

В.М. Школьник, д.м.н., профессор, заслуженный врач Украины, заведующий кафедрой, А.И. Кальбус, А.Н. Бараненко, к.м.н., кафедра неврологии и офтальмологии, Днепропетровская государственная медицинская академия

# Эпилепсия и фармакорезистентность

Эпилепсия остается одной из актуальных проблем неврологии. Несмотря на большое количество публикаций и руководств, практические аспекты ведения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии остаются малоосвещенными.

До 60-70% пациентов, больных эпилепсией, могут достичь полного контроля припадков в результате приема противоэпилептических препаратов (ПЭП). В то же время около 30% пациентов не отвечают адекватно на противоэпилептическое лечение. Большинство фармакорезистентных форм регистрируется у пациентов, страдающих парциальной эпилепсией.

К настоящему времени не существует единого определения понятия «фармакорезистентная эпилепсия». Интересное определение в 1991 году дал Bourg: «Эпилепсию следует считать резистентной, когда удовлетворительный контроль припадков не может быть достигнут при применении любых эффективных противоэпилептических препаратов, самостоятельно или в комбинации, в дозах, которые не приводят к неприемлемым побочным эффектам».

Невзирая на емкость данного определения, возникают определенные трудности при практическом его применении — в нем не отображены временные и количественные характеристики использования тех или иных препаратов. Как результат — в различных странах появились разные определения понятия «фармакорезистентная эпилепсия» (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, представленные определения являются разными по содержанию, но в их основу положен единый принцип — количество неэффективных препаратов и контроль припадков в течение определенного времени.

Во многих западных странах используют канадское определение, чтобы выделить когорты пациентов, для лечения которых целесообразно использовать хирургические методы. Нидерландское же определение используется для отбора пациентов, подлежащих направлению в специализированные противоэпилептические центры.

В результате ряда крупных эпидемиологических исследований было показано, что при неэффективности применения 2 ПЭП шансы достичь контроля припадков становятся минимальными. По данным Kwan & Brodie, при неэффективности использования 2 ПЭП шанс достижения контроля припадков при использовании третьего препарата составляет лишь 5%.

Фармакорезистентность в процессе лечения эпилепсии может наступить не сразу, а спустя несколько лет от начала терапии. При изучении 333 случаев фармакорезистентной эпилепсии в одном из исследований было установлено, что 8,5% пациентов имели стойкую ремиссию до развития фармакорезистентности, а латентный период до ее наступления в среднем составил 9,1 года.

Нужно понимать, что отсутствие контроля припадков не всегда связано с фармакорезистентностью. При подозрении на псевдорезистентность имеет смысл направить пациента в специализированный противоэпилептический центр для проведения видео-ЭЭГ-ЭКГ-мониторинга, нейровизуализации (с использованием высокопольной МРТ), нейропсихологического,

психиатрического и лабораторного обследования.

Причинами ложной фармакорезистентности может стать сочетание эпилептических и неэпилептических припадков, а также собственно неэпилептические припадки при неправильной первичной постановке диагноза. К псевдорезистентности могут приводить психиатрические причины (психические изменения), которые регистрируются у 10-20% пациентов, страдающих эпилепсией.

В последние годы были описаны так называемые воспалительные формы эпилепсии, имеющие дизиммунную природу. Данные формы плохо поддаются лечению традиционными ПЭП, в то же время дают хороший ответ на иммуномодулирующую терапию.

К развитию псевдофармакорезистентности может также приводить неправильный прием ПЭП самим пациентом (нерегулярный прием, использование неадекватных дозировок), а также стиль жизни пациентов (прием различного рода стимуляторов, несоблюдение режима труда и отдыха). В ряде случаев целесообразно определение концентрации ПЭП в плазме крови пациентов.

Несмотря на то что появление новых ПЭП часто не связано с усилением их эффективности, при появлении признаков фармакорезистентности (главным образом, отсроченной) имеет смысл в смене ранее применяемых средств на препараты более новых поколений. Это может в некоторых случаях привести к усилению контроля припадков (уменьшению их частоты).

Применение ряда ПЭП может приводить к аггравации некоторых типов эпилептических припадков. Так, например, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин могут вызывать учащение припадков и/или появление новых их типов. Начало аггравации может быть отсроченным на недели, а иногда месяцы и даже годы. Смена препарата в таких случаях является облигатной и приводит к наступлению быстрого положительного эффекта. Особенно важным является детальное изучение течения заболевания конкретного пациента, динамики частоты припадков, появления новых их типов.

После достоверного подтверждения истинной фармакорезистентности следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении в специализированных центрах. Перед хирургическим лечением нужно решить две клинические задачи:

1. С помощью всех доступных методик определить локализацию эпилептического очага (в том числе электрофизиологическую и структурно-морфологическую локализацию).

2. Оценить возможность удаления/разрушения очага без появления нового неврологического и/или нейропсихологического дефицита.

