

И.М. Демьянова<sup>1</sup>, Т.Е. Таранушенко<sup>2</sup>, Т.В. Кустова<sup>2</sup>, Д.А. Вшивков<sup>2</sup>

## СТРУКТУРА НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИИ И АНАЛИЗ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ЭПИЛЕПСИИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

<sup>1</sup>КГБУЗ Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, РФ



В настоящее время эпилепсия – одна из актуальных проблем педиатрической неврологии. Высокая распространенность эпилепсии в детской популяции, значительные когнитивные, психологические и социальные последствия болезни, а также особенности эпилептической терапии с длительным применением противоэпилептического препарата определяют актуальность проблемы и необходимость дальнейших исследований. Цель исследования: анализ терапии эпилепсии у детей и подростков в Красноярском крае. Материалы и методы исследования: в исследование включены 1032 пациента в возрасте от 0 до 17 лет, страдающие эпилепсией. Исследование осуществляли на основе материалов регионального регистра больных эпилепсией, а также методом выкопировки данных амбулаторных карт (форма 112-у). Результаты: в структуре эпилептических синдромов преобладают симптоматические фокальные и криптогенные фокальные эпилепсии. Более половины больных (53%) находятся на монотерапии антиэпилептическим препаратом. Значительная доля детей (59%) принимает вальпроевую кислоту. Оригинальные препараты получают 88% пациентов. При переводе пациентов с оригинального на генерический препарат в 22% случаев отмечалось ухудшение течения эпилепсии в виде учащения приступов, срыва ремиссии и ухудшений на электроэнцефалограмме. Побочные эффекты антиэпилептической терапии зарегистрированы у 8% пациентов. Установлено, что при использовании оригинальных препаратов нежелательные реакции отмечались у 7% пациентов, а при терапии генерическими препаратами – у 10%. Наиболее частыми негативными эффектами лечения были аллергические реакции (20%), изменения в анализе крови (13%), сонливость (13%), аггравация приступов (11%), дисфункции желудочно-кишечного тракта (11%), увеличение массы тела (8%). Реже отмечались снижение массы тела, выпадение волос и головокружение (по 3%). Зафиксированы единичные случаи тремора и шаткости. Значительную долю по частоте встречаемости (13%) заняли другие побочные эффекты, которые носили субъективный характер (снижение памяти, внимания, поведенческие нарушения). Положительная динамика на фоне лечения (клиническая, клинико-электроэнцефалографическая ремиссия, межприступный период) зарегистрирована у  $\frac{2}{3}$  пациентов. Фармакорезистентные формы отмечены у 18% больных. Среди причин истинной фармакорезистентности эпилепсии зафиксированы ДЦП, эпилептогенные аномалии развития головного мозга, эпилептические энцефалопатии, последствия нейроинфекции и др. (туберозный склероз, опухоли головного мозга, шунтзависимые гидроцефалии, синдром Ретта, аутизм, посттравматическая эпилепсия, митохондриальные болезни, глутаровая аминокислотурия, врожденная микроцефалия). Заключение: выполненное исследование позволило на основании данных регионального регистра проанализировать терапию эпилепсии у детей и подростков в Красноярском крае, оценить эффективность проводимого лечения, оптимизировать персонализированный подход и планирование адресного обеспечения антиэпилептическими препаратами пациентов, страдающих данным заболеванием.

**Ключевые слова:** эпилепсия, дети, регистр, лечение, побочные эффекты.

**Цит.:** И.М. Демьянова, Т.Е. Таранушенко, Т.В. Кустова, Д.А. Вшивков. Структура нозологических форм эпилепсии и анализ антиэпилептической терапии у детей и подростков, по данным регистра эпилепсии Красноярского края. Педиатрия. 2019; 98 (6): 228–235.

### Контактная информация:

Демьянова Ирина Михайловна – к.м.н., невролог Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства  
Адрес: Россия, 660074, Красноярский край, г. Красноярск, ул. акад. Киренского, 2 «А»  
Тел.: (391) 243-78-81, E-mail: demyanova-ira@mail.ru  
Статья поступила 23.05.18, принята к печати 20.11.19.

### Contact Information:

Demyanova Irina Mikhailovna – candidate of med. sci., neurologist of the Krasnoyarsk Regional Clinical Center of Maternal and Child Health  
Address: Russia, 660074, Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk, akad. Kirenskogo str., 2A  
Tel.: (391) 243-78-81, E-mail: demyanova-ira@mail.ru  
Received on May 23, 2018, submitted for publication on Nov. 20, 2019

## THE STRUCTURE OF EPILEPSY NOSOLOGICAL FORMS AND ANALYSIS OF ANTIEPILEPTIC THERAPY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS, ACCORDING TO THE REGISTER OF EPILEPSY OF THE KRASNOYARSK TERRITORY

