



КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№4 2004

Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России

Специальный выпуск

*Ю.Б. Белоусов, Д.Ю. Белоусов, Е.С. Чикина,
В.Ю. Григорьев, О.И. Медников, А.С. Бекетов*

*Версия №10 от 18 апреля 2005 г.,
Москва*

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№4
2004 г.

Учредитель:


О Б Щ Е С Т В О
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

Главный редактор
Белоусов Ю.Б.

Редакционная коллегия:

Аверков О.В.
Арутюнов Г.П.
Архипов В.В.
Барт Б.Я.
Быков А.В.
Гельфанд Б.Р.
Грацианский Н.А.
Гуревич К.Г.
Звартау Э.Э.
Игнатов Ю.Д.
Карпов О.И.
Кобалава Ж.Д.
Кошкин В.М.
Лазебник Л.Б.
Леонова М.В.
Люсов В.А.
Майорова О.А.
Маликов А.Я.
Мирошенков П.В.
Мохов О.И.
Незнанов Н.Г.
Никитин И.Г.
Огородова Л.М.
Самсыгина Г.А.
Семернин Е.Н.
Сидоренко С.В.
Смоленов И.В.
Соколов А.В.
Трофимов В.И.
Хохлов А.Л.
Шляхто Е.В.
Щербаков П.Л.
Явелов И.С.

Издательская группа:

Научный редактор – Белоусов Д.Ю.
Корректор – Смирнова Л.Б.
Отв. за выпуск – Григорьев В.Ю.
Дизайн, верстка – Смоленцев А.И.

Подписано в печать 24.11.2004 г.
Отпечатано в типографии Верже
Тираж 3700 экз.

Адрес редакции:
117105, г. Москва, ул. Нагатинская, 3«А»
e-mail: clinvest@mail.ru
Тел./факс: (095) 111-51-00

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ
по печати 28.05.2001 г.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИ №77-9142.

Авторские материалы не обязательно отражают
точку зрения редакции. Редакция не несет
ответственности за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах.

СОДЕРЖАНИЕ

Список наиболее частых сокращений	3
Введение	4
Материалы и методы	9
Эпидемиология	11
Клинические формы и классификация эпилепсии.	15
Этиология эпилепсии	18
Патофизиология эпилепсии	21
Современные средства терапия эпилепсии	26
ПЭП первого поколения, зарегистрированные в России.	28
ПЭП второго поколения, зарегистрированные в России.	35
Альтернативы фармакотерапии	41
Существующая медицинская практика: диагностика	43
Существующая медицинская практика: терапия.	45
Общая схема лечения эпилепсии в России.	52
Экономические аспекты эпилепсии	53
Стоимость лекарственной терапии эпилепсии в РФ.	54
Стоимость лекарственной терапии парциальных приступов	56
Стоимость лекарственной терапии генерализованных приступов	58
Общая стоимость лекарственной терапии парциальных и генерализованных приступов	60
Расчет коэффициентов «стоимости/эффективности» разных схем терапии и форм приступов	
Парциальные приступы эпилепсии	
Генерализованные приступы эпилепсии (все формы)	
Все приступы эпилепсии, кроме неклассифицируемых	
Стоимость госпитализации и амбулаторных посещений врача	
Стоимость медицинских услуг для впервые диагностированных больных	
Стоимость медицинских услуг для больных, состоящих на учёте	
Общая стоимость медицинских услуг	
Прямые затраты (общие затраты на лекарственную терапию и медицинские услуги на лечение эпилепсии в России)	
Непрямые затраты (экономические потери ВВП, связанные с эпилепсией)	
Стоимость эпилепсии	
«Рациональная потребность» и истинное потребление ПЭП в РФ	
Парциальные приступы	
Генерализованные приступы	
Какие ПЭП назначать?	
Основные выводы	
Рекомендации	
Список литературы	

СПИСОК НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АМРА	– <i>а-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат</i>
ВСАТ	– <i>Декарбоксилаза глутаминовой кислоты</i>
СЕА	– <i>Анализ «стоимость/эффективность»</i>
СМА	– <i>Анализ «минимизации затрат»</i>
СОИ	– <i>Анализ стоимости болезни</i>
СУА	– <i>Анализ «стоимость/полезность»</i>
NMDA	– <i>N-метил-D-аспартат</i>
АКТГ	– <i>Адренкортикотропный гормон</i>
ВВП	– <i>Валовый внутренний продукт</i>
ВПА	– <i>Вальпроаты (вальпроевая кислота и вальпроат натрия)</i>
ГАМК	– <i>γ-аминомасляная кислота</i>
ГАМК-Т	– <i>ГАМК-трансаминаза</i>
ГБП	– <i>Габапентин</i>
ЖКТ	– <i>Желудочно-кишечный тракт</i>
КБЗ	– <i>Карбамазепин</i>
КТ	– <i>Компьютерная томография</i>
ЛПУ	– <i>Лечебно-профилактические учреждения</i>
ЛТД	– <i>Ламотриджин</i>
МЗ И СР РФ	– <i>Министерство здравоохранения и социального развития РФ</i>
МРТ	– <i>Магнитно-резонансная томография</i>
НР	– <i>Неблагоприятные реакции</i>
ПНД	– <i>Психоневрологический диспансер</i>
ПЭП	– <i>Противоэпилептические препараты</i>
ПЭП-I	– <i>Противоэпилептические препараты первого поколения</i>
ПЭП-II	– <i>Противоэпилептические препараты второго поколения</i>
СБН	– <i>Стимуляция блуждающего нерва</i>
СНР	– <i>Серьезные неблагоприятные реакции</i>
ТЛМ	– <i>Терапевтический лекарственный мониторинг</i>
ТПМ	– <i>Топирамат</i>
ФТ	– <i>Фенитоин</i>
ЦНС	– <i>Центральная нервная система</i>
ЭС	– <i>Эпилептический статус</i>
ЭСМ	– <i>Этосуксимид</i>
ЭЭГ	– <i>Электроэнцефалография</i>

Введение

Эпилепсия является одним из наиболее распространённых заболеваний нервной системы и оказывает влияние на все стороны жизни больного, поэтому важно анализировать эту проблему с медико-социальной точки зрения [86].

Популяционные эпидемиологические исследования предполагают, что у 40-70 человек на 100 тыс. населения в развитых странах и у 100–190 человек на 100 тыс. населения в развивающихся странах ежегодно выявляется эпилепсия [52, 91, 103, 111]. Rochester Epidemiology Project, одна из самых больших и самых значительных из подобных баз данных, выявила ежегодную заболеваемость 52,3 на 100 тыс. человек [129]. У 20-30% больных эпилепсия является пожизненной [110]. Несмотря на то, что заболевание традиционно ассоциировано с группами населения детского и подросткового возраста, специалисты по эпилепсии предвидят рост распространённости эпилепсии среди лиц старшего возраста [96]. Эпилепсией чаще страдают мужчины, что связано с большей травматизацией и более частой подверженностью производственной вредностью и алкоголизму.

По данным ВОЗ, отсутствие должной информации об эпидемиологических характеристиках эпилепсии во многих странах обуславливает существенные недостатки организации медицинской помощи. Так, более 75% из 40 млн. больных эпилепсией в мире не получают адекватного лечения [77, 78], в то же время, 60-70% больных эпилепсией могли бы вести нормальный образ жизни при назначении им адекватной терапии [52, 76].

