



DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.312-320

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Можно ли предсказать эффективность лечения фокальных эпилепсий у взрослых?

Фирсов К.В., Амирханян М.Г., Котов А.С.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
(ул. Щепкина, д. 61/2, Москва 129110, Россия)

Для контактов: Фирсов Константин Владимирович, e-mail: firsovkonst@yandex.ru

Резюме

Цель – определение факторов, влияющих на эффективность лечения больных с фокальными эпилепсиями.

Материалы и методы. Дизайн исследования: проспективное, сравнительное, наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики. Критерии включения: возраст старше 18 лет; наличие двух и более эпилептических приступов с фокальным началом в анамнезе; наличие эпилептических приступов на момент первичного осмотра. Критерии исключения: наличие в анамнезе неэпилептических приступов любой этиологии; невозможность выполнить МРТ и/или ЭЭГ. Осуществлялся «первичный» осмотр и через 3-12 месяцев – «повторный» осмотр. Было обследовано 83 пациента с фокальной эпилепсией, имеющих приступы на момент первичного осмотра, 37 мужчин и 46 женщин в возрасте от 19 до 70 лет. Обследование включало сбор анамнеза, анализ дневника приступов, клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Проводилась терапия антиэпилептическими препаратами. У всех больных был отслежен катамнез длительностью не менее 1 года.

Результаты. Прекращение приступов было у 36,2% пациентов, уменьшение частоты приступов более чем на 50% – у 32,5. Частота побочных эффектов АЭП снизилась с 56,6% до 26,5%.

Заключение. Введение в клиническую практику методик оценки факторов, влияющих на эффективность лечения больных с фокальными эпилепсиями, позволит осуществлять мониторинг лечебно-реабилитационных мероприятий и значительно улучшить качество жизни данных пациентов.

Ключевые слова

Фокальная, эпилепсия, эффективность, лечение.

Статья поступила: 21.05.2019 г.; в доработанном виде: 20.08.2019 г.; принята к печати: 01.10.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Фирсов К.В., Амирханян М.Г., Котов А.С. Можно ли предсказать эффективность лечения фокальных эпилепсий у взрослых? Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (4): 312-320. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.312-320.

Is it possible to predict the treatment efficacy in adult patients with focal epilepsy?

Firsov K.V., Amirhanyan M.G., Kotov A.S.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) (61/2 Shchepkina Str., Moscow 129110, Russia)

Corresponding author: Konstantin V. Firsov, e-mail: firsovkonst@yandex.ru

Summary

The aim was to determine the factors impacting the treatment efficacy in patients with focal epilepsy.

Materials and methods. This was a prospective, comparative, observational study conducted in real clinical practice. We adhered to the following inclusion criteria: age over 18 years; history of two or more epileptic seizures with the focal onset; the presence of epileptic seizures at the time of the initial examination. The exclusion criteria were the history of nonepileptic seizures of any etiology and the inability to perform MRI and/or EEG. The primary and the follow-up examinations were separated by 3-12 months. Eighty three patients with focal epilepsy who met the inclusion criteria (37 men and 46 women aged 19 to 70 years) were examined. The examination included history taking, analysis of the seizure diary, clinical and neurological examination, routine EEG and/or EEG-video monitoring, brain MRI, laboratory tests. Therapy with antiepileptic drugs was maintained throughout the study period. All patients were followed-up for at least 1 year.

Results. Cessation of seizures was observed in 36.2% of patients and a >50% reduction in seizure frequency – in 32.5% of patients. The occurrence of side effects of antiepileptic drugs decreased from 56.6% to 26.5%.

Conclusion. The introduction into clinical practice of methods for assessing the factors impacting the treatment outcome in patients with focal epilepsy will allow for monitoring of the treatment efficacy and improve the patient quality of life.

Key words

Resistant, focal, epilepsy, efficacy, treatment.

Received: 21.05.2019; in the revised form: 20.08.2019; accepted: 01.10.2019.

Conflict of interests

The authors declare the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Firsov K.V., Amirhanyan M.G., Kotov A.S. Is it possible to predict the treatment efficacy in adult patients with focal epilepsy? *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (4): 312-320. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.312-320 (in Russ.).

Введение / Introduction

В реальной практике клиницисты тщательно оценивают эффективность лечения эпилепсии с регистрацией изменения частоты, тяжести и осложнений приступов (например, полученных во время приступов травм), а также побочных эффектов препаратов. Однако они не всегда имеют достаточного времени для выявления причинно-следственных связей и определения тех факторов, которые могут негативно или положительно влиять на эффективность лечения больных эпилепсией. Определение их до начала терапии с последующей коррекцией позволяет значительно оптимизировать лечебный процесс, получить приемлемый результат, минимизируя расход ресурсов и избегая возможных рисков.