<sup>1</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Center of Maternal and Child Health, <sup>2</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Currently, epilepsy is one of the urgent problems of pediatric neurology. The high prevalence of epilepsy in the pediatric population, the significant cognitive, psychological and social consequences of the disease, as well as peculiarities of epileptic therapy with prolonged use of antiepileptic drug, determine the urgency of the problem and the need for further research. Objective of the research: to analyze treatment of epilepsy in children and adolescents in the Krasnoyarsk Territory. Materials and methods: the study included 1032 patients aged 0 to 17 years with epilepsy. The study was performed on the basis of materials from the regional registry of patients with epilepsy, and by copying outpatient data (form 112). Results: symptomatic focal and cryptogenic focal epilepsies prevail in the structure of epileptic syndromes. More than half of patients (53%) are on monotherapy with an antiepileptic drug. A significant proportion of children (59%) take valproic acid. Original drugs are received by 88% of patients. After transition of patients from original to generic drug in 22% of cases, there was a deterioration in epilepsy course in the form of seizures increase, a breakdown in remission and worsening in the electroencephalogram. 8% of patients had side effects of antiepileptic therapy. It was found that when using original drugs, undesirable reactions were observed in 7% of patients, and during therapy with generic drugs – in 10%. The most common adverse effects of treatment were allergic reactions (20%), changes in blood analysis (13%), drowsiness (13%), aggravation of seizures (11%), gastrointestinal dysfunction (11%), weight gain (8%). Less common were a decrease in body weight, hair loss, and dizziness (3% each). Isolated cases of tremor and shakiness were recorded. A significant proportion on occurrence frequency (13%) was taken by other subjective side effects (memory and attention decrease, behavioral disorders). Positive dynamics during treatment (clinical, electroencephalographic remission, interictal period) was registered in  $\frac{2}{3}$  of patients. Pharmacoresistant forms were noted in 18% of patients. Among the reasons for the true pharmacoresistance of epilepsy are cerebral palsy, epileptogenic abnormalities in brain development, epileptic encephalopathies, effects of neuroinfection, etc. (tuberous sclerosis, brain tumors, shunt-dependent hydrocephalus, Rett syndrome, autism, post-traumatic epilepsy, mitochondrial diseases, glutaric aminoaciduria, congenital microcephaly). Conclusion: the study, based on the data from the regional registry, allowed to analyze treatment of epilepsy in children and adolescents in the Krasnoyarsk Territory, evaluate the treatment efficacy, optimize the personalized approach and plan targeted delivery of antiepileptic drugs to patients suffering from this disease.

**Keywords:** *epilepsy, children, register, treatment, side effects.*

**Quote:** *I.M. Demyanova, T.E. Taranushenko, D.A. Vshivkov, T.V. Kustova. The structure of epilepsy nosological forms and analysis of antiepileptic therapy in children and adolescents, according to the register of epilepsy of the Krasnoyarsk Territory. *Pediatrics*. 2019; 98 (6): 228–235.*

В настоящее время эпилепсия – одна из актуальных проблем педиатрической неврологии. Частота заболевания среди детского населения составляет 0,5–0,75%. Дебют эпилепсии приходится преимущественно на детский возраст (около 75% всех случаев) [1]. При эпилепсии страдает и физическое и психическое здоровье человека. Это связано с риском физического повреждения во время приступа, последствием приступов, социальной изоляцией по причине негативного отношения окружающих к людям, страдающим эпилепсией [1]. Заболевание снижает уровень социальной адаптации, ограничивая трудоустройство, получение образования, отрицательно влияет на межличностные отношения, а также может увеличивать риск смерти. Эпилепсия оказывает значительное влияние не только на пациентов, но также и на их семьи [1].

Актуальность проблемы и необходимость дальнейших исследований определяются высокой распространенностью эпилепсии в детской популяции, значительными когнитивными, психологическими и социальными последствиями болезни, а также особенностями терапии эпилепсии с необходимостью длительного многолетнего приема антиэпилептического препарата (АЭП), зависимостью течения и прогноза заболевания от лечения [2].

Оценка эффективности и безопасности лечения, стандартизация и анализ медицинской помощи могут быть получены на основании регистров пациентов. Регистры рассматриваются в качестве инструмента для решения вопросов по рациональному планированию бюджета и совершенствованию льготного лекарственного обеспечения пациентов с дорогостоящими и