У больных с эпилепсией закономерно обнаруживают более высокий коэффициент смертности, чем в популяции в целом. В $1/3$ случаев причина смерти больных эпилепсией связана с приступом [12, 90]. Некоторые смертельные исходы могут быть отнесены на счёт обстоятельств, лежащих в основе болезни и являющихся причиной эпилепсии. Кроме того, смерть может наступить во время эпилептического статуса или носить внезапный и необъяснимый характер (SUDEP – sudden unexpected death in epilepsy). Также у больных с эпилепсией существует большая вероятность смерти от несчастного случая (например, утопление при купании). Кроме того, больные эпилепсией чаще кончают жизнь самоубийством, чем в популяции

в целом. В различных исследованиях, в которых проводили оценку сравнительного риска смертности у больных с эпилепсией, были получены результаты, в которых общий коэффициент риска находился в пределах от 1,4 для общей популяции (были исследованы больные с идиопатической эпилепсией) до 3,6 (были исследованы больные, ранее госпитализированные по поводу эпилепсии) [81, 82, 105]. Если исключить из расчётов сравнительного риска летальности вероятность смертельных исходов, являющихся результатом одного из этиологических факторов развития эпилепсии, а не самой эпилепсии как заболевания (например, опухоль мозга, черепно-мозговая травма, аневризма сосудов головного мозга), исследования всё же показывают, что сравнительный риск смертности у больных эпилепсией в 2,9-3,2 раз выше, чем в популяции в целом [105, 115]. Самой высокой является смертность у больных моложе 20 лет, а также в течение первых двух лет после установления диагноза [115].

Эпилепсия – это хроническое полиэтиологическое заболевание, проявляющееся повторными неспровоцированными (спонтанными) судорожными или другими припадками (которые отличаются по симптоматике и тяжести в соответствии с формой приступа), потерей сознания и сопровождающееся изменениями личности.

Генерализованные приступы в начале своего развития обычно поражают функции сознания и моторные функции, в то время как парциальные приступы часто начинаются со специфических моторных, сенсорных или локальных психомоторных явлений (ауры). Парциальные приступы проявляются простой или сложной симптоматикой. В типичных случаях парциальные приступы являются обычно результатом заболевания височной доли головного мозга. Генерализованные приступы включают абсансные приступы (короткая потеря сознания, быстрые ритмические подёргивания глаз или сокращения мышц), инфантильные спазмы (непроизвольные кратковременные спазмы, происходящие у детей до трёх лет) и другие виды приступов с потерей сознания. Тонико-клонические приступы, которым иногда предшествует аура, характеризуются потерей сознания и тоническими, впоследствии переходящими в клонические (длительностью, как правило, от двух до пяти минут), судорогами конечностей, тулови-

ща и головы. Приступ может завершиться мочеиспусканием и дефекацией. Кроме того, имеют место другие, более редкие формы приступов с разнообразной симптоматикой.

Большинство больных эпилепсией не испытывают каких-либо симптомов между приступами, но во время приступа и некоторое время после приступа становятся недееспособными. Эта недееспособность во время приступа, непредсказуемость приступов, а также изменения личности, возникающие при длительном течении заболевания и иногда проявляющиеся выраженными психопатологическими синдромами, приводят к трудовым и социальным ограничениям пациента. В немалой степени ограничения больным искусственно создаются обществом в связи с тем, что приступ может случиться в неподходящее время и повлечь за собой несчастный случай, который может затрагивать не только пациента, но и окружающих его людей (например, падение на лестнице, приступ в метро, приступ при управлении автомобилем, приступ у человека при работе на высоте или с движущимися механизмами и так далее). Однако существует ещё одна проблема, причем не только в России, но и во многих развитых странах: проблема социальной сознательности пациентов и реального понимания ими опасности, которую они могут представлять для себя и для окружающих людей при возникновении приступа. Например, не существует законов, обязывающих врача сообщать в органы безопасности дорожного движения о выставлении диагноза эпилепсии пациенту. Во многих странах Европы даже при желании врача сообщить в полицию о наличии у пациента эпилепсии для лишения его водительских прав в целях безопасности окружающих он не может этого сделать, так как это будет ущемлять права пациента на конфиденциальность диагноза. Подразумевается, что больной сам придет в местное отделение полиции или службу безопасности дорожного движения и попросит лишить его водительских прав, так как теперь он не может продолжать управлять автомобилем, не подвергая риску себя, окружающих водителей и пассажиров. Однако на практике таких случаев почти не известно. Хорошо, если чувство самосохранения и высокий уровень интеллекта позволят больному эпилепсией отказаться от вождения машиной или не устраиваться на работу на высоте или с движущимися механизмами. В большинстве же случаев больные эпилепсией продолжают, как и раньше, водить машину, работать на прежнем месте, иногда оставаясь без лечения из опасения, что их поставят на учёт в психоневрологический диспансер (ПНД), или принимая неэффективную противоэпилептическую терапию устаревшими препаратами, влияющими на внимание, концентрацию и вызывающими сонливость. В связи с этим врачам необходимо особенно тщательно относиться к подбору эффективной противоэпилептической терапии, так как если врач не в силах изменить сознание и сознательность пациента, то он в силах хотя

бы назначить ему адекватную терапию для прекращения приступов. Правильный индивидуальный подход к каждому больному с эпилепсией увеличивает вероятность полного контроля над заболеванием и поможет большему числу людей вести полноценную жизнь.

Среди взрослых трудоспособных пациентов эпилепсией 20-30% остаются безработными [68]. Многие безработные больные занимают положение ниже уровня их способностей и образования. Степень нетрудоспособности имеет высокую корреляцию с частотой приступов. В одной из работ [53] было показано, что эпилепсия нарушила работоспособность только у 18% взрослых пациентов, у которых в течение года не было приступов, по сравнению с 45% больных, у которых в течение месяца, в среднем, имел место один приступ и более. Так 18% пациентов из группы, не имевших приступов, говорили о том, что эпилепсия негативно повлияла на уровень их общественной жизни, по сравнению с 55% больных, которые испытывали приступы более часто. В отдельном обзоре 23% больных, не имевших приступов, и 50% больных с одним или более приступом в месяц отмечали, что их работоспособность, характер работы, общественная жизнь и качество жизни были затронуты эпилепсией некоторым образом или существенно [53].

Исследование, изучавшее насколько часто родители ограничивали игровую деятельность детей с эпилепсией, показало, что у 83% детей, не имевших приступов в течение года, ограничения из-за эпилепсии влияли на способность принимать участие в таких видах деятельности, как плавание, велоспорт и другие виды физического воспитания [63]. При наличии частых и неконтролируемых приступов взрослые пациенты не могут заниматься такими видами спорта, как гимнастика, акробатика, бокс, борьба, верховая езда, горные лыжи.