Недостаточное использование в клинической практике врачами методов оценки факторов, негативно или положительно влияющих на эффективность лечения больных эпилепсией, определило необходимость данного исследования.

Цель – определение факторов, влияющих на эффективность лечения больных с фокальными эпилепсиями.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования

Данная работа представляет собой проспективное, наблюдательное, сравнительное исследование в условиях реальной клинической практики.

Обследовано 170 пациентов, обратившихся за специализированной помощью к эпилептологу, среди них были

отобраны 83 больных с фокальной эпилепсией, имеющих приступы на момент первичного осмотра: 37 мужчин и 46 женщин в возрасте от 19 до 70 лет. Возраст дебюта эпилепсии в исследуемой группе составлял от 2 до 60 лет, длительность течения заболевания – от 3 мес. до 53 лет.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения и исключения

Критериями включения в данное обследование явились следующие:

- возраст старше 18 лет;
- наличие двух и более эпилептических приступов с фокальным началом в анамнезе.

Критериями исключения являлись следующие:

- наличие в анамнезе неэпилептических приступов любой этиологии;
- невозможность выполнить процедуры исследования.

Количество визитов и методы обследования

Экспертом-эпилептологом МОНИКИ осуществлялся первичный осмотр и коррекция лечения, затем, в среднем через 12 мес. – повторный осмотр. Обследование включало сбор анамнеза, клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ, которая проводилась по стандартной методике, включающей пробы с открыванием/закрыванием глаз, ритмическую прерывистую фотостимуляцию с частотой 4 Гц, 6 Гц, 8 Гц, 10 Гц, 12 Гц, 16 Гц и 20 Гц, гипервентиляцию в течение 5 мин. Общая длительность записи

составила не менее 20 мин. Исследование производилось при помощи комплекса для анализа биоэлектрических потенциалов мозга 16-канального «Нейроскоп-416», регистрационное удостоверение № 292/0200/97-17-101, сертификат соответствия Госстандарта России № РОСС RU.ИМ02.В07892 (НПФ «Биола», Россия). У ряда больных был проведен ночной десятичасовой ЭЭГ-видеомониторинг с проведением вышеуказанных функциональных проб и регистрацией ЭЭГ сна и бодрствования синхронно с видеозаписью поведения пациента в режиме реального времени. С этой целью использовался электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26-«Энцефалан-131-03», регистрационное удостоверение № 29/03030698/0442-03 от 20.03.2003, сертификат соответствия Госстандарта России № РОСС RU.ИМ02.В12493 (НПФ «Медиком МТД», Россия). Магнитно-резонансная томография по эпипротоколу проводилась с использованием магнитно-резонансного томографа со сверхпроводящим магнитом «Achieva 3.0 T» с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл и шагом сканирования 3-5 мм, регистрационное удостоверение № 2004/708, сертификат соответствия № РОСС NL CH01. В 84154 (фирма Philips Medical System Nederland B.V., Нидерланды). Лабораторные анализы, включающие стандартный клинический и биохимический анализы крови, проводились в лаборатории МОНИКИ.

После завершения обследования диагноз эпилепсии был подтвержден у всех пациентов в соответствии с подходами, определенными ILAE в 2017 г. [1-3].

В ходе проведения повторного осмотра сравнивались клинические показатели, полученные при первичном и повторном осмотрах.

Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, заполняемых больными или их родственниками.

Оценка эффективности

Динамика частоты приступов, как один из показателей эффективности лечения, шкалировалась следующим образом: прекращение приступов и уменьшение частоты приступов более чем на 50% – эффективное лечение, сохранение прежней частоты приступов – неэффективное лечение.

Оценка безопасности

Оценку безопасности лечения проводили на основании спонтанных сообщений пациентов о возможных нежелательных явлениях и дневниковых записей.

Критерии оценки комплаентности

«Единые пропуски» – пропуск приема назначенных препаратов – 1-5 раз в месяц. «Периодическая некомплаентность» – пропуск приема назначенных препаратов – 5-10 раз в месяц. «Отсутствие комплаентности» – пропуск приема назначенных препаратов – более 10 раз в месяц или отказ от приема.

Методы статистического анализа

Статистическую обработку данных проводили в программе Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

Для статистической оценки полученных в исследовании переменных, измеренных в номинальной дихотомической шкале, использовались следующие критерии.

Критерий ϕ^* – угловое преобразование Фишера (критерий Фишера) для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости исследуемого признака. Оценивалась достоверность различий между процентными долями двух выборок, в которых зарегистрирован исследуемый признак. Критическими значениями были: $\phi_{кр.}(0,05)=1,64$; $\phi_{кр.}(0,01)=2,31$. Данный критерий по сравнению с критерием Хи-квадрат Пирсона обладает более высокой мощностью, особенно при сравнении малых выборок.