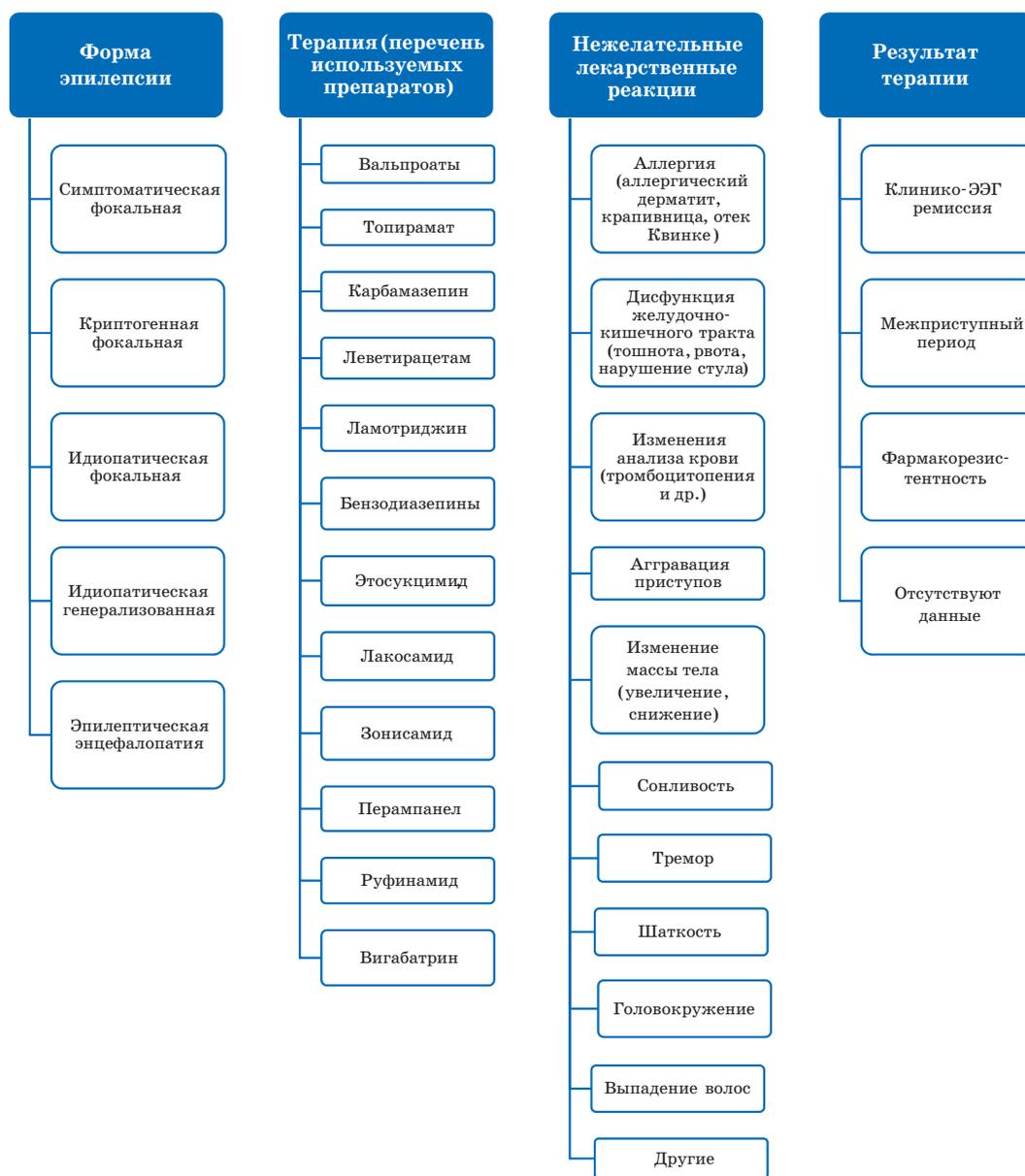


Рис. 1. Данные регистра, использованные в настоящем исследовании (за 2000–2016 гг.) (включая данные из формы 112-у).

редкими заболеваниями [3]. В настоящее время практика ведения регистров пациентов важна и обусловлена необходимостью в информации о клиническом течении различных заболеваний, оценке безопасности применяемых медицинских технологий и повышении эффективности лечения в условиях реальной клинической практики [3]. Регистры позволяют специалистам обсуждать с организаторами здравоохранения на региональном уровне эффективность и затраты при применении тех или иных медицинских технологий [3].

Целью настоящего исследования является анализ терапии эпилепсии у детей и подростков в Красноярском крае, по данным регионального регистра, с оценкой эффективности проводимого лечения для повышения качества оказания помощи, оптимизации медико-социальной поддержки детям с эпилепсией, а также создания адресного обеспечения АЭП пациентов, страдающих данным заболеванием.

#### Материалы и методы исследования

**Дизайн исследования.** В Красноярском крае на базе Красноярского краевого клинического центра

охраны материнства и детства ведется регистр динамического наблюдения пациентов, страдающих эпилепсией в детском и подростковом возрасте. Регистр включает данные о пациентах, наблюдающихся в Эпилептологическом центре с 2000 г. (рис. 1).

Решение поставленной цели осуществлялось на основе материалов регистра больных, страдающих эпилепсией, а также методом выкопировки данных амбулаторных карт (форма 112-у) пациентов с эпилепсией от 0 до 17 лет.

**Критерии соответствия.** Критерии включения в настоящее исследование: пациенты в возрасте от 0 до 17 лет, страдающие эпилепсией и включенные в регистр.

Критерии невключения в настоящее исследование: пациенты с однократным эпилептическим приступом, симптоматическими судорогами на фоне острого заболевания, фебрильными приступами, с неэпилептическими пароксизмами, отсутствие данных о пациенте в регистре.

**Условия проведения.** Исследование проведено на базе Краевого детского эпилептологического центра,

Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства.

Законными представителями пациентов и подростками (старше 15 лет) подписывалось «Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство».

**Продолжительность исследования.** Используются данные регистра за 2000–2016 г.

**Описание медицинского вмешательства.** Постановку диагноза проводили по Классификации эпилепсий и эпилептических синдромов ИАЕ 1989 г. (анализированы данные регистра до 2016 г.).

Дети с диагнозом эпилепсия находились на лечении АЭП. Терапию осуществляли согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению эпилепсии у детей» (2015).

**Исходы исследования.** К основным исходам исследования отнесены: клинико-электроэнцефалографическая ремиссия (отсутствие эпилептических приступов и нормальные показатели электроэнцефалографии (ЭЭГ) 1 год и более), клиническая ремиссия (отсутствие эпилептических приступов 1 год и более при сохраняющихся изменениях на ЭЭГ), межприступный период (отсутствие приступов менее 1 года), подбор терапии, фармакорезистентность.

В качестве дополнительных исходов исследования рассмотрены нежелательные лекарственные реакции на проводимую терапию.

**Методы регистрации исходов.** Для регистрации основных и дополнительных исходов исследования применяли клиническую оценку состояния пациента, данные ЭЭГ, по показаниям дополнительные методы исследования (развернутый и биохимический анализы крови, определение концентрации АЭП в плазме, электрокардиография и др.), консультации специалистов.

**Этическая экспертиза.** На проведение исследования получено разрешение Этического комитета ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ (протокол № 18, от 2.10.2014 г.).

**Статистический анализ.** При статистической обработке использованы программы IBMSPSS Statistics 20. На основе полученных результатов проводили расчет средних арифметических величин (M), стандартных ошибок (m). Выявляемость признака представлена в виде % (доли от изучаемой когорты).

## Результаты

**Участники исследования.** В исследование включены 1032 пациента в возрасте от 0 до 17 лет, страдающих эпилепсией (средний возраст  $9,6 \pm 0,15$  лет).

