

Персонализированный подход к лечению эпилепсии – путь к снижению случаев фармакорезистентности

Н.А.Шнайдер, М.С.Пилюгина, Д.В.Дмитренко,
Е.Н.Шматова, С.А.Ерыкалова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого, Красноярск

*Неврологический центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга, Красноярск
Университетская клиника, Красноярск*

Эпилепсия – широко-распространенное социально значимое хроническое, заболевание головного мозга, требующее многолетнего, а в 30% случаев – пожизненного, приема противоэпилептических препаратов (ПЭП). Целью лечения эпилепсии является полный контроль над эпилептическими приступами, т.е. полное исчезновение припадков. Однако, по данным ВОЗ (2008), подавляющее большинство больных эпилепсией не получает адекватного лечения, вследствие чего, в большинстве случаев, формируется фармакорезистентность к ПЭП 1 и 2 очереди выбора.

Резистентность к тому или иному ПЭП считается установленной, если приступы у пациента продолжают даже на максимально допустимой его дозе, т.е. дозы, приводящей к появлению допустимых побочных эффектов. В наиболее общем плане термин «резистентность» следует относить к конкретному ПЭП или конкретной стратегии лечения. И в этом аспекте понятие «истинная (абсолютная) резистентность» зачастую приравнивается к понятию «неэффективность лечения» или «относительная резистентность», которая обусловлена рядом причин субъективного характера. Требуют понимания и дру-

гие механизмы фармакорезистентности, например, генетические факторы, влияющие на биотрансформацию ПЭП: так полиморфизм генов системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, может существенно влиять на фармакокинетику и фармакодинамику ПЭП, что может привести к потере эффективности ПЭП. Важной характеристикой фармакорезистентных эпилепсий является невосприимчивость ко всем ПЭП, даже если механизм их действия различен.

Цель. Оценка частоты встречаемости случаев фармакорезистентной эпилепсии у жителей Красноярска и Красноярского края, наблюдающихся на базе Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники.

Материалы и методы

Электронная база данных Неврологического центра эпилептологии нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники за 2008-2010 гг. Работа выполнена в рамках комплексных исследований по теме № 210-16 «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нерв-

ной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (госрег. 0120.0807480) и одобрена на заседании Локального этического комитета ГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России» (протокол №23/2010 от 02.04.2010г.). Случайная выборка из базы данных составила 199 случаев эпилепсии первоначально направленных врачами неврологами или проконсультированных по самообращению по поводу трудноурабатываемых приступов (фармакорезистентность?). Статистически значимых различий по полу и возрасту в исследуемой выборке не показано ($p < 0,01$). Статистически значимо ($p < 0,01$) преобладали жители г. Красноярска (138/199; 69,4%) и Красноярского края (54/199; 27,1%). Удельный вес жителей других регионов был низким: Республика Хакасия – 5/199 (2,5%) случаев, Республика Тыва – 1/199 (0,5%), другие регионы РФ – 1/199 (0,5%). Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ для обработки биомедицинских данных STATISTICA (StatSoft, USA, v.6.0). Внутригрупповые и межгрупповые различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Распределение клинических случаев в зависимости от нозологической формы эпилепсии было следующим: идиопатическая – 60/199 (30,2%), симптоматическая – 118/199 (59,3%), криптогенная – 21/199 (10,5%) случаев. В нашем регионе чаще встречалась симптоматическая форма эпилепсии, что согласуется с данными Российского отделения Международной Противоэпилептической Лиги и

сопоставимо с таковыми результатами в других регионах РФ. Несмотря на то что первоначально больные были направлены в Центр эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга с подозрением на фармакорезистентность эпилепсии, в результате дообследования, уточнения клинического диагноза, персонализированного подхода к выбору ПЭП и суточной дозы препаратов в зависимости от формы эпилепсии, типа приступов, индивидуальных показателей (возраст, масса тела, уровень ПЭП в крови по данным клинического фармакомониторинга, данных исследования полиморфизма генов, участвующих в метаболизме ПЭП), показано, что число случаев истинной фармакорезистентности в исследуемой выборке не достигало 1/3 случаев (53/199; 26,6%).