Линейный коэффициент корреляции (ассоциации) (ϕ) Пирсона – для определения корреляционной связи между двумя переменными. При интерпретации получаемого значения линейного коэффициента корреляции степень тесноты связи между признаками оценивалась по шкале Чеддока: до $\pm 0,31$ – практически отсутствует; $\pm 0,31$ – $\pm 0,51$ – слабая; $\pm 0,51$ – $\pm 0,71$ – умеренная; $\pm 0,71$ – $\pm 1,01$ – сильная.

Результаты / Results

Эффективность терапии

В результате проведенного лечения на момент повторного осмотра прекращение приступов было констатировано у 30 (36,2%) пациентов; уменьшение частоты приступов более чем на 50% – у 27 (32,5%); в остальных случаях частота приступов осталась прежней (неэффективность терапии).

Побочные эффекты

Динамика побочных эффектов (тошнота, рвота, дискомфорт в желудке, заторможенность, сонливость, апатия, слабость, тремор рук, аллергия, ухудшение памяти, когнитивные нарушения, тревога, страх, головная боль, неустойчивость при ходьбе) и изменения веса пациентов на АЭП (первичный осмотр / повторный осмотр) приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, почти у половины пациентов перед началом нашего лечения имелись побочные эффекты от приема АЭП (тошнота, рвота, дискомфорт в желудке, заторможенность, сонливость, апатия, слабость, тремор рук, аллергия, ухудшение памяти, когнитивные нарушения, тревога, страх, головная боль, неустойчивость при ходьбе). В результате проведенной терапии у половины из них удалось добиться исчезновения побочных эффектов. В основном назначались АЭП «нового поколения», имеющие преимущества в переносимости. Достоверно редуцировано увеличение веса.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности проведенной терапии, что проявилось в прекращении приступов, сокращении частоты приступов, уменьшении тяжести приступов, уменьшении побочных эффектов от приема АЭП. Данные показатели являются объективными, характеризующими клинику и влияющими на качество жизни. Однако следует учитывать не только их объективное количественное изменение, но и субъективное восприятие пациентами результатов лечения.

Комплаентность к лечению

Комплаентность к проводимой терапии при первичном и повторном осмотрах приведены в **таблице 2**.

Нас интересовала динамика прежде всего 100% комплаентности, то есть насколько разъяснительная работа

врача может изменить мировоззрение пациента, повысить его мотивацию к выздоровлению.

При сравнении данных выборок с помощью критерия Фишера полученное $\phi^*_{\text{эмп}} = 3,182 > \phi_{\text{кр.}}(0,01) = 2,31$ находится в зоне значимости. Следовательно, на момент повтор-

Таблица 1. Динамика побочных эффектов и изменения веса пациентов на АЭП (первичный/повторный осмотр).

Table 1. Side effects and changes in patients' weight on AEDs therapy (initial/re-examination).

Показатель	Наличие
<i>Побочные эффекты на АЭП:</i> Первичный осмотр Повторный осмотр Достоверность различий (достоверно)	47 (56,6%) человек 22 (26,5 %) человек $\phi^*_{\text{эмп}} = 4,001 > \phi_{\text{кр.}}(0,01) = 2,31$
<i>Увеличение веса на АЭП:</i> Первичный осмотр Повторный осмотр Достоверность различий (достоверно)	9 (10,8%) человек 3 (3,6%) человек $\phi^*_{\text{эмп}} = 1,855 > \phi_{\text{кр.}}(0,05) = 1,64$
<i>Уменьшение веса на АЭП:</i> Первичный осмотр Повторный осмотр Достоверность различий (не достоверно)	6 (7,2%) человек 4 (4,8%) человек $\phi^*_{\text{эмп}} = 0,651 < \phi_{\text{кр.}}(0,05) = 1,64$

Примечание. АЭП – антиэпилептические препараты.

Таблица 2. COMPLIANCE к лечению при первичных и повторных осмотрах.

Table 2. Compliance with treatment during initial and follow-up examinations.

Осмотр	Отсутствие комплаентности	Периодическая некомплаентность	Единичные пропуски приема АЭП	Комплаентность 100%
Первичный	4 (4,8%) человек	6 (7,2%) человек	12 (14,5%) человек	61 (73,5%) человек
Повторный	4 (4,8%) человек	2 (2,4%) человек	1 (1,2%) человек	76 (91,6%) человек

Примечание. АЭП – антиэпилептические препараты.

Таблица 3. Влияние различных факторов на эффективность лечения (степень корреляционной связи).

Table 3. The impact of various factors on the efficacy of the treatment (correlation coefficient).