Бессознательное состояние больного во время приступа является одним из факторов риска получения опасных травм, а нахождение во время работы пациента рядом с средствами повышенной опасности составляет угрозу не только для жизни самого пациента, но и для жизни и здоровья окружающих его людей. В связи с этим больным с эпилепсией противопоказана работа, связанная с повышенной опасностью травматизации и риском для жизни как самого больного, так и окружающих:

- работа, внезапное прекращение которой опасно для жизни (работа с движущимися механизмами, управление колесными средствами, работа хирурга и т.д.);
- высотные работы (монтажники, кровельщики, альпинисты и т.д.);
- работы вблизи открытого огня (металлурги, электрогазосварщики и т.д.);
- работы, связанные с высокой вероятностью электротравмы;
- работа, при которой неправильное поведение может принести вред обществу (работа с ядохимика-

тами, ионизирующим облучением, у пультов управления; ношение оружия, работа с ценностями и секретной документацией);

- работа в гражданской авиации, торговом флоте, связанная с вождением автотранспорта [30].

Более 3% от общей популяции больных эпилепсией госпитализируется каждый год. Госпитализация обычно обусловлена приступом или обследованием по поводу приступа. Кроме того, больные эпилепсией подвержены несчастным случаям, возникающим вследствие травм, таких как ожоги или дорожно-транспортный травматизм. Однако, ряд специалистов полагает, что эти несчастные случаи происходят только у небольшого количества пациентов, которые и госпитализируются [77, 78].

Клиническая форма приступа и частота их возникновения достаточно сильно влияют на тяжесть осложнений у больных. Обычными осложнениями судорожных приступов являются переломы. В частности, рентгенологические исследования показали, что 15% пациентов с судорожными приступами в анамнезе, но без боли в спине, перенесли компрессионные переломы позвоночника [35]. В одном исследовании было обнаружено, что из-за страха перед приступом 44% больных эпилепсией, переносивших приступы, в среднем, более одного раза в месяц, страдали беспокойством, а 21% находился в состоянии клинической депрессии, по сравнению с 13% и 4% больных, соответственно, не имевших приступов в течение одного года [53]. Со временем частые приступы могут привести к деградации личности и умственной неполноценности, хотя иногда причиной снижения интеллектуальной способности является то заболевание, которое и вызвало приступы, особенно у детей и подростков.

Эпилепсия — это не самостоятельное отдельное заболевание; оно встречается при многих неврологических расстройствах. Среди причин, которые могут вызывать появление эпилептических приступов, выделяют черепно-мозговую травму, инсульт, опухоль головного мозга, инфекцию и перинатальную гипоксию. Считают, что в развивающихся странах существенную роль в этиологии эпилепсии играют паразитические, вирусные и бактериальные инфекции [52, 103]. В то же время, ряд врачей в медицинской практике полагает, что около 60-70% больных эпилепсией имеют клинически невыясненную этиологию заболевания [69]. Считается, что в подобных случаях причиной могут быть генетические факторы риска.

Достижения в области исследования эпилепсии растут значительными темпами, что, в основном, обусловлено бурным развитием знаний в области генетики. Если более десяти лет тому назад считали, что только один ген вызывает эпилепсию, то в настоящее время известно, по крайней мере, о двенадцати подобных генах. Среди них наиболее значимыми являются четыре мутации одного гена, которые непосредственно влияют на функцию ионных каналов головного мозга боль-

ного эпилепсией. Открытия новых генов, принимающих участие в патогенетических механизмах эпилепсии, в будущем могут способствовать развитию нового направления лекарственной терапии [1].

Большинство клинических случаев эпилепсии лечится противоэпилептическими препаратами (ПЭП), а фармакоэпидемиологические исследования подтверждают тенденции роста группы населения, подверженной фармакотерапии [77, 78].

Традиционные фармацевтические средства, такие, как *вальпроаты*, *карбамазепин*, *этосуксимид*, *барбитураты*, *фенитоин* и *бензодиазепины* продолжают являться средствами первой линии в лекарственном лечении эпилепсии. Все эти препараты используются уже много лет в медицинской практике и принадлежат к классу препаратов, известных как противоэпилептические препараты первого поколения (ПЭП-I). Несмотря на то, что ПЭП-I прочно внедрены в России, каждый из них связан с неблагоприятными реакциями (НР), сложными перекрёстными взаимодействиями с другими лекарствами и токсическими эффектами, например, по типу идиосинкразии. Все противоэпилептические препараты первого поколения, в той или иной степени, требуют индивидуального подбора дозировки, которая невозможна без проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) концентрации лекарств в крови, что увеличивает стоимость терапии, однако не в каждом медицинском центре существует фармакокинетическая лаборатория и обученный персонал. Использование пролонгированных форм ПЭП-I позволяет уменьшить количество проведения ТЛМ и стоимость подбора дозы, однако, это относится только к вальпроатам.

В течение последнего десятилетия быстро увеличилось количество средств выбора лекарственной терапии эпилепсии. За это время на мировом фармацевтическом рынке было представлено девять противоэпилептических препаратов второго поколения (ПЭП-II) (*фелбамат*, *вигабатрин*, *тиагабин*, *зонисамид*, *ламотриджин*, *топирамат*, *габапентин*, *оксикарбамазепин* и *леветирацетам*). Однако в настоящее время из ПЭП-II в РФ в аптечной сети доступны лишь четыре: *ламотриджин*, *топирамат*, *габапентин* и *леветирацетам*. Большинство из ПЭП-II имеют сходную эффективность, однако по сравнению с ПЭП-I они обладают меньшей частотой развития НР; для подбора дозы необходимо реже проводить ТЛМ (либо только при политерапии, либо вообще не требуется). В то время, как некоторые из ПЭП-II подают надежды на широкое внедрение в российскую медицинскую практику, другие препараты из-за своей дороговизны появляются для ограниченных коммерческих перспектив в будущем или для применения по другим показаниям (например, габапентин для терапии нейропатических болей). Ведущие учёные придают особое значение тому, что новейшие препараты, обеспечивающие новые механизмы действия, скорее всего, будут совершенство-

вать лечение эпилепсии среди фармакорезистентных пациентов.

Хотя в исследованиях было показано, что у большинства больных с впервые диагностированной эпилепсией достигается длительная ремиссия, приступы остаются резистентными к лечению у существенной части популяции. Несмотря на появление многочисленных ПЭП-II, до 40% больных эпилепсией всё равно остаются фармакорезистентными [6].

Фармакорезистентность можно заподозрить в ситуации, когда два адекватных, хорошо переносимых ПЭП-I или один в качестве монотерапии и одна комбинация препаратов не дали результата из-за недостаточной эффективности. К плохим прогностическим факторам в плане развития фармакорезистентности относятся: низкий ответ на первый ПЭП, специфические синдромы, симптоматическая этиология, семейный анамнез, сопутствующие психические заболевания, высокая частота приступов [6]. Популяция, фармакорезистентная к лечению, особенно велика в подгруппе больных с парциальными приступами. В настоящее время только 45% больных с парциальными приступами получают положительный эффект от любых из противоэпилептических препаратов первого или второго поколения [77, 78].

Специфический выбор лекарственной терапии при лечении эпилепсии главным образом зависит от формы приступов, клинической картины и доступности ПЭП [6].

Так, при лечении **парциальных приступов** препаратами выбора могут быть *карбамазепин* и *вальпроаты*; препараты второго ряда — *леветирацетам*, *топирамат* и *габапентин*; а также препараты третьего ряда: *фенитоин*, *бензодиазепины* и *барбитураты*.