Распределение фармакорезистентности (после коррекции терапии эпилепсии) в зависимости от степени тяжести было следующим: фармакорезистентность 1 ст. (резистентность эпилептических приступов на фоне монотерапии ПЭП 1 очереди выбора в максимально переносимых дозировках) – 7/53 (13,2%); фармакорезистентность 2А ст. (резистентность при монотерапии ПЭП 2 очереди выбора в максимально переносимых дозировках) – 19/53 (35,9%); фармакорезистентность 2Б ст. (резистентность при дуотерапии ПЭП 1 и 2 очереди выбора в максимально переносимых дозах) – 15/53 (28,3%); фармакорезистентность 3 ст. (высокая степень резистентности при политерапии 3 и более ПЭП) – 12/53 (22,6%). Случаев псевдорезистентности в исследованной случайной выборке не найдено.

При проведении бивариационного анализа показано: что при всех формах эпилепсии статистически значимо чаще

примялась монотерапия ПЭП (136/199; 68,3%) ($\chi^2=21,42$; $p=0,0061$). Удельный вес случаев монотерапии ПЭП при идиопатической форме эпилепсии составил 44/136 (32%), при симптоматической форме – 77/136 (57%), а криптогенной – 15/136 (11%). Удельный вес дуотерапии ПЭП 1 и 2 очереди выбора составил 54/199 (27,1%) случая, из них: при идиопатической форме – 15/54 (28%), симптоматической – 35/54 (65%), криптогенной – 4/54 (7%). Таким образом, дуотерапия ПЭП в 2,3 раза чаще применялась при симптоматических формах эпилепсии по сравнению с идиопатической формой и в 9,3 раза по сравнению с криптогенной формой, что, в первую очередь, обусловлено характером органического (структурного) поражения головного мозга, лежащего в основе эпилептогенеза. Двое больных (1,0%) получали дуотерапию ПЭП в сочетании с хирургическим лечением симптоматической эпилепсии при развитии фармакорезистентности 3 ст. тяжести.

Удельный вес больных, не принимающих ПЭП, был низким (6/199; 3%), и был обусловлен случаями впервые выявленной эпилепсии (3/199; 1,5%) и случаями клинико-ЭЭГ ремиссии (3/199; 1,5%) у больных, не получающих ПЭП в 2009 году, но продолжающих наблюдаться в порядке диспансеризации на базе Центра.

Анализируя тип терапии в зависимости от формы эпилепсии в исследованной выборке, показано, что, подход к терапии курабельных и труднокурабельных (фармакорезистентных) форм эпилепсии на базе Центра соответствует международным стандартам. Преобладание случаев монотерапии ПЭП 1 очереди выбора среди больных с криптогенной эпилепсией позволило заключиться о том, что, вероятнее всего, это были слу-

чай идиопатической, а не потенциально симптоматической, эпилепсии, что согласуется с результатами исследований, проведенных под руководством ведущего эпилептолога РФ В.А. Карлова (2010) в Москве и Московской области.

Анализируя тип терапии в зависимости от степени фармакорезистентности нами показано, что среди всех случаев монотерапии отсутствует фармакорезистентность в более чем половине случаев – (115/136; 84,6%). В остальных случаях выявлена фармакорезистентность разной степени, среди которой лидировала фармакорезистентность 2А ст. (10/136; 7,3%). Однако среди всех случаев дуотерапии отсутствие фармакорезистентных форм эпилепсии выявлено меньше чем в половине случаев – (24/54; 44,4%). Лидирующее место занимала так же фармакорезистентность 2А ст. (10/54; 18,5%).

Выводы

В целом, в Красноярске и Красноярском крае статистически значимо преобладали курабельные формы эпилепсии (146/199; 73,4%), что свидетельствует о достаточном уровне качества противозэпилептической помощи, оказываемой данной категории больных, на базе Центра и согласуется с доступными российскими и международными данными. Частота встречаемости фармакорезистентной эпилепсии у больных молодого трудоспособного возраста в нашем регионе не достигает 1/3 случаев (53/199; 26,6%).

Таким образом, персонифицированный подход к лечению эпилепсии на базе Центра явился ключом к снижению случаев фармакорезистентности и повышению качества жизни больных эпилепсией.