Фактор	Коэффициент корреляции (ассоциации) Пирсона	Степень тесноты связи между фактором и эффективностью лечения
Длительность заболевания	0,122634	Практически отсутствует
Отягощенная по эпилепсии наследственность	0,090599	Практически отсутствует
Отягощенный перинатальный анамнез	0,069222	Практически отсутствует
Фебрильные приступы в возрасте до 3 лет	0,047353	Практически отсутствует
Течение эпилепсии без динамики (с момента дебюта по настоящее время)	-0,07458	Практически отсутствует
Серийные приступы в анамнезе (с момента дебюта по настоящее время)	0,008097	Практически отсутствует
Дебют эпилепсии с серийного течения приступов	0,262407	Очень слабая
Склероз гиппокампа	-0,04454	Практически отсутствует
Эпилептиформные изменения на ЭЭГ или ЭЭГ видеомониторинге	0,054656	Практически отсутствует
Эпилептогенные изменения при нейровизуализации	-0,14427	Практически отсутствует
Количество попыток терапии в анамнезе (1 препарат=1 попытка)	0,312495	Слабая
Количество принимаемых АЭП по результатам первичного осмотра	0,363029	Слабая
Депрессивные нарушения на момент первичного осмотра	0,140712	Практически отсутствует
Тревожные нарушения на момент первичного осмотра	0,054503	Практически отсутствует
Когнитивные нарушения на момент первичного осмотра	0,208505	Очень слабая

ного осмотра достоверно повысилась 100% комплаентность.

Как видно из приведенных данных, от больных сложно ожидать полной комплаентности. Это согласуется и с ранее полученными нами данными [4]. Повышения комплаентности можно ожидать только от входящих в группы «Периодическая некомплаентность» и «Единичные пропуски приема АЭП».

Определение факторов, влияющих на эффективность лечения

На повторном осмотре определялось влияние различных факторов на эффективность лечения. Результаты представлены в **таблице 3**.

Обсуждение / Discussion

Согласно полученным данным, с неэффективностью лечения ассоциируются драматическое начало эпилепсии с серийных приступов, высокая длительность заболевания, а также большая частота неэффективных попыток терапии в прошлом (из чего можно сделать простой вывод, что если многочисленные предшествующие попытки терапии были неэффективными, то и нынешняя, скорее всего, будет такой же). Логическим продолжением данного умозаключения может стать следующее: если у пациента первые несколько попыток терапии были неэффективными, то следует не столько стремиться назначить такому пациенту «новый» АЭП с другим механизмом действия (вероятность положительного ответа будет стремиться к нулю, а стоимость такой терапии существенно выше, чем лечение «базовыми» АЭП), сколько рассматривать альтернативные возможности терапии (нейрохирургическое лечение, глубокая стимуляция мозга, имплантация стимулятора блуждающего нерва, кетогенная диета).

Интересно отметить, что когнитивные нарушения оказались несколько более значимым прогностическим фактором, чем тревожные и депрессивные. Можно предположить, что когнитивные нарушения ассоциировались как с органическими изменениями мозга, так и с некомплаентностью (неправильный прием препаратов).

Другим интересным результатом является практически полное отсутствие влияния на исход терапии таких факторов, как «отягощенный перинатальный анамнез», наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ, наличие фебрильных судорог и так далее. Полученные данные можно объяснить трояко: с одной стороны, ограниченным количеством наблюдений пациентов с самыми разнообразными формами эпилепсии (не только пациентов с резистентной медиальной височной эпилепсией с гиппокампальным склерозом), со второй стороны – ограниченностью возможностей инструментального обследования («отсутствие» эпилептогенных изменений на МРТ или эпилептиформной активности на ЭЭГ не является абсолютным фактом, а во многом отражает ограниченные возможности инструментальной методики и/или недостаточно высокую квалификацию врача-интерпретатора), и, наконец, с третьей стороны – сложность патогенеза фокальных эпилепсий, являющихся группой

синдромов с разными закономерностями течения (для одних форм, например, характерны фебрильные приступы и дебют в раннем детском возрасте, для других – нет, также следует учитывать генетические особенности разных форм эпилепсии, которые в настоящее время изучены крайне недостаточно).

Проведенное лечение оказалось эффективным, сократились побочные эффекты, повысилась комплаентность пациентов. Весьма неожиданными оказались корреляционные связи между рассматриваемыми факторами и эффективностью лечения. Полученные данные указывают на отсутствие жесткой детерминированности в прогнозе эффективности лечения фокальных эпилепсий. Если исходить из постулата, что практика – критерий истины, то адекватным является эффективное лечение.

К сожалению, в настоящее время отсутствует аппаратура, которая позволяет досконально проанализировать конкретного пациента и выдать рекомендацию по наиболее эффективному препарату и его дозировке. Врач вынужден принимать решение на основе стандартов, национальных и международных рекомендаций, собственного опыта, а в реальной практике в основном – методом проб и ошибок.

