

Кыргызстандын Саламаттык Сактоо
2021, № 3, б. 60-65
<https://doi.org/10.51350/zdravkg202193860>

Здравоохранение Кыргызстана
2021, № 3, с. 60-65
<https://doi.org/10.51350/zdravkg202193860>

Health care of Kyrgyzstan
2021, no 3, pp. 60-65
<https://doi.org/10.51350/zdravkg202193860>

УДК: 616.853:615.015.46

Талма оорулуулардын псевдорезистенттуусунун себептери

Автор, 2021

О.А. МОЛЧАНОВА

И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик медициналык академиясы, акад. А.М.Мурзалиев атындагы неврология жана клиникалык генетика кафедрасы, Бишкек, Кыргыз Республикасы

КЫСКАЧА МААЛЫМАТ

Кирешеси төмөн жана орто деңгели менен өлкөлөрдө талманын резистенттү үлүгүнүн негизги себептери жана дарылоого берилбөөгө алып келген факторлору келтирилген. Талма оорулуулардын тайпаларынын жана алардын динамикалык изилдөөлөрдүн анализинин негизинен чыккан псевдорезистенттиликке алып келген эң жайылган себептери келтирилген.

Ачык сөздөр: талма, эпилепсиялык талма, эпилепсияга каршы дары-дармек, фармакорезистенттуулук, псевдорезистенттуулук.

АВТОР ЖӨНҮНДӨ МААЛЫМАТ:

Молчанова О.А. - <https://orgcid.org/0000-0001-9628-6442>

КАНТИП ЦИТАТА КЕЛТИРСЕ БОЛОТ:

Молчанова О.А. Талма оорулуулардын псевдорезистенттуусунун себептери. Кыргызстандын Саламаттык Сактоо 2021, № 3, б. 60-65; <https://doi.org/10.51350/zdravkg202193860>

КАТ АЛЫШУУ УЧУН:

Молчанова Олеся Александровна, И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик Медициналык Академия, акад. Мурзалиев А.М. атындагы неврология жана клиникалык генетика кафедрасынын ассистенти, дареги: Кыргыз Республикасы, Бишкек шаары, Ахунбаева көчөсү 92, <https://orgcid.org/0000-0001-9628-6442>, e-mail: olesenka 999@mail.ru, байланыш тел.: +(996)555 998 016, +(996) 772 697 167.

Причины псевдорезистентности пациентов с эпилепсией

Автор, 2021

О.А. МОЛЧАНОВА

Кыргызская Государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, кафедра неврологии и клинической генетики им.акад. Мурзалиева А.М., Бишкек, Кыргызская Республика

РЕЗЮМЕ

Перечислены основные причины резистентности эпилепсий в целом как болезни и факторы, способствующие развитию «некурабельности» эпилепсии в странах с низким и средним уровнем дохода. На примере анализа группы пациентов с эпилепсией и их динамического наблюдения выделены наиболее распространенные причины псевдорезистентности.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептический приступ, противоэпилептический препарат, фармакорезистентность, псевдорезистентность, комплаентность.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Молчанова О.А. - <https://orcid.org/0000-0001-9628-6442>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Молчанова О.А. Причины псевдорезистентности пациентов с эпилепсией. Здравоохранение Кыргызстана 2021, № 3, с. 60-65; <https://doi.org/10.51350/zdravkg202193860>

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ: Молчанова Олеся Александровна, Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахумбаева, Бишкек, Кыргызская Республика, Ассистент кафедры неврологии и клинической генетики им.акад. Мурзалиева А.М., адрес : Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахумбаева 92, [https:// orcid.org/ 0000-0001-9628-6442](https://orcid.org/0000-0001-9628-6442), e-mail: olesenka 999@mail. ru, конт. тел.: +(996)555 998 016, +(996) 772 697 167.

Causes of pseudo-resistance of patients with epilepsy in

Author, 2021

O. A. MOLCHANOVA

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K.Akhunbaeva,
Department of Neurology and Clinical Genetics named after Akad. Murzalieva A.M.,
Bishkek, Kyrgyz Republic

SUMMARY

The main causes of epilepsy resistance in general as diseases and factors contributing to the development of «non-curable» epilepsy in low- and middle-income countries are listed. The analysis of a group of patients with epilepsy and their dynamic observation highlights the most common causes of pseudo-resistance.