**Основные результаты исследования.** В структуре эпилептических синдромов среди пациентов Красноярского краевого эпилептологического центра выявлено преобладание симптоматических фокальных – 403 пациента (39% всех случаев) и криптогенных фокальных эпилепсий – 280 (27%). 3-е и 4-е место заняли соответственно идиопатические фокальные эпилепсии – 209 пациентов (20%) и идиопатические генерализованные эпилепсии – 99 детей (10%), менее многочисленная группа – эпилептические энцефалопатии – 41 пациент (4%).

При рассмотрении числа АЭП, которые принимает пациент, выявлено, что большинство детей (551 – 53%) находится на монотерапии; 2 препарата принимают 223 пациента (22%); 3 препарата используют 34 больных (3%). Не получают противоэпилептическую терапию 224 человека (22%), среди них дети, у которых лечение было отменено врачом в связи с длительной ремиссией приступов (большинство), а также пациенты, родители которых отказались от начала терапии, либо самовольно отменили проводимое лечение.

Результаты настоящего исследования показали, что более половины пациентов регистра – 672 человека (59%) получают вальпроаты (ВП), 2-е место занимает топирамат (ТПМ) – 187 пациентов (17%), одинаковое количество больных принимает леветирацетам (ЛВТЦ) – 75 пациентов, карбамазепин и окскарбазепин (КБЗ и ОКЗП) – 74 ребенка и ламотриджин (ЛТ) – 76 больных (по 7%), реже назначаются бензодиазепины – 34 пациента (3%), в единичных случаях используются этосукцимид, лакосамид, зонисамид, перампанел, вигабатрин и руфинамид.

При определении доли оригинальных и генерических препаратов в терапии нами выявлено, что большая часть больных принимает оригинальные препараты – 957 пациентов (88%), гораздо реже дети получают генерические препараты – 132 (12%).

Причем оригинальные ВП принимают 622 пациента (95%), генерические – только 34 (5%); оригинальные КБЗ используют 6 пациентов (15%), генерики – 33 (85%); оригинальный ТПМ получают 135 детей (76%), 42 – генерик (24%); оригинальный ЛТ используют 44 пациента (60%), генерический – 29 (40%); оригинальный ЛВТЦ принимает подавляющее большинство пациентов – 75 (99%). Соотношение пациентов, принимающих оригинальный АЭП и генерический препарат, во многом определяется перечнем лекарственных средств, входящих или ранее включенных в список льготного лекарственного обеспечения.

В нашем исследовании при переводе пациентов с оригинального на генерический препарат у 29 человек (22%) отмечалось ухудшение течения эпилепсии в виде учащения приступов, срыва ремиссии и ухудшений на ЭЭГ.

**Нежелательные явления.** Нами рассмотрена переносимость терапии АЭП. У 79 больных (8% пациентов регистра) на фоне лечения зарегистрированы нежелательные лекарственные реакции (НЛР). Установлено, что при использовании оригинальных препаратов побочные эффекты отмечались у 66 (7%) из 957 пациентов. При терапии генерическими препаратами побочные эффекты зарегистрированы у 13 (10%) из 132 человек.

По нашим данным, наиболее часто из побочных эффектов АЭП зарегистрирована аллергия (аллергический дерматит, крапивница, отек Квинке) – у 16 пациентов (20% всех случаев НЛР). На 2-м месте по частоте встречаемости – изменения анализа крови (тромбоцитопения и др.) и сонливость – по 10 пациентов (по 13%). Агравация приступов (учащение и утяжеление приступов, появление новых видов приступов на фоне терапии АЭП) и дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (тошнота, рвота, нарушение стула) – по 9 человек (по 11%). Увеличение массы тела зафик-

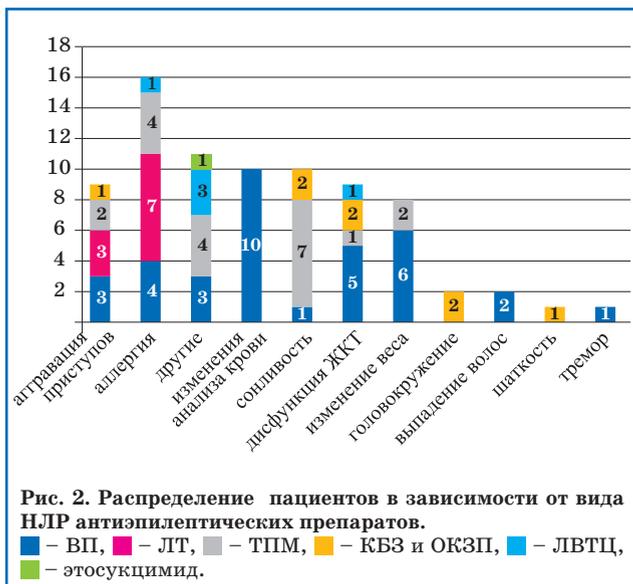


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от вида НЛР антиэпилептических препаратов. ■ – ВП, ■ – ЛТ, ■ – ТПМ, ■ – КБЗ и ОКЗП, ■ – ЛВТЦ, ■ – этосукцимид.