В наших предыдущих работах было показано, что предикторами эффективного лечения симптоматических и парциальных криптогенных эпилепсий были низкая частота приступов; короткая продолжительность заболевания; отсутствие анатомо-электро-клинической корреляции эпилептического очага и эпилептиформной активности при рутинной ЭЭГ; изолированные вторично-генерализованные приступы [5]. Основными предикторами неэффективности медикаментозной терапии являются высокая частота приступов и некомплаентность. В то же время аномальная фоновая активность на ЭЭГ, дебют эпилепсии в раннем возрасте и др. имеют прогностическое значение только при определенных эпилептических синдромах [6].

В данной работе анализируемые факторы не влияли на эффективность лечения.

Рекомендации практикующему специалисту / Recommendations to the practitioner

Алгоритм действий врача и пациента

При подходе, учитывающем соотношение затраченных ресурсов и результат, практикующий врач должен построить алгоритм своих действий и пациента. На Западе это принято документировать (treatment plan), в России данная практика пока отсутствует. Но какие-то элементы данного алгоритма можно отразить в установленной документации. Прежде всего, необходимо определиться с реально достижимыми целями лечения, выполнение или невыполнение которой будет определять эффективность терапии. В идеале они должны быть объективно регистрируемыми и измеряемыми, например количество приступов в месяц. С пациентом необходимо обсудить максимально и минимально достижимые результаты. Обговариваются задачи для врача и для пациента. Оценива-

ется время наступления поставленной цели, частота визитов к врачу. Предупреждают о возможных побочных явлениях. Даются рекомендации по проводимой терапии, повседневной жизнедеятельности. Обсуждается стоимость лечения.

Преимуществом данного подхода к повышению эффективности лечения является следующее.

Имеется конкретная программа лечения для врача и пациента.

Снижается риск мошенничества, расточительства, злоупотреблений и потенциального причинения непреднамеренного вреда пациентам.

Гарантируется, что все вовлеченные стороны имеют четкое представление о достигнутом прогрессе и долгосрочных целях.

Облегчается простой и эффективный биллинг, так как все оказанные медицинские услуги документированы.

Обеспечивается непрерывный уход, который учитывает прошлые проблемы и лечение человека, а также текущие потребности.

Предотвращается дублирование медицинских мероприятий и снижается вероятность того, что человеку будет предложено лечение, которое не работало в прошлом.

Управляемые факторы

Врачу необходимо для себя разграничить улучшение качества жизни пациента и повышение эффективности лечения. К сожалению, объективное значительное урежение, облегчение, желательное для пациента видоизменение приступов; устранение побочных эффектов от приема АЭП не всегда вызывают у больных субъективное ощущение существенного улучшения качества жизни. В пределах своих компетенций врач может повлиять, прежде всего, на клинические аспекты болезни, и лишь опосредованно – на социальные, экономические, демографические и т.д.

В свою очередь, в клинических факторах можно выделить потенциально управляемые и абсолютно неуправляемые. Например, к неуправляемым факторам относятся следующие: ранний дебют заболевания, имевшиеся в детстве фебрильные приступы, длительность заболевания на момент первой консультации, пожилой возраст, вид приступов, форма эпилепсии. А вот с потенциально управляемыми – депрессией, тревожностью, аггравацией приступов, побочными эффектами, коморбидными заболеваниями – можно еще побороться.

При анализе влияния фактора, влияющего на эффективность лечения, необходимо учитывать многие его параметры, имеющие различный удельный вес. Прежде всего, это его наличие, (например, имеются ли эпилептогенные изменения на МРТ); модальность фактора (какие именно изменения, например, туберозный склероз или последствия травмы); интенсивность фактора (размеры и локализация туберсов); частота встречаемости фактора (количество туберсов); сочетание данного фактора с другим (имеются ли также эпилептогенные очаги на ЭЭГ).

Установив, с какими управляемыми факторами можно работать, и определив удельный вес их составляющих, не-

обходимо наметить оптимальные точки приложения и методы воздействия на них. Рассмотрим некоторые управляемые факторы, на которых врачу целесообразно сосредоточить свое воздействие.

Аггравация приступов

Аггравация приступов, проявляющаяся в учащении, утяжелении, нежелательном для пациента видоизменении приступов после назначения нового ПЭП, увеличении дозы АЭП или при приеме двух и более АЭП с разным механизмом действия ассоциируются с неблагоприятным прогнозом заболевания [7]. Для снижения риска аггравации необходимо осуществлять медленную титрацию АЭП; вести дневник приступов, чтобы отличить ухудшение самочувствия от истинного учащения/утяжеления приступов; постепенно отменять нежелательный препарат; не менять оригинальные препараты на дженерики.

Провокаторы приступов

Врач должен прежде всего для себя посредством сбора анамнеза и беседы с родственниками выяснить основные провокаторы приступов у конкретного больного. Основными провокаторами приступов могут быть замена препарата на аналог, снижение дозы или отмена препарата [8], недосыпание, прием алкоголя, менструация, лихорадка [9].