При терапии **генерализованных приступов** препаратом первого выбора должен быть *вальпроат*; препаратом второго ряда — *карбамазепин*; третьего ряда — *ла-*

мотриджин, *топирамат*, *леветирацетам* или *габапентин*; затем могут быть предложены *бензодиазепины*, *фенитоин* или *барбитураты*.

Неклассифицируемые приступы можно лечить *вальпроатами*, *карбамазепином* или *фенитоином*.

В настоящее время профилактических мер по предотвращению развития эпилепсии не существует. Противоэпилептические препараты первого и второго поколений, скорее всего, успешны только в подавлении остро возникающих приступов, а также симптомов, связанных с хронически протекающей основной болезнью. Необходимость стратегических профилактических мероприятий определяет существенную неудовлетворённую потребность в лечении эпилепсии и придаёт большое значение главной возможности для развития фармацевтического производства в будущем. Однако сегодня попытки оценить противоэпилептические препараты для профилактики эпилепсии оказались безуспешными, а причины этих неудач связаны с ограничениями в протоколах клинических исследованиях и недостатками в переносимости препаратов.

Согласно данным аналитической компании RMBC («Розничный аудит ГЛС в РФд» и «Анализ госпитальных закупок ГЛС в РФд») [34] объём рынка противоэпилептических препаратов в России в 2003 г. составлял 17,122 млн. евро (рис. 1). Предварительные расчёты показывают [34], что в 2004 г. рынок увеличится на 38,8% и достигнет 23,761 млн. евро (рис. 2).

Наибольший объём рынка в денежном выражении в 2003 г. занимают *вальпроаты* (ВПА) — 41%, *карбамазепин* (КБЗ) — 34%, *барбитураты* (ББ) — 13%, *ламотриджин* (ЛТД) — 5%, *бензодиазепины* (3%), *прочие* — 2%, *этосуксимид* (ЭСМ) — 1% и *фенитоин* (ФТ) — 1% (рис. 3).

Согласно данным компании ДАЙМОНД ВИЖН, объём импорта противоэпилептических препаратов в России в 2003 г. составил 16,074 млн. долларов США, что на 10,8% больше, чем в 2002 г. (рис. 4) [18].

Рис. 1

Объём рынка ПЭП в РФ (Евро), 2003 г. [34]

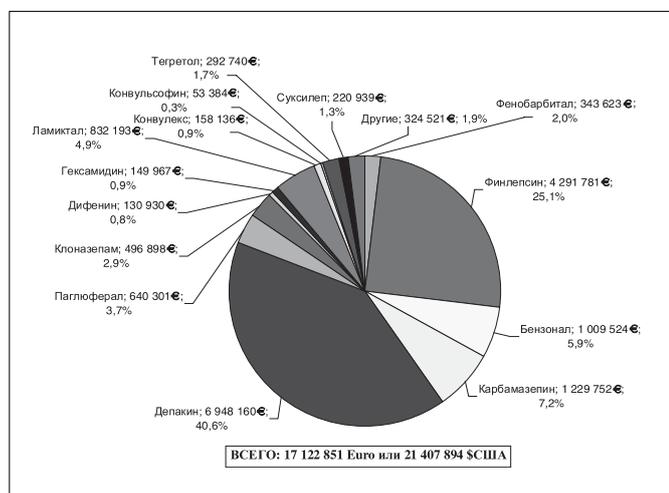


Рис. 2

Предполагаемый объём рынка ПЭП в РФ (Евро), 2004 г. [34]

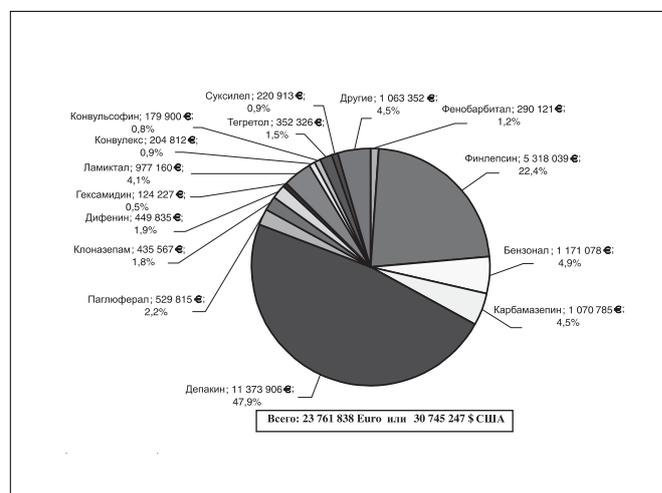


Рис. 3

Объём рынка ПЭП по группам/МНН в РФ (Еуро), 2003 г. [34]

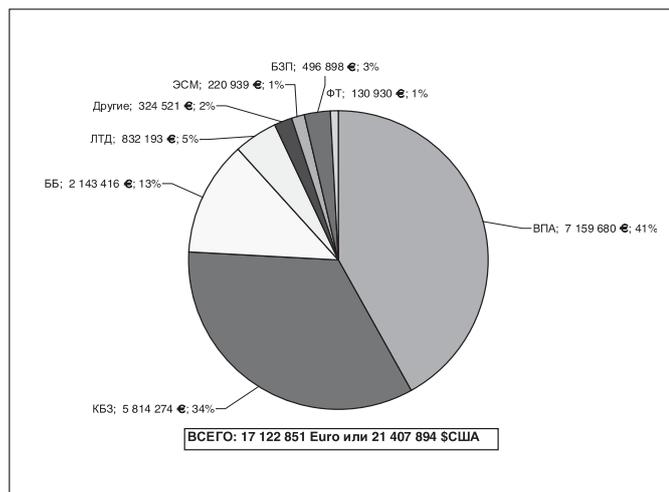
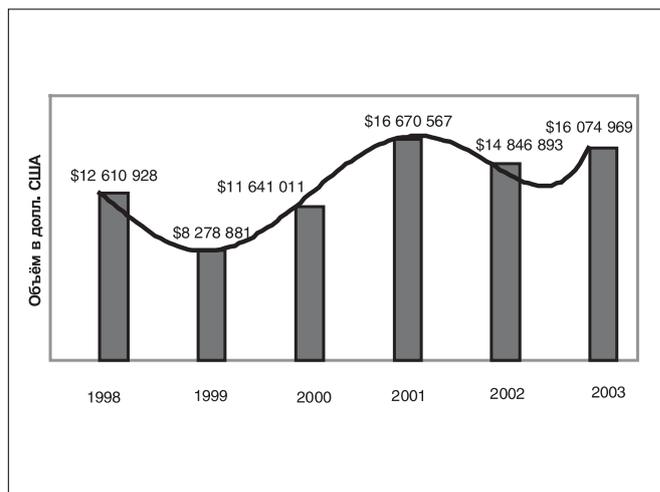


Рис. 4

Объём импорта ПЭП в РФ (\$США) [18]



В Россию для лечения судорожных расстройств преимущественно импортируются ПЭП-I: *вальпроаты* (58% объёма импорта в денежном выражении) и *карбамазепин* (31%) (рис. 5) [18].