Keywords: epilepsy, epileptic seizure, antiepileptic drug, pharmacoresistance, pseudo-resistance, compliance.

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

Molchanova O. A. - <https://orcid.org/0000-0001-9628-6442>

TO CITE THIS ARTICLE:

Molchanova O. A. Causes of pseudo-resistance of patients with epilepsy in. Health care of Kyrgyzstan 2021, no 3, pp. 60-65; <https://doi.org/10.51350/zdravkg202193860>

FOR CORRESPONDENCE: Molchanova Olesya Aleksandrovna, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhumbayeva, Bishkek, Kyrgyz Republic, Assistant of the Department of Neurology and Clinical Genetics named after Akad. Murzalieva A.M., adress: Kyrgyz Republic, Bishkek, st. Akhumbayeva 92, <https://orcid.org/0000-0001-9628-6442>, e-mail: olesenka 999 @ mail. ru, c.tel.: + (996) 555 998 016, + (996) 772 697 167.

Эпилепсия является одним из распространенных расстройств нервной системы и, несмотря на значительное расширение возможностей диагностики, медикаментозной терапии за последние десятилетия остается актуальной медицинской и социальной проблемой мирового масштаба.

Согласно практическому клиническому определению Международной лиги по борьбе с эпилепсией International League Against Epilepsy (ILAE), 2014г эпилепсия - заболевание головного мозга, соответствующее любому из следующих состояний:

1. Не менее двух неспровоцированных (или рефлекс-

торных) эпилептических приступов с интервалом > 24 ч.

2. Один неспровоцированный (или рефлекторный) эпилептический приступ и вероятность повторных приступов, соответствующая общему риску рецидива ($\geq 60\%$) после двух неспровоцированных эпилептических приступов, в следующие 10 лет.

3. Диагноз эпилептического синдрома.

Критерии разрешения эпилепсии включают достижение определенного возраста у пациентов с зависящим от возраста эпилептическим синдромом либо отсутствие эпилептических приступов в течение 10 лет у пациентов, не получавших противосудорожные препараты более 5 лет.

По данным ВОЗ (2014г.), во всем мире эпилепсией страдают более 50 миллионов человек. Доля общего населения с ее активной формой, а именно с повторяющимися приступами и потребностью в лечении составляет от 4 до 10 чел. на 1000 населения. Распространенность в развитых странах составляет 5,8 чел. на 1000 населения, в развивающихся странах для городских поселений этот показатель составляет 10,3 чел. на 1000 населения, и еще более значительна в сельских районах – 15,4 чел. на 1000 населения [1, 2, 3]. Около 80% страдающих эпилепсией проживают в странах с низким и средним уровнем дохода. Три четверти из них не получают должного лечения [7, 8]. Причинами недостаточного охвата медицинской помощью являются:

1) Недостаточная организация медицинской помощи: отсутствие специализированных центров и обученных по эпилептологии специалистов; низкая осведомленность неврологов общей практики, семейных врачей, терапевтов, фельдшеров о классификации эпилепсии, современных подходах в диагностике, принципах лечения; плохая обеспеченность лечебно-диагностических учреждений современным диагностическим оборудованием и, ограниченная доступность ряда антиэпилептических препаратов (АЭП).

2) Социальные причины (стигматизация пациентов, низкая осведомленность населения о курбельности эпилепсии в подавляющем большинстве случаев при правильной терапии).

3) Финансовая несостоятельность значительной части пациентов, которая препятствует своевременному обращению за медицинской помощью, полноценному обследованию и качественному приему АЭП [12].

Эпилепсия встречается среди разных возрастных групп. Главной составляющей данной болезни является эпилептический приступ. Эпилептический приступ (ILAE 2005г.) - преходящие клинические проявления патологической избыточной или синхронной нейронной активности головного мозга. Множество

этиологических причин эпилепсии, варибельность локализации эпилептогенной зоны в структурах головного мозга являются основными факторами выраженной полиморфности клинических проявлений, которые отражены в Рабочей классификации типов приступов ILAE 2017г. и Классификации эпилепсий ILAE 2017г.