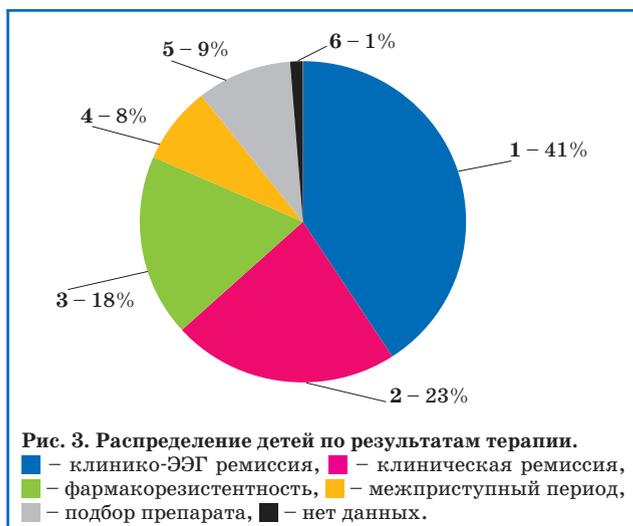


Рис. 3. Распределение детей по результатам терапии. ■ – клинико-ЭЭГ ремиссия, ■ – клиническая ремиссия, ■ – фармакорезистентность, ■ – межприступный период, ■ – подбор препарата, ■ – нет данных.

сировано у 6 детей (8%). Реже отмечалось снижение массы тела, выпадение волос и головокружение – по 2 пациента (по 3%), а также единичные случаи тремора и шаткости – по одному человеку (по 1%). Значительную долю по частоте встречаемости заняли другие побочные эффекты терапии, которые носили субъективный характер (снижение памяти, внимания, поведенческие нарушения) – у 11 пациентов (13%).

Другие медицинские события (болезни, травмы, незапланированные оперативные вмешательства и др.) зарегистрированы не были.

Агравация приступов возникала при применении ВП, ЛТ, ТПМ, КБЗ и ОКЗП. Аллергические реакции зарегистрированы при использовании ВП, ЛТ, ТПМ, ЛВТЦ. Другие побочные эффекты зафиксированы при использовании ВП, ТПМ, ЛВТЦ и этосукцимида. Изменения анализа крови (тромбоцитопения), тремор и выпадение волос выявлялись при лечении ВП. Сонливость сопутствовала назначению ВП, КБЗ и ОКЗП, ТПМ. Дисфункция ЖКТ отмечалась при терапии ВП, ТПМ, КБЗ и ОКЗП, ЛВТЦ. Изменение веса установлено при применении ВП и ТПМ, шаткость и головокружение – при приеме КБЗ и ОКЗП (рис. 2).

Нами рассмотрены результаты терапии эпилепсии в изучаемой когорте и выявлено, что полной кли-

нико-ЭЭГ ремиссии (отсутствие приступов в течение 1 года и более и нормальные показатели ЭЭГ) достигли 421 пациент (41%), а клиническая ремиссия (отсутствие приступов в течение 1 года и более при сохранении изменений на ЭЭГ) зарегистрирована у 232 детей (23%), фармакорезистентные формы отмечены у 189 пациентов (18%), межприступный период (отсутствие приступов менее 1 года) наступил у 80 человек (8%), на стадии подбора терапии находятся 97 человек (9% пациентов), о 13 пациентах (1%) данные отсутствуют (рис. 3).

Согласно проведенному анализу, среди причин устойчивости эпилепсии к лечению объективные факторы (тяжесть самого заболевания) заняли значительную долю – 172 человека (91%). Субъективные причины фармакорезистентности (зависящие от человеческого фактора – псевдорезистентность) отмечены у 17 пациентов (9%). Среди объективных причин фармакорезистентности зарегистрированы: ДЦП у 44 (26%), эпилептогенные аномалии развития головного мозга, в т.ч. фокальные корковые дисплазии и патология гиппокампа – у 40 (23%), эпилептические энцефалопатии – у 14 (8%), последствия нейроинфекции (чаще герпетической этиологии) – у 10 (6%), другие причины (туберозный склероз, опухоли головного мозга, шунтзависимые гидроцефалии, синдром Ретта, аутизм, посттравматическая эпилепсия, митохондриальные болезни, глутаровая аминокислотурия, врожденная микроцефалия) – у 19 (11%). Криптогенные формы диагностированы у 45 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (26%).

Среди причин псевдорезистентности отмечались нарушение комплаенса, несвоевременное снижение дозировок или отмена лекарства, неверно установленный диагноз эпилепсии, неправильное назначение АЭП.

### Обсуждение

**Резюме основного результата исследования.** На основе регионального регистра выполнен анализ терапии эпилепсии у детей и подростков в Красноярском крае. В структуре эпилептических синдромов отмечено преобладание симптоматических фокальных и криптогенных фокальных эпилепсий.

Большая часть пациентов находится на монотерапии одним АЭП. Более половины детей принимают вальпроевую кислоту. Значительная доля пациентов использует оригинальные АЭП.

При переводе пациентов с оригинального на генерический препарат практически у 1/4 больных отмечались учащение приступов, срыв ремиссии и ухудшения на ЭЭГ. Побочные эффекты антиэпилептической терапии несколько чаще зарегистрированы при терапии генерическими препаратами, чем оригинальными. Наиболее часто из побочных эффектов отмечались аллергические реакции.

Положительная динамика на фоне лечения (клиническая, клинико-ЭЭГ ремиссия, межприступный период) зарегистрирована практически у 2/3 пациентов. Среди причин истинной фармакорезистентности эпилепсии отмечены ДЦП, эпилептогенные аномалии развития головного мозга, эпилептические энцефалопатии, последствия нейроинфекции и другие

причины (туберозный склероз, опухоли головного мозга, шунтзависимые гидроцефалии, синдром Ретта, аутизм, посттравматическая эпилепсия, митохондриальные болезни, глутаровая аминокацидурия, врожденная микроцефалия).

**Обсуждение основного результата исследования.** Выполненное исследование позволило проанализировать терапию эпилепсии у детей и подростков в Красноярском крае, по данным регионального регистра, оценить эффективность проводимого лечения, оптимизировать персонализированный подход и планирование адресного обеспечения АЭП пациентов, страдающих данным заболеванием.

