

ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ:

ПРОБЛЕМЫ, ДОСТИЖЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ

В последние годы благодаря развитию медицинской науки в лечении эпилепсии отмечается значительный прогресс. Так, была пересмотрена классификация заболевания, усовершенствованы методы диагностики, разработаны новые высокоэффективные противоэпилептические препараты.

О развитии эпилептологии мы беседуем с доктором медицинских наук, профессором кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Павлом Николаевичем Власовым.

– Павел Николаевич, что можно сказать о тенденциях заболеваемости эпилепсией в России и в мире?

– Согласно официальной статистике ВОЗ, на начало текущего тысячелетия число больных эпилепсией во всем мире составляло около 50 млн человек. Но в эти показатели не включены данные по Китаю, Индии, Африке и Латинской Америке, следует учесть также существенный ежегодный прирост заболеваемости, так что реально в мире на данный период времени эпилепсией страдают свыше 75 млн человек.

– Это огромная цифра.

– Огромная. В России, по расчетным данным, эпилепсией страдает около 1 350 000 человек. При этом примерно две трети случаев диагностировано и только половина пациентов получает лечение. Уровень эффективности терапии крайне низкий. Согласно результатам популяционных исследований, проведенных под руководством А.Б. Гехт и Е.И. Гусева в некоторых регионах РФ в 2010 г., уровень медикаментозной ремиссии составляет чуть более 10%, хотя во всем мире этот показатель колеблется от 60 до 75%, в зависимости от формы эпилепсии. Справедливости ради нужно сказать, что среди пациентов, наблюдающихся в ведущих эпилептологических центрах РФ, эпилептологических кабинетах, уровень ремиссии достигает среднеевропейских и мировых значений – 65–75%. Однако из-за недостаточной обеспеченности специалистами, лекарствами, проблем с диагностикой эти показатели могут существенно снижаться.

– В целом за последние десятилетия заболеваемость эпилепсией выросла?

– Есть определенная тенденция к увеличению заболеваемости. Это отчасти связано и с более квалифицированным выявлением патологии, хотя истинная заболеваемость эпилепсией также выросла.

– А что касается соотношения симптоматических и идиопатических форм?

– Если говорить о взрослых пациентах – идиопатические, т. е. генетически обусловленные, наследственные формы составляют порядка 18–20%, симптоматические и криптогенные – около 80%.

– Почему регулярно пересматриваются классификации эпилепсии, с чем это связано?



– Эпилептология – динамически развивающаяся наука, постоянно появляются какие-то новые данные, поэтому пересмотр классификации происходит почти каждые 10 лет. В 1981 г. была принята классификация эпилептических припадков, в 1989-м – классификация эпилепсий и эпилептических синдромов, выделившая идиопатическую, симптоматическую и криптогенную формы эпилепсий. В 2001 г. комиссией включен в классификацию ряд новых форм эпилепсии и выделена эпилептическая энцефалопатия (J. Engel). Наконец, в 2010 г. вышло

очередное предложение комиссии (возглавляла комиссию А.Т. Berg) об изменении в классификации. Согласно последнему пересмотру, все эпилепсии подразделяются на генетические, структурно-метаболические и эпилепсии с неизвестной причиной. Генетическая концепция предполагает наличие известного или предполагаемого генетического дефекта, при котором приступы являются центральным звеном расстройства; диагноз уточняется с помощью молекулярно-генетического анализа, при этом не исключается преципитирующее влияние факторов внешней среды. Структурно-метаболические формы характеризуются наличием структурных или метаболических нарушений (заболеваний) с сопутствующими эпилептическими припадками. Эпилепсии с неизвестной причиной могут быть генетическими, структурными или метаболическими. Однако при всех формах эпилепсии в той или иной степени присутствует генетическая составляющая. Классификация постоянно уточняется, на что указывает публикация целого выпуска журнала *Epilepsia*, посвященного этой проблеме (2012). В настоящий период комиссию по терминологии и классификации возглавляет I.E. Scheffer.

– Каковы современные принципы лечения эпилепсии?

