Buelow J.M. Epilepsy. /Dis Mon, 1996;42(11): 729—827.
9. Lopez-Pison J., Arana T., Abenia P., Galvan M., Munoz-Albillos M., Pena-Segura J.L. Cases of idiopathic and cryptogenic epilepsias in a regional referral neuropsychiatric unit. //Rev Neurol 2000 Oct 16;31(8): 733—8.
10. Collaborative group for the study of epilepsy. Prognosis of epilepsy in newly referred patients: A multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy. /Epilepsia 1992; 33: 45—51.
11. Braathen G., Theorell K. A general hospital population of childhood epilepsy. /Acta Paediatr 1995 Oct; 84(10): 1143—6.
12. Shorvon S.D. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. /Epilepsia 1996;37 Suppl 2: S 1—3.
13. Camfield P.R., Camfield C.S., Gordon K., et al. If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug? //J Pediatr 1997 Dec;131(6): 821—4.
14. Cockerell O.C., Johnson A.L., Sander J.W., Shorvon S.D. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. //Epilepsia 1997 Jan;38(1): 31—46.
15. Sillanpaa M., Jalava M., Shinnar S. Epilepsy syndromes in patients with childhood-onset epilepsy. /Pediatr Neurol 1999;21: 533—7.

Пантогам®

Классика ноотропной терапии

- Является естественным метаболитом ГАМК в нервной ткани
- Обладает нейропротекторными, нейротрофическими и нейрометаболическими свойствами
- Сочетает умеренное седативное действие с мягким психостимулирующим эффектом и противосудорожной активностью



ООО "ПИК-ФАРМА"
129010, Москва, Спасский тупик, д. 2, стр. 1
Тел.: (495) 105-57-00, 680-76-46
www.pikfarma.ru