В структуре эпилептических синдромов у детей выявлено превалирование симптоматических фокальных и криптогенных фокальных эпилепсий, 3-е и 4-е место заняли соответственно идиопатические фокальные эпилепсии и идиопатические генерализованные эпилепсии. Самая немногочисленная группа – эпилептические энцефалопатии. Подобные результаты получены в исследовании Л.С. Краевой (2010), где показано значительное превалирование симптоматических фокальных эпилепсий (46% среди всех эпилепсий) и криптогенных форм (17%), несколько меньше частота встречаемости идиопатических фокальных (15%) и идиопатических генерализованных эпилепсий (13%), эпилептические энцефалопатии диагностированы в 5% случаев [4].

В настоящее время значимыми для практической эпилептологии являются международные протоколы по лечению рассматриваемой патологии, которые рекомендуются для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни пациентов [5–7]. В 2014 г. ведущими отечественными специалистами эпилептологии (Гузев В.И., Белоусова Е.Д., Карлов В.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Гузева О.В., Гузева В.В., Егизарова И.И., Волков И.В.) на основании современных представлений и достижений разработаны и изданы «Клинические рекомендации по диагностике и лечению эпилепсии у детей» [8]. Данные рекомендации предназначены для использования в ежедневной клинической практике [8].

Известно, что основа лечения эпилепсии – длительный регулярный прием АЭП для профилактики возникновения эпилептических приступов [5]. Согласно клиническим рекомендациям отечественных и зарубежных авторов, в терапии эпилепсии используется принцип монотерапии: стартовое лечение осуществляется одним препаратом [8–11]. Многие препараты имеют взаимный антагонизм, и одновременное их применение может ослабить противосудорожный эффект каждого; монотерапия позволяет избежать возникновения тяжелых побочных эффектов и тератогенного воздействия, частота которых значительно возрастает при назначении нескольких АЭП одновременно. Однако при некоторых формах эпилепсии в педиатрии (например, синдром Леннокса–Гасто, симптоматические фокальные эпилепсии) практически невозможно добиться эффекта без применения комбинированной терапии [11].

В результате настоящего исследования установлено, что половина пациентов регистра находится

на монотерапии,  $\frac{1}{4}$  больных – на политерапии. Не используют АЭП  $\frac{1}{4}$  пациентов. Полученные данные соответствуют российским исследованиям, согласно которым 51,6% пациентов принимают один АЭП, 34,3% – используют 2 и более препарата, 14,17% больных не принимают лечения [12].

По существующим рекомендациям АЭП назначаются строго в соответствии с формой эпилепсии и характером приступов [8, 9, 11]. Производные вальпроевой кислоты, обладая широким спектром терапевтического действия, являются препаратами первой линии выбора в лечении различных эпилептических синдромов [8, 10, 11]. По нашим данным, более половины пациентов регистра получают ВП, второе место занимает ТПМ, третье место разделили ЛВТЦ и КБЗ, ОКЗП, реже назначаются бензодиазепины. В единичных случаях используются этосукцимид, лакосамид, зонисамид, перампанел, вигабатрин и руфинамид. Полученные данные соответствуют «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению эпилепсии у детей» [8]. В исследовании Н.Г. Люкшиной также показано преобладание пациентов, принимающих ВП [13].

В настоящее время распространена тенденция к замене оригинальных АЭП на генерические аналоги. Генерики имеют менее высокую стоимость, однако менее предсказуемую эффективность и переносимость [14]. Оригинальный препарат регистрируют с предоставлением сведений по клинической эффективности и безопасности, полученных на всех стадиях исследования молекулы [14]. Генерический препарат регистрируют по результатам исследования биоэквивалентности оригинальному или другому генерическому препарату [14]. Генерик может отличаться способом производства, входящими в состав вспомогательными веществами и внешним видом. Это может приводить к изменению уровня абсорбции лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте и влиять на фармакокинетику препарата [14]. При переходе на генерики может отмечаться ухудшение течения эпилепсии в виде учащения или утяжеления приступов, снижения переносимости терапии, психоэмоциональных расстройств и социальной дезадаптации [15]. Значимое последствие замены – это необходимость возврата к терапии оригинальным препаратом, но в уже более высоких дозах, увеличение количества принимаемых АЭП и сопутствующих лекарственных средств, увеличение частоты обращаемости к врачу и продолжительности госпитализаций, снижение социального статуса, качества жизни больных и членов их семей [16].

При определении доли оригинальных и генерических препаратов в терапии нами выявлено, что большая часть больных принимает оригинальные препараты, гораздо реже дети получают генерические препараты. Соотношение пациентов, принимающих оригинальный АЭП и генерический препарат, во многом определяется перечнем лекарственных средств, входящих или ранее включенных в список льготного лекарственного обеспечения.

В нашем исследовании при переводе пациентов с оригинального на генерический препарат практически в  $\frac{1}{4}$  случаев отмечались учащение приступов, срывы ремиссии и ухудшения на ЭЭГ.

Указанная проблема неоднократно изучалась отечественными и зарубежными специалистами. Haskins и соавт. отмечали, что при замене оригинального АЭП на генерик чувство дискомфорта возникло у 58% пациентов, учащение приступов – у 52%. Ухудшение течения эпилепсии 23% пациентов и 27% врачей связывали с заменой АЭП [17]. И.Г. Рудакова и соавт. (2011) на примере топирамата установили, что в результате замены оригинального препарата срыв ремиссии наступил у 75,6% пациентов, эпилептический статус – у 3,8%, неотложная помощь или госпитализация потребовалась 51,9% больных [18].