Таким образом, до 73% от всего объёма рынка ПЭП приходится на зарубежные препараты – в основном на *вальпроаты* и *карбамазепин*.

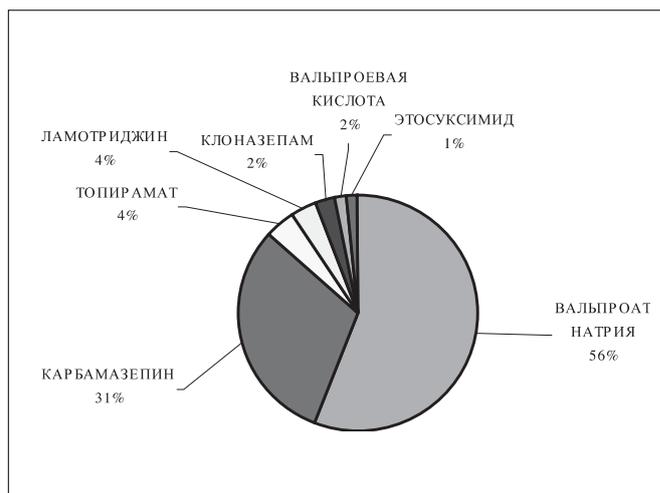
Объём рынка противоэпилептических препаратов в РФ мог бы развиваться значительно быстрее при увеличении потребления ПЭП-I и ПЭП-II; замещении «устаревших», хотя и дешёвых ПЭП-I (фенobarбитал, бензонал, гексамидин, дифенин и паглюферал) на «новые» ПЭП-I и новейшие ПЭП-II; появлении новых препаратов и включении их в монотерапию.

Однако стоимость большинства ПЭП-II ограничивает их широкое применение в РФ, а профилактической терапии пока не существует, что является препятствием для значительного увеличения потребления ПЭП в обозримом будущем и не может привести к существенным переменам на сложившемся фармацевтическом рынке.

Выявление недиагностированных, фармакорезистентных и некомплаентных больных, получение разрешения к применению в РФ новых ПЭП-II (зонизамид, тиагабин, прегабалин, ремацемид, руфинамид, лозигамон, ретигабин, ганаксолон, караберсат, харкосерид, SPD 421/DP-VPA, SPD 452, SPD 453, талампанел и

Рис. 5

Импорт противоэпилептических средств в РФ, 2003 г. [18]



других лекарств) [35-51, 62, 77, 78, 87, 94, 95, 112-114, 117, 118], использование современных знаний генетики при открытии новых лекарств [2], а также информирование врачей и совершенствование существующих методов диагностики эпилепсии сможет обеспечить дополнительные возможности для оптимизации лечебного процесса в России.

Материалы и методы

В данном отчёте предоставлена информация, разъясняющая суть эпилепсии в контексте медико-социальной оценки противоэпилептических средств для российского общества в целом.

Для того, чтобы проанализировать структуру затрат, связанных с лечением эпилепсии в РФ: затраты на препараты, на амбулаторное лечение и госпитализацию; сравнить имеющиеся данные об эффективности терапии, в том числе, полученные на российской популяции, с результатами международных исследований, мы провели анализ, в ходе которого предполагалось дать клиничко-экономическую оценку эффективности разных терапевтических схем терапии эпилепсии.

- *Во-первых*, предоставляется оценка уровня распространённости и заболеваемости эпилепсии в РФ.
- *Во-вторых*, обсуждается современная классификация эпилептических приступов и симптомов, важных факторов риска и патофизиологических механизмов, лежащих в основе болезни.
- *В-третьих*, оцениваются имеющиеся в России терапевтические средства и приверженность врачей к назначению ПЭП.
- *В-четвёртых*, даётся оценка годовой стоимости лечения ПЭП.
- *В-пятых*, проводится анализ «минимизации затрат» и анализ «стоимость/эффективность».
- *В-шестых*, анализируются экономические потери ВВП, связанные с эпилепсией.
- *В-седьмых*, по данным розничных и больничных продаж и эпидемиологии оценивается рациональная потребность и истинное потребление ПЭП в РФ.
- *В заключительной части отчёта* приведены основные выводы, вытекающие из данного анализа, и даны рекомендации к практическому действию.

В ходе исследования был проведён расширенный информационный поиск в биомедицинских базах данных, списках литературы, оригинальных обзорах и статьях. Также производился анализ реферативных источников данных. Отбирались публикации, содержащие информацию об эпидемиологических, клинических, фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследованиях, обзоры о применении противоэпилептических препаратов (ПЭП). Анализировались данные,

предоставленные производителями лекарственных средств, официальные документы Министерства здравоохранения и социального развития (МЗ и СР РФ) и Государственного комитета по статистике РФ за 2000-2002 гг. При подборе ценовых параметров на лекарственные средства и стоимости медицинских услуг использованы следующие источники: прайс-лист на фармацевтические препараты и изделия медицинского назначения дистрибьюторской фирмы ЦВ «Протек», прейскуранты цен на амбулаторные и стационарные медицинские услуги МСЧ №1 АМО ЗИЛ г. Москвы, городской поликлиники №220 г. Москвы, НМХЦ им. Н.И. Пирогова г. Москвы, ЦМСЧ №119 г. Москвы, поликлиники ЗАО «МЕДСИ» г. Москвы, ЦКВГ ФСБ РФ г. Москвы, базы данных по импорту ПЭП в РФ компании ДАЙМОНД ВИЖН, информация аналитической фирмы RMBC («Розничный аудит ГЛС в РФд» и «Анализ госпитальных закупок ГЛС в РФд»).

В приведённых расчётах учитывались прямые медицинские затраты на терапию эпилепсии. В связи с отсутствием точных эпидемиологических данных не учитывались различные осложнения во время лечения противоэпилептическими препаратами.

Оценка затрат на терапию ПЭП для всей популяции больных эпилепсией, зарегистрированных Министерством здравоохранения и социального развития РФ в 2000 г., проводилась из расчёта среднесуточной дозы препаратов, указанных в Государственном реестре лекарственных средств в 2003 г., которая сравнивалась с данными аналитической фирмы RMBC.

Выбор субпопуляций больных по форме приступа для дальнейшего фармакоэкономического исследования (анализ «минимизации затрат» [CMA] и «затрат/эффективности» [CEA]) осуществлялся по статистическим данным Министерства здравоохранения и социального развития, данным Госкомстата РФ за 2000 г., по количеству обратившихся в лечебно-профилактические учреждения с диагнозом «эпилепсия», «эпилептический статус» и данных российских и зарубежных эпидемиологических исследований. В расчётах учитывалась разнородность больных по форме приступов (парциальные и генерализованные приступы эпилепсии).

Оценка потерь валового внутреннего продукта (ВВП), связанная с нетрудоспособностью при эпилеп-

сии, проводилась на основе данных о заболеваемости эпилепсии в России в группах трудоспособного возраста за 2000 г. и среднем ВВП на душу населения за 2002 г. Не учитывались различия по полу и региону. Расчёт потерь ВВП проводился только для лиц трудоспособного возраста в течение одного года и учитывал потери ВВП по данным эпидемиологических исследований. При этом проводилась стратификация популяции по трём возрастным группам: рассчитывались дан-

ные на взрослом контингенте больных; подростки (15-17 лет) и дети (0-14 лет) в расчёт не брались.