Лучше перестраховаться и сообщить пациенту о большем количестве провокаторов приступов, чем ограничиться выдачей ему стандартного общеизвестного краткого списка. Например, больному необходимо санировать все хронические очаги инфекции (кариозные зубы, тонзиллит), которые при экзacerbации патологического процесса могут вызвать повышение температуры, провоцирующее приступы. Как это не странно звучит, но больной должен бояться нарушить режим не меньше, чем самих приступов. Мощным дисциплинирующим фактором является ведение дневника приступов, точнее, развернутого дневника самонаблюдения и самоконтроля. При таком подходе пациент, выйдя из кабинета врача и оказавшись вне его досягаемости, занимает активную позицию в лечебном процессе, что способствует повышению его эффективности.

Комплаентность пациентов

Эффективность лечения имеет с комплаентностью как прямую, так и обратную связь. Неэффективность терапии вызывает у пациентов утрату веры в выздоровление, что ведет к некомплаентности, приводящей к неэффективности лечения, замыкая порочный круг. В свою очередь, прекращение приступов в результате успешного лечения порождает иллюзию выздоровления. Пациент прекращает принимать АЭП или принимает их нерегулярно, провоцируя появление новых приступов.

Невыполнение рекомендаций врача может повлечь ухудшение состояния больного. В этом случае пациент является источником собственных проблем, которые он, порой, перекладывает на врача, обвиняя его в неэффективности лечения. Абсолютно некомплаентные пациенты

неисправимы. Никакие доводы врача и родственников на них не действуют. Пожалуй, в нынешних социальных условиях некомплаентность становится проблемой не пациента, а врача. В спорных случаях доказательство и опровержение комплаентности базируется только на утверждениях больного. Используемая в некоторых странах практика лабораторного контроля концентрации назначенного врачом препарата и негативного санкционирования некомплаентного пациента в России не имеет юридического обоснования.

Комплаентность увеличивают сильная мотивация пациента на выздоровление, доступность и удобство приема АЭП, рациональная информированность, регулярное общение с лечащим врачом [4]. Реально практический врач может повышать комплаентность только осуществлением разъяснительной работы, а пациент – ведением развернутого дневника самонаблюдения и самоконтроля.

Информированность пациентов

Сомнений в наличии эпилепсии у больных нет, даже при отсутствии, у некоторых из них приступов на фоне приема АЭП. Однако информированность об особенностях болезни, даже у пациентов со стажем, порой бывает искаженной, со многими стереотипами. Полная уверенность в диагнозе и недостаточная информированность о болезни таят в себе опасность неправильной интерпретации пациентом своего состояния, проводимой терапии [10,11].

После прекращения обучения комплаентность может снижаться [12]. Как считает J. Urquhart, [13] «сама по себе осведомленность недостаточно влияет на приоритеты пациента». С целью повышения эффективности лечения, врачу, пожалуй, больше времени при общении с больным, следует отводить не на расширение кругозора пациента в области эпилептологии, а на описание индивидуальных особенностей болезни; усиление мотивации; выстраивание иерархии приоритетов; выдаче конкретных рекомендаций, которым следует неукоснительно следовать; предупреждении о негативных последствиях при некомплаентности; личной ответственности за исход заболевания.

Побочные эффекты

Побочные эффекты при приеме АЭП (тошнота, рвота, дискомфорт в желудке, заторможенность, сонливость, апатия, слабость, тремор рук, аллергия, ухудшение памяти, когнитивные нарушения, тревога, страх, головная боль, неустойчивость при ходьбе, изменение веса) негативно влияют на качество жизни пациентов. При выраженных побочных эффектах, даже при эффективной терапии, сопровождающейся объективным снижением частоты и тяжести приступов, субъективно пациент может оценивать лечение как неэффективное. Порой он предпочитает иметь редкие, легко протекающие приступы, чем пожизненно принимать АЭП, вызывающие у него тяжелые побочные эффекты. Однако в данном случае существует реальная опасность «утяжеления» течения болезни, эффективно лечить которую будет намного сложнее.

Практически в данной ситуации врач может назначить АЭП «нового поколения», имеющие преимущества пере-

носимости. Назначение дополнительных препаратов для борьбы с побочными эффектами (антигистаминные, антидепрессанты и т.д.) может быть контрпродуктивным, так как вызывает полипрагмазию, особенно при коморбидности. К тому же следует рекомендовать пациенту воздерживаться от приема лекарств, обладающих эпилептогенной активностью.