Основной метод лечения эпилепсии – это длительный прием АЭП, которые могут вызвать неблагоприятные побочные реакции. Установленные нами показатели по переносимости терапии АЭП (8% пациентов регистра имели побочные эффекты терапии) соответствуют литературным данным, согласно которым частота побочных эффектов и осложнений при антиэпилептической терапии составляет 7–25% [11, 19]. Также нами отмечено, что при использовании оригинальных препаратов побочные эффекты отмечались несколько реже, чем при терапии генерическими аналогами.

По нашим данным, наиболее часто из побочных эффектов АЭП зарегистрированы аллергия (при терапии ВП, ЛТ, ТПМ, ЛВТЦ), изменения анализа крови (при использовании ВП), сонливость (сопутствовала назначению ВП, КБЗ и ОКЗП, ТПМ), аггравация приступов (возникла при назначении ВП, ЛТ, ТПМ, КБЗ и ОКЗП), дисфункция ЖКТ (при терапии ВП, ТПМ, КБЗ и ОКЗП, ЛВТЦ), увеличение массы тела (при использовании ВП). Реже отмечалось снижение массы тела (при применении ТПМ), выпадение волос (терапия ВП) и головокружение (при лечении КБЗ и ОКЗП). Зафиксированы единичные случаи тремора (при назначении ВП) и шаткости (побочный эффект КБЗ и ОКЗП). Значительную долю по частоте встречаемости заняли другие НЛР, которые носили субъективный характер – снижение памяти, внимания, поведенческие нарушения (зафиксированы при использовании ВП, ТПМ, ЛВТЦ и этосукцимида). Выявленные побочные эффекты при терапии АЭП соответствуют литературным данным [19].

В настоящем исследовании проанализирована эффективность лечения антиконвульсантами с учетом длительности ремиссии. С точки зрения К.Ю. Мухина и соавт., ремиссия – это стойкое отсутствие приступов, а также ЭЭГ-паттернов, независимо от результатов интериктальной ЭЭГ в течение 1 года. Предлагается говорить о ремиссии приступов, а не о ремиссии эпилепсии. При эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом медленного сна приступы могут длительно отсутствовать, но при этом за счет персистенции эпилептиформной активности когнитивные и поведенческие нарушения у пациентов прогрессируют, т.е. эпилептическая болезнь продолжается [10, 11].

Наше исследование показало, что положительная динамика на фоне лечения (клиническая, клинико-ЭЭГ ремиссия, межприступный период) зарегистрирована практически у  $2/3$  пациентов регистра. Согласно работе Е.Л. Усачевой, у 72% детей с эпилепсией возможно достижение полного прекращения приступов [20].

Проблема фармакорезистентности, несмотря на современные достижения в лечении эпилепсии, остается актуальной до настоящего времени [10, 21]. Международная противоэпилептическая лига (ИЛАЕ, 2010) определяет фармакорезистентность как невозможность достижения устойчивой ремиссии приступов при применении 2 одобренных базовых АЭП для данной формы эпилепсии в монотерапии или в комбинации [22]. При эпилептических энцефалопатиях детского возраста установление фармакорезистентности должно быть немедленным, так как ожидание приведет к возникновению необратимого стойкого когнитивного дефицита [21]. Доля пациентов, резистентных к лечению, среди больных эпилепсией, достаточно велика и составляет около 30%, как и 20 лет назад [21]. В исследовании Е.Л. Усачевой, фармакорезистентное течение заболевания зарегистрировано у 28% детей с эпилепсией [20]. По нашим данным, доля фармакорезистентных форм эпилепсии среди пациентов Краевого эпилептологического центра составила 18%.

Причины рефрактерности эпилепсии к лечению АЭП могут быть объективными (тяжесть самого заболевания) и субъективными (зависящие от человеческого фактора – псевдорезистентность). К объективным причинам относятся: структурные изменения в мозге (тяжелый порок развития головного мозга, фокальная кортикальная дисплазия и др.), прогрессирующие заболевания ЦНС, эпилептические энцефалопатии [11]. Субъективные причины (псевдорезистентность) – это неправильно установленный диагноз эпилепсии, неправильное назначение препарата, неадекватная дозировка АЭП, невыполнение пациентом или семьей рекомендаций врача [11].

Согласно проведенному нами анализу, среди причин устойчивости эпилепсии к лечению объективные факторы заняли значительную долю – 91%, среди которых на первый план выступают тяжелые органические дефекты головного мозга (ДЦП и аномалии развития головного мозга – половина случаев истинной резистентности). Аналогичные результаты показаны в работе Е.Л. Усачевой [20].

Среди причин псевдорезистентности нами отмечено: нарушение комплаенса, несвоевременное снижение дозировок или отмена лекарства, неверно установленный диагноз эпилепсии, неправильное назначение АЭП.

**Ограничение исследования.** Факторы, способные существенным образом повлиять на выводы исследования, отсутствуют.

### Заключение

Согласно проведенному исследованию, в структуре эпилептических синдромов преобладают симптоматические фокальные и криптогенные фокальные эпилепсии.

Более половины больных (53%) находятся на монотерапии АЭП. Значительная доля детей (59%) принимает вальпроевую кислоту. Оригинальные препараты получают 88% пациентов. При переводе пациентов с оригинального на генерический препарат в 22% случаев отмечалось ухудшение течения эпилепсии в виде учащения приступов, срыва ремиссии и ухудшений на ЭЭГ.