Точно диагностированный тип приступов и формы эпилепсии, правильно подобранная в соответствии с этим антиэпилептическая терапия, хорошая переносимость медикаментозного лечения и комплаентность пациента являются ключевыми факторами разрешения эпилепсии. «Комплаентность» является производным от англ. «patient compliance», которое означает «соблюдение больным режима и схемы лечения». Разрешения эпилепсии по обобщенным данным можно достигнуть у 60-80% больных, страдающих эпилепсией, а частота встречаемости фармакорезистентности в мире варьирует от 20 до 40% от всех случаев эпилепсии [9, 10].

К фармакорезистентным (некурабельным, неконтролируемым, не поддающимся лечению) относят эпилептические заболевания, при которых два одобренных базовых для данной формы эпилепсии АЭП применяемые порознь или вместе в дозах, не вызывающих неприемлемые побочные эффекты и осложнения, не дают результата в отношении прекращения или значительного уменьшения количества и тяжести приступов. Понятие фармакорезистентной эпилепсии часто зависит от клинического понимания ситуации, так как неудовлетворительный результат лечения зависит от множества факторов.

Резистентность можно условно подразделить на относительную и «абсолютную» [11]. Относительная резистентность на прямую связана с правильным подбором АЭП и их дозировок, а так же приверженностью пациента к лечению. Беспорядочное лечение (бесконтрольная смена АЭП, не регулярный прием, не достаточные дозировки) приводит к снижению чувствительности рецепторов и формированию истинной фармакорезистентности. Частой причиной «абсолютной» резистентности являются тяжелые эпилепсии младенчества и детства, симптоматические эпилепсии с грубыми структурными изменениями в результате дизонтогенетических и наследственных церебральных нарушений, прогрессирующие неврологические заболевания, непереносимость лекарственных препаратов.

Отдельно следует выделить неэпилептические психогенные приступы, которые ошибочно расценивают как проявления резистентности у лиц без подтвержденного диагноза эпилепсия и являющиеся проявлением различного рода психических нарушений, а так же их присутствие у ряда пациентов с подтвержденным диагнозом.

Табл. Алгоритм выбора АЭП [13].

Tabl. Algorithm of AEP selection [13].

Тип приступов и предполагаемый диагноз	АЭП первого ряда	АЭП второго ряда
Инфантильные спазмы. Эпилептическая энцефалопатия младенческого возраста (синдромы Веста, Отахара); наследственные болезни обмена и хромосомные аномалии	Гормональная терапия; вигабатрин; вальпроаты	Топирамат; окскарбазепин; фенобарбитал; сукцинимиды
Фокальные приступы: симптоматические, предположительно симптоматические (криптогенные) фокальные эпилепсии.	Вальпроаты; окскарбазепин	Топирамат; вигабатрин; леветирацетам; фенобарбитал
Гемиклонические, гемиконвульсивные приступы, альтернирующие гемиконвульсии.	Вальпроаты	Топирамат; леветирацетам; фенобарбитал; сукцинимиды; стирипентол. Противопоказаны: карбамазепин; окскарбазепин; ламотриджин
Фокальные и вторично-генерализованные судорожные приступы. Симптоматические, предположительно симптоматические (криптогенные) фокальные эпилепсии	1) Вальпроаты; 2) окскарбазепин, карбамазепин	Топирамат; леветирацетам; ламотриджин; зонисамид; перампанел; лакосамид (с 16 лет); фенобарбитал; фенитоин; сукцинимиды (в комбинации)
Идиопатическая фокальная эпилепсия (роландическая эпилепсия, идиопатические затылочные эпилепсии).	Вальпроаты	Сультиами; этосуксимид; леветирацетам; топирамат; карбамазепин или окскарбазепин (только у детей после 7 лет, в небольших дозах, лучше в комбинации с вальпроатами)
Идиопатическая генерализованная эпилепсия: 1) абсансы, детская абсансная эпилепсия; 2) абсансы и/или первичногенерализованные судорожные приступы, юношеская абсансная эпилепсия или эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами; 3) абсансы, генерализованные судорожные приступы, миоклонические приступы; юношеская миоклоническая эпилепсия.	1) Вальпроаты или этосуксимид; 2) вальпроаты 3) вальпроаты у мужчин; леветирацетам или топирамат у женщин	1) этосуксимид; ламотриджин; леветирацетам; ацетазоламид; 2) леветирацетам. Возможно сочетание вальпроата с этосуксимидом, ламотриджином; 3) вальпроат; леветирацетам; топирамат; этосуксимид
Синдром Леннокса–Гасто; приступы: тонические, миотонические, атипичные абсансы.	Вальпроаты	Топирамат; ламотриджин; леветирацетам; зонисамид; перампанел; этосуксимид и бензодиазепины; фенитоин; кармазепин и окскарбазепин (в комбинации с вальпроатом)
Эпилептические энцефалопатии с постоянной продолженной активностью в медленном сне. Приступы: возможны атипичные абсансы; атонические; фокальные моторные; вторично-генерализованные судорожные приступы.	Вальпроаты	Этосуксимид; сультиами; бензодиазепины; топирамат; леветирацетам. Противопоказаны: карбамазепин; окскарбазепин
Прогрессирующие формы эпилепсии с миоклонусом; другие наследственно-дегенеративные и метаболические заболевания.	Вальпроаты	Леветирацетам; топирамат; зонисамид; перампанел; ламотриджин и этосуксимид (в комбинации); фенобарбитал; бензодиазепины