– Самое важное в лечении эпилепсии – постоянный контакт лечащего врача и пациента. Дело в том, что больного с другим заболеванием можно пролечить в стационаре, выписать и дать рекомендации, а при эпилепсии нужно отслеживать эффект противоэпилептической терапии в течение длительного периода, поэтому непосредственный контакт врача и больного необходим. Лечение эпилепсии включает в себя общий и медикаментозный режим. Общий режим – это такие стандартные рекомендации, как доста-

точный сон (7,5–8 ч), исключение потребления алкоголя, регулярный прием противоэпилептических препаратов. В медикаментозном режиме важен прежде всего принцип монотерапии, т. е. использование одного противоэпилептического препарата, с помощью которого удастся добиться медикаментозной ремиссии. В идеале нужно учитывать соотношение эффективности и переносимости. Оптимальным считается препарат, который обладает широким спектром воздействия на различные типы припадков и имеет минимум побочных эффектов. В настоящий момент такой препарат еще не создан, однако предпосылки к этому уже есть.

Следующий принцип – титрование дозы в зависимости от препарата. Некоторые препараты требуют быстрого титрования, другие – медленного, что связано, как правило, с побочными эффектами. Соответственно, если у пациента наблюдаются частые приступы, мы будем назначать препарат с быстрым титрованием.

Еще один момент – длительность приема противоэпилептических препаратов. Существует доброкачественные формы эпилепсии – в основном это детские и юношеские эпилепсии, которые можно даже не лечить. Следует уточнить, что термин *доброкачественный* относится к течению заболевания и предполагает в дальнейшем полное избавление от приступов. Вместе с тем на фоне этого синдрома могут выявляться те или иные расстройства в эмоциональной, поведенческой и других сферах. К примеру, эпилепсия с центротемпоральными спайками, или т. н. роландическая эпилепсия, характеризуется редкими ночными приступами у детей в возрасте дебюта 3–14 лет. Они развиваются только во сне, и родители могут вообще не знать о них. К определенному возрасту приступы самопроизвольно прекращаются. Это т. н. доброкачественная форма эпилепсии. Другое дело, если эти приступы будут сопровождаться еще и когнитивными расстройствами, поскольку центротемпоральная область – это область, где расположены центры памяти и сенсорной речи. В этой ситуации нужно индивидуально подходить к лечению ребенка, возможно, назначать противоэпилептическую терапию. Но такая патология уже перекалифицируется в другой диагноз – эпилептическую энцефалопатию.

В среднем длительность приема противоэпилептического препарата составляет от 3 до 5 лет. Если удалось добиться медикаментозной ремиссии, пациента стараются перевести на минимальные дозы. Конечно же, учитывают и форму эпилепсии. Есть формы, которые хорошо поддаются лечению, но, если мы отменяем препарат, приступы могут снова возобновиться. К примеру, при ювенильной миоклонической эпилепсии процент рецидивов очень высокий. В то же время на минимальных дозировках препаратов заболевание хорошо контролируется. Другая ситуация – если это симптоматическая эпилепсия с грубым структурным дефектом или врожденная мальформация, которая очень часто дает эпилептические припадки. В этих случаях необходим длительный, возможно, постоянный прием противоэпилептических препаратов.

И еще один важный принцип – комплексный подход, т. е. мы лечим не болезнь, а пациента. Если удалось добиться медикаментозной ремиссии, нельзя менять ни форму, ни производителя препарата, т. к. это очень неустойчивое состояние. И здесь возникает проблема, связанная с использованием дженериков и брендовых препаратов. Дело в том, что департамент здравоохранения сегодня может закупать одни препараты, а через полгода – другие. Пациенты же не всегда могут позволить себе приобретать самостоятельно противоэпилептические препараты. А состояние ремиссии нужно поддерживать очень бережно, иначе могут возникнуть побочные эффекты или рецидив эпилептических припадков.

– *От чего зависит эффективность медикаментозной терапии?*

– Прежде всего, от формы эпилепсии. Существуют т. н. труднокурабельные, или фармакорезистентные, формы эпилепсии. У детей это синдромы Веста, Леннокса – Гасто, которые плохо поддаются лечению и требуют мощной терапии с добавлением глюкокортикостероидов или АКТТ. С другой стороны, существуют доброкачественные формы, которые благоприятно протекают, например роландическая эпилепсия, о которой я говорил. Кстати, понятие *доброкачественность* определяется по течению заболевания, а не по состоянию пациента (к примеру, при роландической эпилепсии могут наблюдаться когнитивные расстройства). Второй момент – эффективность лечения напрямую связана с правильностью постановки диагноза.