К основным хирургическим методикам лечения эпилепсии относят следующие:

1. Модифицированная височная лобэктомия.
2. Гиппокампэктомия.
3. Селективная амигдалогиппокампэктомия.

Реже используют гемисферэктомию и субпиальную транссекцию.



В.М. Школьник

## Интракраниальная стимуляция мозга

До настоящего времени имеются лишь единичные данные об эффективности использования методики глубокой стимуляции мозга для лечения эпилепсии. Исследования метода продолжают (табл. 2).

Таблица 2. Исследования эффективности глубокой стимуляции мозга при лечении эпилепсии (M. Seeck, 2009)

Автор, год	Целевые структуры стимуляции	Количество пациентов	Количество пациентов с уменьшением частоты припадков / % уменьшения частоты припадков
Cooper et al., 1976	мозжечок	15	10/66
Davis & Emmonds, 1992	мозжечок	27	23/85
Wright et al., 1984	мозжечок	12	0
Velasco et al., 2005	мозжечок	5	5/100
Velasco et al., 2000	гиппокамп	10	7/70
Vonck et al., 2002	гиппокамп	3	3/100
Vonck et al., 2005	гиппокамп	7	6/86
Fisher et al., 1992	ЦМЯТ	7	4/57
Andrade et al., 2006	ЦМЯТ	2	0
Velasco et al., 2006	ЦМЯТ	13	10/77
Loddenkemper et al., 2001	СТЯ	5	2/40
Chabardes et al., 2002	СТЯ	5	3/60
Handforth et al., 2006	СТЯ	2	2/100
Chkhenkeli et al., 2004	ХЯ	17	14/82
Upton et al., 1987	ПЯТ	6	4/66
Osorio et al., 2007	ПЯТ	4	4/100
Lee et al., 2006	ПЯТ	3	3/100
Lim et al., 2007	ПЯТ	4	4/100
Hodaie et al., 2002	ПЯТ	5	5/100
Kerrigan et al., 2004	ПЯТ	5	1/20
Andrade et al., 2006	ПЯТ	6	6/100

ЦМЯТ — центрально-медианное ядро таламуса; СТЯ — субталамическое ядро таламуса; ХЯ — хвостатое ядро; ПЯТ — переднее ядро таламуса.

По данным крупного метаанализа, было установлено, что вероятность достижения полного контроля припадков у пациентов, страдающих височной эпилепсией, при хирургическом лечении достигает 44%, в то время как при фармакологическом лечении лишь 12%.

## Альтернативные методы лечения

### Стимуляция блуждающего нерва

Впервые данная методика была применена в 1988 году, ее сутью состоит в имплантации электрода вокруг левого блуждающего нерва. Данный электрод связывается с программируемым пейсмейкером, который обеспечивает определенный ритм периодической стимуляции.

К настоящему времени в мире было произведено около 30 тыс. данных процедур. Метод показал низкий профиль побочных явлений. У 30-45% пациентов отмечалось уменьшение частоты припадков на 50% по сравнению с их частотой до процедуры. Через 12 месяцев после начала стимуляции у 20% пациентов отмечалось уменьшение частоты припадков на 75%. Увеличение эффективности методики имеет прямую зависимость с длительностью ее применения.

### Кетогенная диета (модификация по Atkins)

Данный метод используют чаще в детской практике. Сущность методики заключается в ограничении в рационе белков и увеличении жиров. Это приводит к развитию метаболического ацидоза, который обладает противоэпилептическим эффектом. При использовании данной диеты у 45% пациентов удается уменьшить частоту припадков на 50-90%, у 28% — на 90% и больше.

### Заключение

Таким образом, фармакорезистентность при эпилепсии является актуальной проблемой. Для ее решения необходимо сотрудничество пациента, его родных, врача. При появлении признаков фармакорезистентности необходимо провести тщательное дополнительное обследование пациента — ЭЭГ (включая пробы с гипервентиляцией и фотостимуляцией), видео-ЭЭГ-ЭКГ-мониторинг, высокопольную (от 1 Тл и выше) МРТ головного мозга. Не следует пренебрегать «вторым мнением» — в любых сомнительных случаях имеет смысл направить пациента в специализированный противоэпилептический центр.

Список литературы находится в редакции.



Таблица 1. Определение фармакорезистентности эпилепсии в различных странах мира

Исследование	Минимум использованных ПЭП, не показавших эффективность	Количество эпилептических припадков на фоне лечения
США (Коннектикут)	2	1 припадок в месяц в течение $\geq 18$ мес и $\leq 3$ мес без припадков в течение того же времени
Нидерланды	Не определено	Через 6 мес после постановки диагноза не удается достичь периода в $\geq 3$ мес, в течение которого не отмечаются припадки
США (Филадельфия)	2	Через 2 года после постановки диагноза не удается достичь периода в $\geq 6$ месяцев, в течение которого не отмечаются припадки
Канада	3	$\geq 1$ припадков каждые 2 мес в течение последнего года заболевания
Шотландия	2	$\leq 1$ года без припадков в течение заболевания