Каржылоо. Изилдөө демөөрчүлүк колдоосуз жүргүзүлдү.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Таким образом, понятие «резистентность» необходимо всегда уточнять в отношении конкретного случая некурабельной эпилепсии. Нередко детальный анализ клиники и целенаправленная работа с пациентом позволяет добиться положительного результата. Из чего следует, что неконтролируемая эпилепсия не всегда является фармакорезистентной, поэтому предложен термин псевдорезистентность [4, 5, 6].

На базе Национального госпиталя при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики проведен анализ и динамическое наблюдение 24 пациентов (11 мужчин, 13 женщин) страдающих эпилепсией, обратившихся за консультацией как резистентные. Клинические проявления, данные анамнеза, результаты проведенных обследований, позволили уточнить следующие формы эпилепсии: у 4 пациентов имела место идиопатическая эпилепсия (юношеская миоклоническая эпилепсия), у 12 симптоматическая эпилепсия, у 8 криптогенная эпилепсия. Возрастной диапазон пациентов составил 14-52 лет.

Длительность болезни на момент обращения варьировала от 4 до 20 лет. У всех пациентов наблюдались вторично-генерализованные судорожные приступы с частотой более 5 раз в месяц, у 12 сочетавшиеся с простыми или сложными фокальными приступами, у 8 из них была склонность к серийным приступам, у 4 неоднократно наблюдался эпилептический статус судорожных приступов. Пациенты из группы юношеской миоклонической эпилепсии на момент обращения находились на приеме карбамазепина, на сочетанном приеме карбамазепина и конвулекса, или на приеме депакина, но в недостаточной терапевтической дозировке. Следует так же отметить, что ни один из этих пациентов не был уведомлен об особенностях режима ночного сна и возможных провоцирующих факторах данной формы эпилепсии.

В результате коррекции терапии: перевод пациентов на монотерапию депакином, подбор эффективных дозировок в рамках хорошей переносимости препарата, а также соблюдение пациентами режима сна была достигнута положительная динамика в виде отсутствия приступов у 3 пациентов и значительного уменьшения частоты приступов у 1 пациента.

В группе симптоматической эпилепсии до обращения пациенты находились на приеме высоких дозировок депакина, сочетанном приеме конвулекса и карбамазепина, либо на приеме карбамазепина в дозировках не достигающих терапевтических и не регулярном приеме препарата. Положительная динамика

в виде значительного урежения приступов была достигнута путем перевода на монотерапию карбамазепином и подбором эффективной дозировки.

Наибольшие трудности коррекции антиэпилептической терапии возникли в группе пациентов с криптогенной эпилепсией, которые были обусловлены полиморфностью приступов, длительным стажем болезни, и как следствие хаотичностью использования АЭП разных групп. В клинике заболевания частые простые фокальные и сложные фокальные приступы доминировали над вторично-генерализованными судорожными приступами. На момент обращения большая часть находилась на сочетанном приеме двух или трех препаратов в разных комбинациях карбамазепина, конвулекса, кеппры, ламотриджина. Отмечалась значительная вариация дозировок от субтерапевтических до максимальных. Положительной коррекции в большинстве случаев удалось добиться переходом на монотерапию карбамазепином, ламотриджином, подбором эффективных дозировок при сочетанном приеме противосудорожных препаратов. Результатом терапии было отсутствие вторично-генерализованных судорожных приступов и значительное уменьшение частоты фокальных приступов. Более полная коррекция была затруднена малодоступностью ряда АЭП (наличием и ценовым фактором).