– *Часто ли приходится Вам сталкиваться с ошибками в диагностике?*

– Такое случается – причем не только в России, но и во всем мире. На одной из первых конференций, которые проводятся с участием врачей-эпилептологов и больных эпилепсией, пациентка из Испании рассказала историю своего заболевания. Ее с диагнозом *ювенильная миоклоническая эпилепсия* с пубертатного периода до 49 лет лечили карбамазепином, и приступы все равно наблюдались. Затем пациентку перевели на препараты вальпроевой кислоты – приступы прекратились. Дело в том, что ювенильная миоклоническая эпилепсия лечится именно этими препаратами. То есть, скорей всего, был неправильно поставлен диагноз.

– *Какова роль методов нейровизуализации в диагностике эпилепсии?*

– Нейровизуализация существенно помогает в определении этиологии эпилепсии (т. е. структурного дефекта) и локализации очага поражения. Однако здесь не все так просто. Нужна специальная эпилептологическая программа. Толщина среза должна быть менее 1 мм – это доступно только на 3-тесловых томографах. Обычное сканирование, которое проводится через 5 мм, может быть неэффективно. И наконец, нужен высококвалифицированный специалист, который смог бы точно интерпретировать результат. Потому что может быть минимальная дистопия коры головного мозга – участок в несколько миллиметров, но он является эпилептическим очагом, и его удаление приведет к полному излечению.

В России на сегодняшний день нейровизуализационное обследование доступно в большинстве регионов. В Москве, например, существует сеть районных эпилептологических кабинетов, где ведет прием специалист-эпилептолог, а также межклубные отделения пароксизмальных состояний. Если возникают проблемы с диагностикой, больного направляют в межклубные отделения – там амбулаторно или в ходе стационарного обследования уточняется диагноз. И на всех уровнях существуют определенные квоты на бесплатное нейровизуализационное обследование.

Кроме того, можно отправить пациента на проверку концентрации противосудорожных препаратов в крови. Это требуется в ситуации, когда не удается добиться медикаментозной ремиссии, приступы персистируют, а доза назначена адекватная, или у врача появляются сомнения, принимает ли пациент препарат.

– В чем заключаются особенности лечения резистентных форм эпилепсии?

– Прежде всего, необходимо убедиться в правильности диагноза эпилепсия. По данным международных исследований, до 30–35% пациентов, которым ставят диагноз эпилепсия и назначают противосудорожные препараты, реально этим заболеванием не страдают. Затем нужно правильно подобрать препарат. Нередко встречается т. н. псевдорезистентность: пациенту назначили препарат, он чем-то не понравился ему и он утверждает, что препарат неэффективен, хотя реально суточная терапевтическая доза еще не была достигнута. Поэтому нужно уточнить, что это именно случай фармакорезистентности. Если это установлено, вначале пытаемся добиться ремиссии путем назначения комбинации противосудорожных препаратов, используя т. н. фармакодинамический синергизм, т. е. воздействие препаратов на различные мишени, различный механизм действия. Существует также фармакокинетический синергизм, яркий пример – сочетание ламотриджина с препаратами вальпроовой кислоты. Оба препарата эффективны, но вальпроовая кислота снижает метаболизм за счет уменьшения активности печеночных ферментов, поэтому для достижения терапевтического эффекта требуются в два раза меньшие дозы ламотриджина. На фоне этой комбинации часто удается добиться ремиссии.

Появление новых противосудорожных препаратов существенно расширяет возможности лечения. К примеру, пациент 18 лет с медиальной височной эпилепсией уже готовился к проведению нейрохирургической операции, поскольку в течение 4 лет он находился под наблюдением высококвалифицированного врача-эпилептолога и были испробованы различные схемы лечения, которые оказались неэффективны. Но при назначении нового противосудорожного препарата лакозамид в дополнение к двум исходным удалось добиться медикаментозной ремиссии более чем на 1,5 года (она продолжается). В схеме лечения удалось отменить один и значительно снизить дозу второго исходного противосудорожного препарата. Если же медикаментозная терапия не помогает, существуют такие методы лечения, как стимуляция блуждающего нерва, или

другой вариант – операция на открытом мозге, резекционная хирургия. Эффективность лечения зависит от локализации очага. Наиболее эффективной считается операция при медиальной височной эпилепсии.