Личности врача и пациента

С одной стороны, эффективность лечения зависит от адекватности назначенной врачом терапии, которая зависит от его опыта и интеллектуального начала. Неправильно назначенное доктором лечение, даже при абсолютной комплаентности пациента, будет неэффективно. С другой стороны, некомплаентность пациента может свести на нет усилия целого врачебного коллектива. В условиях полной адекватности пациента одним из его усилий по повышению эффективности лечения является поиск высококвалифицированного врача и специализированного лечебного учреждения, а со стороны врача – активное профессиональное совершенствование.

Ограниченные возможности АЭП

В настоящее время лечение АЭП не является этиологическим и патогенетическим: они лечат, но не вылечивают. Даже при длительной ремиссии отмена АЭП может вызвать повторные приступы. Пациент обречен на зависимость от них. Если после лечения воспаления среднего уха антибиотиками и последующего выздоровления пациент может не принимать антибиотики и считать проведенную терапию успешной, то пожизненный прием АЭП не всегда ассоциируется с эффективным завершением лечения. Каждое новое поколение АЭП продолжает работать в той же парадигме купирования эпилептиформной активности, но не устранения причин ее возникновения.

Неуправляемые факторы

Неуправляемые факторы интересуют практического врача прежде всего с точки зрения их негативного влияния на эффективность лечения, дальнейшего прогноза. Зная их, можно прогнозировать степень эффективности терапии, уровень максимальных достижений. Сообщая пациенту о существовании у него негативных неуправляемых факторов, врач мотивирует его на высокую комплаентность при работе с позитивными управляемыми факторами.

Негативными неуправляемыми факторами являются ранний дебют, высокая частота приступов в дебюте, эпилептогенные изменения на МРТ. Абсолютно неуправляемым является событие в прошлом, его уже не изменить. Современные лечебные учреждения не оборудованы машинами времени. В силах врача только не допустить подобное событие в будущем. Например, имеются эпилептогенные изменения на МРТ, с которыми сейчас ничего нельзя сделать. Однако грамотная терапия может предотвратить появление новых подобных изменений в будущем.

Иногда какой-то фактор может выступать в нескольких ипостасях. Например, высокая частота приступов является предиктором фармакорезистентности эпилепсии у взрослых [6], и в то же время одним из показателей эф-

эффективности лечения, ее целью является снижение частоты приступов. Таким образом, врачу приходится бороться с тем, что обрекает его борьбу на малый успех.

Некоторые факторы могут быть негативными или индифферентными в зависимости от типа эпилептического синдрома, например, аномальная фоновая активность на ЭЭГ, дебют эпилепсии в раннем возрасте и т.д. [6].

Стандартные методики, в силу своей недостаточной информативности, не позволяют трактовать обнаруженные изменения как однозначно «благоприятные» или «неблагоприятные», увеличивая тем самым степень неопределенности прогноза эффективности лечения.

Сочетание негативных факторов, «сходящихся в одну точку», уменьшает вероятность высокоэффективного лечения, например, совпадение клиники парциальных приступов, структурного поражения головного мозга, фокальной эпилептиформной активности на ЭЭГ [5].

Заключение / Conclusion

Определение прогноза эффективности лечения должно осуществляться строго индивидуально на ос-

новании комплексной оценки клиники заболевания, результатов инструментальных и лабораторных исследований, эффективности предыдущей терапии.

Введение в клиническую практику методик оценки факторов, влияющих на эффективность лечения больных с фокальными эпилепсиями, позволит осуществлять мониторинг лечебно-реабилитационных мероприятий и значительно улучшить качество жизни данных пациентов.

Политика раскрытия данных клинического исследования / Clinical trial data sharing statement

Могут быть раскрыты все данные об отдельных участниках, собранные в ходе испытания, после деидентификации. Протокол исследования, план статистического анализа, форма информированного согласия, отчет клинического исследования, принципы анализа доступны сразу после публикации, на неопределенный срок любому, кто хочет получить доступ к данным, для любых целей. Данные можно получить по запросу на адрес электронной почты firsovkonst@yandex.ru.

Литература:

1. Fisher R. S., Cross J. H., French J. A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F. E., Lagae L., Moshé S. L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I. E., Zuberi, S. M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; <https://doi.org/10.1111/epi.13670>.
2. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M. B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D. R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y.-H., Zuberi S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; <https://doi.org/10.1111/epi.13709> 1-3.
3. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Лебедева А. В., Бурд С. Г., Авакян Г. Г. Классификация эпилепсии Международной Противозэпилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (1): 6-25. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
4. Котов А.С. COMPLAINTNESS у больных эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110 (11): 46-48.
5. Котов А.С., Рудакова И.Г., Белова Ю.А. Прединдикторы эффективности лечения симптоматических и криптогенных парциальных эпилепсий у взрослых. *Альманах клинической медицины*. 2006; XIII: 49-55.
6. Котов А.С. Прединдикторы фармакорезистентности эпилепсии у взрослых. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; 6 (1): 25-31.
7. Котов А.С. Противозэпилептические препараты и аггравация приступов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114 (11-2): 32-36.
8. 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; 111 (3): 38-43.
9. Котов А.С., Толстова Н.В. Провокаторы приступов у взрослых больных с симптоматическими и криптогенными фокальными эпилепсиями. *Клиническая неврология*. 2010; 1: 17-21.
10. Henning O., Alfstad K.A., Nakken K.O., Lossius M.I. A call for better information about epilepsy: The patients' perspective-An online survey. *Seizure*. 2019 Apr 27; 69: 173-179. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.04.015>. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31054491.
11. Alshahrani A.M., Pathan A., Alruwais J.F., Alduhayshi A.M. Knowledge, attitude, and beliefs of epilepsy in local communities of Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care*. 2019 Mar; 8 (3): 1065-1069. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_425_18. PubMed PMID: 31041252; PubMed Central PMCID: PMC6482760.
12. McKenney J.M., Slining J.M., Henderson H.R. et al. The effect of clinical pharmacy services on patients with essential hypertension. *Circulation*. 1973; 48: 1104-1111.
13. Urquhart J. Variable patient compliance in ambulatory trials – nuisance, threat, opportunity. *J Antimicrob Chemother*. 1993; 32: 643-649.

References:

1. Fisher R. S., Cross J. H., French J. A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F. E., Lagae L., Moshé S. L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I. E., Zuberi, S. M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; <https://doi.org/10.1111/epi.13670>.
2. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M. B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D. R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y.-H., Zuberi S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; <https://doi.org/10.1111/epi.13709> 1-3.
3. Avakyan G. N., Avakyan G. G. ILAE Classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2017; 9 (1): 6-25 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
4. Kotov A. S. Compliance in patients with epilepsy. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry / Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* (in Russ.). 2010; 110 (11): 46-48.
5. Kotov A. S., Rudakova I. G., Belova Yu. A. Predictors of the effectiveness of treatment of symptomatic and cryptogenic partial epilepsy in adults. *Almanac of clinical medicine. Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2006; XIII: 49-55 (in Russ.).
6. Kotov A. S. Predictors of pharmacoresistance of epilepsy in adults. *Annals of clinical and experimental neurology. Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj neurologii* (in Russ.). 2012; 6 (1): 25-31.
7. Kotov A. S. Antiepileptic drugs and aggravation of seizures. *Journal of neurology and psychiatry. S. S. Korsakov / Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* (in Russ.). 2014; 114 (11-2): 32-36.
8. Rudakova I. G., Kotov A. S., Belova Yu. a. The Use of generic drugs in the treatment of epilepsy on the example of Topiramate. *Journal of neurology and psychiatry. S. S. Korsakov / Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* (in Russ.). 2011; 111 (3): 38-43.
9. Kotov A. S., Tolstova N. In. Provokers of seizures in adult patients with symptomatic and cryptogenic focal epilepsy. *Clinical neurology / Klinicheskaja neurologija* (in Russ.). 2010; 1: 17-21.
10. Henning O., Alfstad K.A., Nakken K.O., Lossius M.I. A call for better information about epilepsy: The patients' perspective-An online survey. *Seizure*. 2019 Apr 27; 69: 173-179. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.04.015>. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31054491.
11. Alshahrani A.M., Pathan A., Alruwais J.F., Alduhayshi A.M. Knowledge, attitude, and believes of epilepsy in local communities of Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care*. 2019 Mar; 8 (3): 1065-1069. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_425_18. PubMed PMID: 31041252; PubMed Central PMCID: PMC6482760.
12. McKenney J.M., Slining J.M., Henderson H.R. et al. The effect of clinical pharmacy services on patients with essential hypertension. *Circulation*. 1973; 48: 1104-1111.
13. Urquhart J. Variable patient compliance in ambulatory trials – nuisance, threat, opportunity. *J Antimicrob Chemother*. 1993; 32: 643-649.

Сведения об авторах:

Фирсов Константин Владимирович – к.псх. н., невролог ГБУЗ МО МНИКИ им. М. Ф. Владимирского. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2050-7258>. E-mail: firsovkonst@yandex.ru.

Амирханян Мхитар Грантович – невролог ГБУЗ МО МНИКИ им. М. Ф. Владимирского. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7117-7423>.

Котов Алексей Сергеевич – д.м.н., заведующий неврологическим отделением по разделу «Наука», профессор кафедры неврологии ГБУЗ МО МНИКИ им. М. Ф. Владимирского. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>.

About the authors:

Konstantin V. Firsov – MD, PhD, Neurologist, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2050-7258>. E-mail: firsovkonst@yandex.ru.

Mhitar G. Amirhanyan – MD, Neurologist, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7117-7423>.

Aleksei S. Kotov – MD, PhD, Head of the Department of Neurology, Professor at the Department of Neurology, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>.