По данным российских и зарубежных эпидемиологических исследований, импорта, розничных и больничных продаж ПЭП в РФ была сделана оценка потребления и потребности ПЭП в РФ.

В расчётах был использован обменный курс ЦБ РФ на 09.11.2004 г.: 1 доллар США = 28,65 рублей, 1 евро = 37,07 рублей.

Эпидемиология

Проведившиеся эпидемиологические исследования в адекватной мере не ответили на вопрос: «Как определить однородные и стандартные случаи заболевания эпилепсией?», что привело к различным оценкам заболеваемости и распространённости эпилепсии Международной Противозепилептической Лигой [90, 93].

В соответствии с Международной Классификацией Болезней 10-го издания (МКБ-10), эпилепсия — это спонтанно возникающие, повторяющиеся судорожные приступы (код G 40 по МКБ-10). В то же время, один припадок не является эпилепсией; два припадков, возникшие в течение 24 часов, рассматриваются как единое событие; припадки, вызванные определенным стимулом, не являются неспровоцированными (спонтанными). Поэтому человека, переносящего единичный, а также спровоцированный определенным стимулом приступ (например, фебрильные судороги, а также судороги, возникающие при острых заболеваниях головного мозга — энцефалите, субдуральной гематоме, острым нарушении мозгового кровообращения и пр.) или группы приступов на протяжении 24-часового периода, не следует расценивать как больного эпилепсией.

Эпидемиологическое исследование эпилепсии осложнено тем фактом, что большинство больных эпилепсией (особенно в начале заболевания) не имеют активных клинических проявлений и могут ничем не выделяться из общей популяции населения в межприступный период. Так, в течение 20 лет с момента установления исходного диагноза приблизительно 75% больных эпилепсией испытывают период ремиссии, который характеризуется, по меньшей мере, пятью последовательными годами без приступов [6, 116]. В девятилетнем исследовании, проведенном в Великобритании, у 86% больных были ремиссии длительностью минимум три года [69]. Кроме того, немалую роль здесь играет желание больных скрыть свой диагноз от окружающих и от врачей из опасения потери работы, нарушения карьеры, постановки на учёт в психоневрологическом диспансере (ПНД), социальных ограничений, что удается сделать, если приступы возникают редко (1-5 раз в год), в ночное время или не сопровождаются потерей сознания. Число таких пациентов может достигать значительной величины, и невключение их в эпидемиологические данные может привести к большим искажениям истинных ре-

зультатов распространённости и заболеваемости эпилепсией.

Заболеваемость эпилепсией, определяемой как повторяющиеся, спонтанно возникающие приступы, составляет в наиболее развитых странах примерно 50/100 тыс. населения в год [90]. Большинство коэффициентов распространённости заболевания находится в пределах от 4 до 10 человек на 1000 населения, в среднем, от 5 до 8 человек на 1000 населения (0,5-0,8%) [91]. В разных географических регионах исследование заболеваемости предполагает, что наиболее высокие коэффициенты заболеваемости приходятся на группу лиц очень молодого возраста, особенно первого года жизни, а также на лиц старше 60 лет [91].

Европейская Комиссия Всемирной Противозепилептической Лиги (Подкомиссия по Европейским руководствам) недавно опубликовала результаты специального исследования помощи больным эпилепсией в разных странах Европы [102], в котором было отмечено, что при всём различии, обусловленном социальными, географическими и другими особенностями стран, диапазон и характер проблем близок в разных странах Европы.

Несмотря на методологические проблемы эпидемиологических исследований, большинство коэффициентов распространённости и заболеваемости эпилепсией укладываются в пределах довольно узкого ряда. Результаты системного анализа более 50 работ по эпидемиологии эпилепсии (опубликованных до 2001 г.), базирующихся на изучении заболеваемости, показали значительный разброс методологических особенностей [98]. Популяционные исследования, проведенные в развитых странах, предполагают, что заболеваемость эпилепсией составляет 40-70 человек на 100 тыс. населения ежегодно [111]. Rochester Epidemiology Project, одна из самых больших и значительных из подобных баз данных, выявила ежегодную заболеваемость 52,3 человек на 100 тыс. населения [129]. Средние показатели заболеваемости эпилепсией и неспровоцированных приступов составили 47,4 и 56 человек на 100 тыс. населения, соответственно. Заболеваемость была более высокой у лиц старше 60 лет и, особенно, у детей. Средняя заболеваемость у мужчин (50,7/100 тыс. населения) была несколько больше, чем у женщин (46,2/100 тыс. населения); парциальные приступы от-

мечались чаще, чем генерализованные. Заболеваемость в развивающихся странах (68,7/100 тыс. населения) несколько превосходила показатели развитых стран (43,4/100 тыс. населения) [9, 98].

Эпидемиология эпилепсии в России изучена пока недостаточно. По единой программе, разработанной *Гехт А.Б. и соавт.*, проводится исследование эпидемиологии эпилепсии (у подростков и взрослых) в разных регионах РФ [9]. Исследование уже проведено в г. Москве, Московской области, в Восточной Сибири (гг. Иркутск и Братск). Исследование инициировано также в гг. Владимир, Ярославль, Нижний Новгород, Екатеринбург, Якутск. Исследование проводится в репрезентативной выборке (в целом, более 350 тыс. человек). Так, в г. Москве обследованный контингент населения составил 109 436 человек, в г. Иркутске — 28 609 человек. Распространённость эпилепсии несколько увеличивалась в направлении с Запада на Восток страны и составила 2,24 на 1000 населения в г. Москве и 4,16 на 1000 населения в г. Иркутске. Показатели распространённости в разных районах Европейской части были достаточно близки — (2,2-3 на 1000 населения). Распространённость несколько преобладала у мужчин. Заболеваемость эпилепсией также была ниже в г. Москве (12 человек на 100 тыс. населения) по сравнению с г. Иркутском (25 человек на 100 тыс. населения). Наиболее значимыми этиологическими факторами эпилепсии во всех регионах России были: травма головы, инсульт, опухоль головного мозга, перинатальная патология и инфекционные заболевания. Эпилепсия, начавшаяся в позднем возрасте, отмечалась чаще в Европейской части России, чем в Сибири. Длительность активной эпилепсии составляла в среднем 13 ± 10 лет. Около 35% больных страдали эпилепсией более 15 лет [9].

Заболеваемость эпилепсией в г. Санкт-Петербурге составляет 1,56 на 1000 детей [10], что в 2,3 раза выше, чем по данным МЗ и СР РФ (табл. 2).

Проводилось эпидемиологическое исследование эпилепсии в г. Тюмени, где было обследовано 1189 больных эпилепсией [3]. Распространённость эпилепсии

среди взрослого населения составила 2,3 на 1000 населения, а заболеваемость — 31,4 на 100 000 населения.

Таким образом, отечественными исследователями были получены данные, свидетельствующие о более низкой распространённости эпилепсии в РФ, чем в странах Западной Европы [9]. Другие тенденции (зависимость от пола, возраста) аналогичны с Европейскими странами.