– И как часто для лечения резистентных форм используют хирургические методы?

– Здесь следует взвесить все «за» и «против» проведения операции. Если приступы тяжелые, медикаментозная терапия неэффективна и точно определен очаг поражения – тянуть с операцией не стоит. Но существует множество противопоказаний, поэтому реально хирургическое лечение проводится в 8–10% случаев фармакорезистентной эпилепсии.

– Что можно сказать о доказательной базе противосудорожной терапии?

– Методы доказательной медицины (двойные слепые плацебо-контролируемые исследования) используются при определении эффективности новых противосудорожных препаратов, однако они не применимы в случаях угрожающего жизни эпилептического статуса, а также во время беременности. Нужно сказать, что благодаря достижениям современной медицины пациентки с эпилепсией могут планировать беременность и рожать. За 18 лет я наблюдал порядка 800 таких пациенток и могу сказать, что тенденция очень позитивная.

– Интересная тема. Пожалуйста, расскажите о влиянии гормональных факторов на развитие и течение заболевания.

– В настоящий момент благодаря достижениям медицинской науки известно о противосудорожных свойствах прогестерона (работа опубликована еще в 1941 г.) и о проэпилептических свойствах эстрогенов – мы говорим сейчас о роли стероидных половых гормонов, т. к. и другие гормоны тоже могут оказывать влияние, в частности глюкокортикоиды, пролактин, который является маркером эпилептического припадка. Тестостерон у мужчин обладает противосудорожным действием. У женщин встречается специфическая форма эпилепсии, которая зависит от менструального цикла, т. н. катамениальная (менструальная) эпилепсия. Ею страдают до 10% пациенток детородного возраста. Есть также форма эпилепсии, которая появляется у женщин в климактерический период, виной тому может стать заместительная гормональная терапия с использованием эстрогенов. На нашей кафедре проводилось исследование, где было доказано, что таким женщинам лучше не назначать карбамазепины, барбитураты, фенитоин, т. е. препараты, которые обладают фермент-индуцирующими свойствами.

– Означает ли это, что у женщин эпилепсия встречается чаще, чем у мужчин?

– Согласно мировой статистике, несколько чаще страдают мужчины. Возможно, это связано с тем, что они в большей степени подвержены экзогенным влияниям, риску травматизации. А в целом соотношение распространенности эпилепсии у женщин и мужчин составляет примерно один к одному. Мужчины раньше умирают, поэтому в возрастной группе старше 70 лет преобладают женщины.

– Чем отличается течение эпилепсии и подходы к терапии заболевания у мужчин и у женщин?

– Если осветить проблему кратко, то основными особенностями эпилепсии у мужчин являются более высокая частота посттравматической симптоматической эпилепсии и существенно более высокий процент зависимости от алкоголя. Другие симптоматические формы эпилепсии по своей частоте сходны с формами, наблюдающимися у женщин. В детском возрасте у лиц мужского пола несколько чаще встречаются синдромы Веста, Леннокса – Гасто. Следует также помнить, что тестостерон обладает противоэпилептическими свойствами. В терапии эпилепсии у мужчин по возможности следует избегать фермент-индуцирующих противоэпилептических препаратов, таких как карбамазепин, фенитоин, барбитураты, т. к. при их применении повышается уровень глобулина, связывающего половые стероиды, и, соответственно, снижается уровень биологически активного тестостерона со всеми вытекающими последствиями. Кроме того, в ряду *карбамазетин* – *вальпроат* – *окскарбазетин* по влиянию на сперматогенез карбамазепин является самым неблагоприятным препаратом. Среди т. н. противоэпилептических препаратов нового поколения только у окскарбазепина и ламотриджина описаны благоприятные свойства по влиянию на половую функцию. Литературные данные и наша практика показывают, что препаратом выбора при фокальных и генерализованных эпилепсиях следует считать неметаболизирующийся препарат леветирацетам: он высокоэффективен, не влияет на метаболизм половых стероидов и связывается с транспортными протеинами крови в 10%.