Таким образом, диагноз фармакорезистентности больных эпилепсией нередко бывает ошибочным, и речь идет о псевдорезистентности. Первой и главной причиной этому являются трудности точной диагностики типов приступов и видов эпилепсий на уровне первичного звена в результате неправильной интерпретации клинических проявлений, инструментальных данных. И как следствие не правильный выбор АЭП первого ряда. Второй причиной является не соблюдение принципов антиэпилептической терапии: начало терапии с АЭП второй очереди, комбинация нескольких препаратов до проведения оптимальной дозированной монотерапии, использование высоких суточных доз при отсутствии клинического эффекта, лечение низкими дозами. Низкая информированность пациентов с эпилепсией и их ближайшего окружения о болезни, что затрудняет приверженность к лечению.

Жазуучу ар кандай кызыкчылыктардын чыр жок- тугун жарыялайт.

**Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.
The author declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ngugi A.K., Bottomley C., Kleinschmidt I. et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010; 51: 883-890.
2. Bell G.S., Neligran A., Sander J.W. An unknown quantity – the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (7): 958-962.
3. Докукина Т.В., Голубева Т.С., Матвейчук И.В., Махров М.В., Лосева В.М., Крупенькина Е.В., Марчук С.А. Результаты фармакоэпидемиологического исследования эпилепсии в Белоруссии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2014; 7 (2): 33-37. 3.
Dokukina T.V., Golubeva T.S., Matveychuk I.V., Makhrov M.V., Loseva V.M., Krupenkina E.V., Marchuk S.A. Results of a pharmacoepidemiological study of epilepsy in Belarus. *PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2014; 7 (2): 33-37.
4. Chadwick D., Smith D. The misdiagnosis of epilepsy. *BMJ*. 2002; 324 (7336): 495–496.
5. Kanner A.M. Common errors made in the diagnosis and treatment of epilepsy. *Semin. Neurol.* 2008; 28 (3): 364–378. DOI: 10.1055/s-2008-1079341.
6. Leach J.P., Lauder R., Nicolson A., Smith D.F. Epilepsy in the UK: misdiagnosis, mistreatment, and undertreatment? The Wrexham area epilepsy project. *Seizure*. 2005; 14 (7): 514–520. DOI: 10.1016/j.seizure.2005.08.008.
7. WHO Epilepsy Fact sheet. Updated February 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>. Дата обращения: 03.02.2017
8. Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications. WHO Executive Board resolution EB136.R8. 2015.
9. Moshé S.L., Perucca E., Ryvlin P., Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2015; 385 (9971): 884–898. DOI: 10.1016/S 0140-6736(14)60456-6.
10. Shorvon S.D. Handbook of epilepsy treatment. Singapore: 3rd ed. N.Y.: Wiley-Blackwell, 2010: 431. DOI: 10.1002/978144325201.
11. Зенков Л.Р. «Некурабельные» эпилепсии. *Неврологический журнал*, 2001, т.4, стр.4-13. Zenkov L.R. "Incurable" epilepsy. *Neurological journal*, 2001, vol. 4, pp. 4-13
12. Авакян Г.Н. Вопросы современной эпилептологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния, 2015, 7(4), стр.16-21. Avakyan G.N. Questions of modern epileptology. *Epilepsy and paroxysmal states*, 2015, 7 (4), pp. 16-21.
13. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Глухова Л.Ю., Миронов М.Б., Бобылова М.Ю., Основные принципы лечения эпилепсии. Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов, *Русский журнал детской неврологии*, т.4, стр.30-39. Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Glukhova L.Yu., Mironov M.B., Bobylova M.Yu., Basic principles of epilepsy treatment. Algorithm for the choice of antiepileptic drugs, *Russian Journal of Child Neurology*, vol. 4, pp. 30-39.
14. Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Прокопенко С.В., Народова В.В., Народов А.А., Дмитренко Д.В., Эпидемиология фармакорезистентной эпилепсии у взрослых, *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (3): 207–216. Narodova EA, Schneider NA, Prokopenko SV, Narodova VV, Narodov AA, Dmitrenko DV, Epidemiology of drug-resistant epilepsy in adults, *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (3): 207-216.

Алынды 31.03.2021

Получена 31.03.2021

Received 31.03.2021

Жарыялоого кабыл алынды

Принята в печать

Accepted