Так как в России эпидемиологических исследований по проблеме эпилепсии проведено недостаточно, чтобы судить по ним о распространённости и заболеваемости на всей территории Российской Федерации, то при расчёте уровней распространённости и заболеваемости эпилепсии мы использовали опубликованные данные Министерства здравоохранения и социального развития и Госкомстата РФ за 2000 г. о числе обратившихся за помощью больных эпилепсией (см. табл. 1 и 2) [24].

Приведённые данные МЗ и СР РФ (табл. 1 и 2) [24] характеризуют число всех пациентов с имевшимся ранее или вновь поставленным диагнозом «эпилепсия» и «эпилептический статус» при обращении во все лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) в течение года. Таким образом, в 2000 г. в России лечение потребовалось 305 769 пациентам с эпилепсией (табл. 1 и 2) [24] — 192 785 чел. в возрасте от 15 и более лет; 112 984 чел. в возрасте до 14 лет. Как видно, преобладает подростковое и взрослое население с эпилепсией.

Однако при экстраполяции данных российских эпидемиологических исследований (распространённость среди детей до 14 лет 1,56/1000 человек [10], минимальная распространённость среди подростков и взрослых 2,24/1000 человек, максимальная — 4,16/1000 человек [9]) на данные Всероссийской переписи населения России 2002 года мы получили следующую картину:

- 1) дети (0-14 лет) — 37 043 ребёнка с эпилепсией;
- 2) взрослые и подростки (15 и более лет):
минимально — 223 056 больных,
максимально — 414 247 больных.

Таблица 1

Распространённость эпилепсии в РФ по данным обращаемости в ЛПУ пациентов с ранее установленными диагнозами «эпилепсия», «эпилептический статус», 2000 г. [24]

Взрослые		Подростки (15-17 лет)		Дети (0-14 лет)	
Абсолютные числа	На 100 тыс. соотв. населения	Абсолютные числа	На 100 тыс. соотв. населения	Абсолютные числа	На 100 тыс. соотв. населения
146 736	132	25 083	346,2	94 746	359,3

Таблица 2

Число пациентов с диагнозами «эпилепсия», «эпилептический статус», установленными впервые в жизни в ЛПУ за 2000 г. [24]

Взрослые		Подростки (15-17 лет)		Дети (0-14 лет)	
Абсолютные числа	На 100 тыс. соотв. населения	Абсолютные	На 100 тыс. соотв. населения	Абсолютные числа	На 100 тыс. соотв. населения
17 102	15,4	3 864	53,3	18 238	69,2

Таблица 3

Заболеемость эпилепсией в РФ в 2002 г. по данным различных эпидемиологических исследований [9, 24, 129]

Эпидемиологическое исследование	Заболеемость, чел./1000 населения	Количество больных	
		чел.	%
Данные МЗ РФ (дети/подростки/взрослые) [24]	0,692/0,533/0,154	39 204	100
<i>Gexm A. B. и соавт.</i> (минимальные значения) [9]	0,12	17 419	44,4
<i>Gexm A. B. и соавт.</i> (максимальные значения) [9]	0,25	36 291	92,6
<i>Zarrelli M. M.</i> (мужчины/женщины) [129]	0,507/0,462	70 107	178,8
Rochester Epidemiology Project [129]	0,523	75 920	193,7

Таблица 4

Распространённость эпилепсии в РФ в 2002 г. по данным различных эпидемиологических исследований [9, 24, 91]

Эпидемиологическое исследование	Распространённость, чел./1000 населения	Количество больных	
		чел.	%
Данные МЗ РФ (дети/подростки/взрослые) [24]	3,593/3,462/1,32	266 565	100
<i>Gexm A. B. и соавт.</i> (минимальные значения) [9]	2,24	325 167	121,9
<i>Gexm A. B. и соавт.</i> (максимальные значения) [9]	4,16	603 882	226,5
<i>Hauser W. A., et al</i> (минимальные значения) [91]	5	725 820	272,3
<i>Hauser W. A., et al</i> (максимальные значения) [91]	8	1 161 312	435,7

По данным Всероссийской переписи населения России 2002 года, в России проживало 145 164 тыс. человек [24].

Таким образом, в России в 2002 г. было минимально около 260 099 больных эпилепсией (что ниже показателей МЗ и СР РФ и даёт повод для предположения о гипердиагностике врачами эпилепсии у более чем 45 670 человек); максимально — 451 290 больных (что явно выше показателей МЗ и СР РФ за 2000 г. [24] и даёт повод для предположения о гиподиагностике (нераспознавании врачами эпилепсии) у более чем 145 521 человека).

При проведении специальных комплексных медицинских осмотров показатели заболеваемости также могут быть несколько выше вследствие выявления заболеваний, о которых человек знает, но не обращается за медицинской помощью, равно как и заболеваний, о наличии которых он ещё не подозревает. Учитывая ряд социальных факторов, указанных выше, а также предпочтение больными эпилепсией (особенно лицами трудоспособного возраста) коммерческих медицинских центров, которые не всегда предоставляют данные о посещении больных городским поликлиникам и ПНД. Вероятнее всего, даже статистические данные МЗ и СР РФ не в полной мере отражают истинную заболеваемость эпилепсией в России, поэтому речь идет о значительной гиподиагностике данного заболевания и о гораздо большей социально-экономической значимости данной проблемы.

Для проверки этой гипотезы проведем экстраполяцию данных зарубежных эпидемиологических исследований и рассчитаем распространённость эпилепсии в РФ:

- 1) *Zarrelli M. M. et al.* [129]: средняя заболеваемость у мужчин — 0,507/1000; средняя заболеваемость у женщин — 0,462/1000. Получим, что в 2002 г. в России заболеваемость эпилепсией у мужчин составила бы 34 275 человека, у женщин — 35 832 человек, а в общей сложности — 70 107 человек, что выше показателей МЗ и СР РФ за 2000 г. [24] почти в два раза (табл. 3).
- 2) *Rochester Epidemiology Project* [129]: заболеваемость 52,3 человек на 100 тыс. населения. Получим, что в 2002 г. в России заболеваемость эпилепсией составила бы 75 920 человек, что также выше показателей МЗ и СР РФ за 2000 г. [24] почти в два раза (табл. 3).
- 3) *Hauser W. A., et al* [91]: средние показатели распространённости — от 5 до 8 человек на 1000 населения. Получим, что в 2002 г. в России распространённость эпилепсии составила бы от 725 820 человек до 1 161 312 человек, что превышает показатели МЗ и СР РФ за 2000 г. [24] в 2,8 — 4,6 раз и предполагает гиподиагностику врачами эпилепсии у 464 720 — 910 022 человек (табл. 4).

При сравнении данных МЗ и СР РФ и результатов эпидемиологических исследований видно, что российские показатели заболеваемости, полученные в исследовании *Gexm A. B. и соавт.* [9], в 2 раза меньше, чем данные МЗ и СР РФ, которые, в свою очередь, в 2 раза меньше, чем можно было бы ожидать при экстраполяции на Россию результатов эпидемиологических зарубежных исследований. Показатели распространённости в исследовании *Gexm A. B. и соавт.* [9], наоборот, выше в 1,2-2,2 раза, а результаты зарубеж-

ных авторов – выше в 3–4 раза, чем данные МЗ и СР РФ (табл. 4).