Что же касается катамениальной эпилепсии у женщин – в 65% случаев она начинается в пубертатном периоде и в 10% – после мощных гормональных перестроек (после аборта, родов). Приступы наблюдаются достаточно редко, один-два раза в месяц, связаны с менструальным циклом, и большинство из них заканчивается в климактерическом периоде (по нашим данным, даже раньше – после 30 лет). В настоящее время гормональную коррекцию мы не проводим, в некоторых случаях можем направить пациентку к гинекологу-эндокринологу, который корригирует гормональный статус.

– В последнее время все большее внимание специалистов привлекает проблема эпилепсии после инсульта. Каков риск возникновения приступов в этом случае?

– Это зависит от типа инсульта. По статистике, чаще всего эпилепсия развивается после геморрагического и тромбоэмболического инсульта, реже – после других типов инсульта. Если в остром периоде инсульта был эпилептический припадок, то в дальнейшем приблизительно в 30% случаев разовьется эпилепсия. Если приступов не было, вероятность их появления в три раза ниже (порядка 10%). Поэтому очень важна профилактика инсульта.

– Отличаются ли подходы к лечению такой эпилепсии?

– Безусловно. Во-первых, желательно не использовать фермент-индуцирующие препараты, поскольку эти пациенты принимают множество других лекарств – тромболитики, антиагреганты, антикоагулянты, и, если принимать их вме-

сте с фермент-индуцирующими препаратами, они будут быстрее выводиться, следовательно, доза будет недостаточна. Второй момент: пожилым пациентам не следует назначать препараты, которые влияют на когнитивные функции, – барбитураты, карбамазепины, т. к. это усугубит их состояние. В последнее время мы назначаем пожилым пациентам неметаболизирующие препараты, в частности леветирацетам. Они хорошо сочетаются с лекарствами, которые пациент получает по поводу гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и т. д., не связываются с белками и не вытесняют необходимые препараты из крови. Леветирацетам – чрезвычайно эффективный препарат как при фокальной, так и при генерализованной эпилепсии у пациентов всех возрастов. Еще одно важное преимущество – у этого препарата есть форма для внутривенного введения. За последние 10 лет в России появилось всего 4 препарата в форме для внутривенного применения: вальпроаты, леветирацетам и лакосамид. Два последних официально не используются для лечения эпилептического статуса, но в плановых или экстренных ситуациях с невозможностью перорального введения (проблемы с глотанием, патология со стороны ЖКТ, психические нарушения, оперативные вмешательства и др.) их активно назначают.

– Несколько слов о проблемах и успехах эпилептологии в России.

– Я бы сказал, что основное достижение российской эпилептологии – это команда высококвалифицированных специалистов, которая работает по всей стране – от Владивостока до Калининграда. Они преданы своему делу, глубоко знают проблему, постоянно совершенствуют свои знания, самостоятельно проходят стажировки. К сожалению, почти все держится исключительно на их энтузиазме.

Лучше стало в стране с доступностью диагностических методов, таких как МРТ, видеоЭЭГ-мониторинг, хотя нередко пациентам приходится ждать очереди на МРТ-исследование несколько месяцев. Появился широкий спектр противоэпилептических препаратов. Но есть и серьезные проблемы организационного характера. Пример: в одном из регионов РФ эффективно работавшая эпилептологическая служба была разрушена, и сегодня часто решение о том, будет работать кабинет эпилептолога или нет, зависит во многом от руководителя лечебного учреждения. Нельзя не сказать и о высокой стоимости противоэпилептических препаратов...

– С чем Вы связываете перспективы развития эпилептологии?

– Правильная диагностика, знание патогенеза и доступность различного спектра противоэпилептических препаратов, а также хирургического лечения. Очень перспективны исследования в области генетики эпилепсии. Я надеюсь, что в ближайшем будущем станет доступным проведение молекулярно-генетического анализа. Скажем, 15 лет назад гормональные исследования были недоступны – сейчас же их проводят повсеместно. Думаю, то же самое произойдет и с генетическими исследованиями.



Беседовала Людмила Головина