Побочные эффекты антиэпилептической терапии зарегистрированы у 8% пациентов. Установлено, что при использовании оригинальных препаратов нежелательные реакции отмечались у 7% пациентов, а при терапии генерическими препаратами – в 10% случаев. Наиболее частыми негативными эффектами лечения были аллергические реакции (20% от всех случаев) – зарегистрированы при терапии ВП, ЛТ, ТПМ, ЛВТЦ, изменения в анализе крови (в 13% наблюдений) – при использовании ВП, сонливость (у 13% детей) – на фоне приема ВП, КБЗ и ОКЗП, ТПМ, аггравация приступов (11% пациентов) – возникла при назначении ВП, ЛТ, ТПМ, КБЗ и ОКЗП, дисфункции ЖКТ (11%) – при терапии ВП, ТПМ, КБЗ и ОКЗП, ЛВТЦ, увеличение массы тела (в 8% случаев) установлено при использовании ВП. Реже отмечались снижение массы тела (при применении ТПМ), выпадение волос (терапия ВП) и головокружение (при лечении КБЗ и ОКЗП) (по 3%). Зафиксированы единичные случаи тремора – при назначении ВП и шаткости – побочный эффект КБЗ и ОКЗП (по 1%). Значительную долю по частоте встречаемости (13%) заняли другие побочные эффекты, которые носили субъективный характер (снижение памяти, внимания, поведенческие нарушения) – зафиксированы при использовании ВП, ТПМ, ЛВТЦ и этосукцимида.

Положительная динамика на фоне лечения (клиническая, клинико-ЭЭГ ремиссия, межприступный период) зарегистрирована у 2/3 пациентов. Полная клинико-ЭЭГ ремиссия достигнута у 41% пациентов, клиническая ремиссия – у 23% детей, межприступный период наступил – у 8%, фармакорезистентные формы отмечены у 18% больных.

Среди причин истиной фармакорезистентности эпилепсии отмечены ДЦП, эпилептогенные аномалии развития головного мозга, эпилептические энцефалопатии, последствия нейроинфекции и другие причины (туберозный склероз, опухоли головного мозга, шунтзависимые гидроцефалии, синдром Ретта, аутизм, посттравматическая эпилепсия, митохондриальные болезни, глутаровая аминокислотурия, врожденная микроцефалия).

**Источник финансирования:** авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

**Конфликт интересов:** авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Demyanova I.M.  0000-0002-6283-0099

Taranushenko T.E.  0000-0003-2500-8001

Kustova T.E.  0000-0002-7284-6924

Vshivkov D.A.  0000-0001-9267-8844

## Литература

1. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Павлов Н.А., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю., Мизинова М.А., Юсупова Д.А. Эпидемиология и бремя эпилепсии в Центральной и Восточной Европе. В кн.: Эпилепсия: фундаментальные, клинические и социальные аспекты. Гусева Е.И., Гехт А.Б., ред. М.: АПКИППРО, 2013: 53–68.
2. Демьянова И.М., Таранушенко Т.Е., Вшивков Д.А., Денисова Ю.Е., Коньков Н.А. Клинико-эпидемиологические аспекты эпилепсии у детей и подростков, проживающих в Красноярском крае. Педиатрия. 2017; 96 (1): 180–185.
3. Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сорокочиков И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. Фармакоэкономика. 2011; 4 (4): 3–7.
4. Краева Л.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии и эпилептических синдромов у детей и подростков Томской области: Автореф. дисс... канд. мед. наук. Иркутск, 2010.
5. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2<sup>nd</sup> ed. London: Springer, 2010.
6. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Snaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013; 54 (3): 551–563.
7. Shorvon S, Perucca E, Engel J. The Treatment of Epilepsy. 4<sup>th</sup> Ed. New York: Wiley-Blackwell, 2015.
8. Гузева В.И., Белоусова Е.Д., Карлов В.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Гузева О.В., Гузева В.В., Егизарова И.И., Волков И.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эпилепсии у детей. В кн.: Детская неврология: клинические рекомендации. Вып. 1. Гузева В.И., ред. М.: МК, 2014: 265–327.
9. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия: Клиническое руководство. М.: Бином, 2014.
10. 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. 2014; 9 (4): 30–39.
11. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 3-е изд. М.: Системные решения, 2014.
12. Авакян Г.Н. Эпилептология сегодня: её перспективы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 5 (4): 13–15.
13. Люкшина Н.Г. Клинико-эпидемиологический анализ эпилепсии среди детского населения крупного промышленного города: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Саратов, 2009.
14. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю. Проблемы, связанные с заменой оригинальных антиэпилептических препаратов на генерические аналоги: фокус на Топамакс. Русский журнал детской неврологии. 2016; 9 (2): 42–51.
15. Wilner AND. Therapeutic equivalence of generic antiepileptic drugs: results of a survey. Epilepsy Behavior. 2004; 5 (6): 995–998.
16. Duh MS, Paradis PE, Latremouille-Viau D, Greenberg PE, Lee SP, Durkin MB, Wan GJ, Rupnow MF, LeLorier J. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. Neurology. 2009; 72 (24): 2122–2129.
17. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. Epilepsy Behav. 2005; 7 (1): 98–105.
18. Рудакова И.Г., Котов А.С., Белова Ю.А. Применение дженериковых препаратов в лечении эпилепсии на примере топирамата. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 3: 38–43.
19. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии: Диагностика, профилактика и терапевтическая коррекция. М.: Гранат, 2016.
20. Усачева Е.Л. Фармакорезистентные эпилепсии у детей. Клинико-нейрофизиологическое исследование: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2009.
21. Айвазян С.О., Лукьянова Е.Г., Ширяев Ю.С. Современные возможности лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (1): 34–43.
22. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010; 51 (6): 1069–1077.