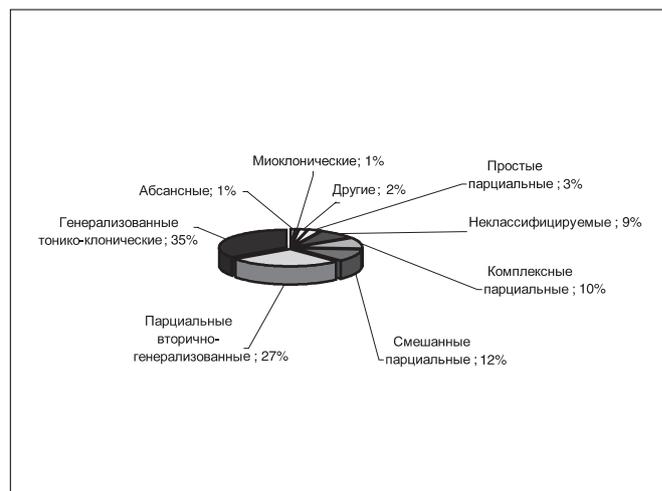
Таким образом, в настоящее время в России существует значительная гиподиагностика эпилепсии: от 60 тыс. до 900 тыс. больных (табл. 3, 4). Это может быть обусловлено различными факторами: периодом ремиссии, во время которого пациент обычно не обращается к врачу (известно, что в течение 20 лет с момента установления диагноза приблизительно 75% больных эпилепсией испытывают период ремиссии, который характеризуется, по меньшей мере, пятью последовательными годами без приступов [6, 116]); плохой обеспеченностью медицинских центров современным диагностическим оборудованием (например, КТ и МРТ), что приводит к недостаточному определению этиологии эпилепсии и отрицательно сказывается на эффективности лечения; незнанием врачей современной классификации эпилепсии, вследствие чего в статистику эпилепсии МЗ и СР РФ не входят такие часто выставляемые из-за низкой компетентности врачей диагнозы, как «эпилептиформный синдром», «судорожный синдром», которые не употребляются ни в одной стране мира, кроме России, а, по сути, являются тем же заболеванием – эпилепсией [25]; малым количеством школ по эпилептологии для практикующих врачей; неэффективностью назначаемой терапии, (например, только у $2/3$ пациентов приступы контролируются полностью или почти полностью с помощью ПЭП), вследствие чего пациенты перестают обращаться в муниципальные медицинские учреждения; плохой информированностью врачей общего профиля об эпилепсии, в результате чего легкие приступы остаются нераспознанными или маскируются сердечно-сосудистой патологией; длительным периодом отнесения эпилепсии к психиатрическим заболеваниям и сохранением до сих пор двойного курирования данных больных психиатрами и неврологами, что также искажает статистику; несовершенством системы кодирования заболевания, когда в статистику амбулаторного приёма попадает только одно заболевание из всех (например, при наличии у пришедшего на амбулаторный приём пациента стойкого неврологического дефицита после перенесённого инсульта и постинсультной эпилепсии его заболевание будет, вероятнее всего, закодировано как «последствия перенесённого ишемического инсульта», а не как «симптоматическая локально-обусловленная эпилепсия»), или требованием «профильности» отделения или больницы при кодировании заболеваний (например, пациент, получивший травму вследствие эпилептического приступа и госпитализированный в травматологическое отделение городской больницы, будет внесён в статистику по травматологическому заболеванию, а не по эпилепсии, и нигде не будет отражено, что травму он получил вследствие эпилептического приступа); социальными причинами, упоминавшимися выше, которые заставляют пациентов не обращаться за медицинской помощью.

Чтобы разобраться в этой проблеме («пропаже» больных) необходимо проведение крупномасштабного эпидемиологического исследования, совмещённого с фармакоэпидемиологическим исследованием во всех регионах России, а также создание единого Реестра больных эпилепсией в Российской Федерации.

Распределение парциальных и генерализованных приступов эпилепсии среди населения было изучено в Великобритании в работах группы Национального генерального практического исследования эпилепсии (NGPSE) [69]. В этом исследовании было выявлено, что 52% больных эпилепсией перенесли парциальные или вторично-генерализованные приступы. Другие 39% перенесли первично-генерализованные приступы, в то время как у оставшихся 9% больных были эпилептические приступы, которые не удаётся классифицировать иным образом (рис. 6).

Рис. 6

Детальное процентное распределение парциальных, генерализованных и неклассифицируемых приступов [69]



Таким образом, экстраполируя данные исследования NGPSE [69] (рис. 6) на статистические данные Министерства здравоохранения и социального развития и Госкомстата РФ за 2000 г. (табл. 1 и 2) [24], мы получили следующее числовое распределение больных с эпилептическими приступами различных клинических форм:

- **парциальные – всего около 158,99 тыс. больных:** парциальные вторично-генерализованные – 82,557 тыс., смешанные парциальные – 36,692 тыс., комплексные парциальные – 30,576 тыс., простые парциальные – 9,173 тыс.;
- **генерализованные – всего около 119,249 тыс. больных:** генерализованные тонико-клонические – 107,019 тыс., абсансные – 3,057 тыс., миоклонические – 3,057 тыс., другие – 6,115 тыс.;
- **неклассифицируемые – всего около 27,519 тыс. больных.**

Клинические формы и классификация эпилепсии

Проявления эпилепсии крайне разнообразны, что уже с самого начала изучения заболевания затрудняло создание единой классификации. Все клинические формы эпилепсии можно разделить по локализации, этиологии, возрасту дебюта приступов, основным видам приступов, особенностям течения и прогнозу. Этиологическая классификация подразделяет все эпилептические синдромы на симптоматические, идиопатические и криптогенные.

Если эпилептогенные разряды начинаются и остаются локально в ограниченной популяции нейронов, то приступы называются парциальными, а симптомы отражают функции вовлеченной коры. Например, клонические судороги одной половины лица и руки (фациобрехиальные приступы) обычно указывают на наличие эпилептического очага в средне-нижних отделах передней центральной извилины; обонятельные галлюцинации – в области крючка; фотопсии – в коре затылочной доли и т.д. [25]. Если разряды начинаются локально, но затем происходит вовлечение всей мускулатуры туловища и конечностей и признаки вовлечения обеих гемисфер на ЭЭГ, то приступ следует классифицировать как очаговый с вторичной генерализацией. Генерализованные приступы поддерживаются эпилептическими разрядами, исходящими одновременно из разных корковых областей обоих полушарий. Некоторые приступы, относящиеся к генерализованным (преимущественно, судорожные) практически оказываются парциальными, исходящими из локальных импульсов, которые распространяются так быстро, что невозможно определить их парциальное начало [1]. Корреляцию между клиническими симптомами и данными электроэнцефалографии (ЭЭГ) можно точно проанализировать при одновременном видео-ЭЭГ мониторинге и простом параллельном исследовании неврологического дефицита во время и после приступа [1].

В 1981 г. Комиссия по терминологии и классификации Международной противоэпилептической Лиги приняла современную **Международную классификацию эпилептических припадков**, учитывающую как клини-

ческие, так и нейрофизиологические критерии большинства приступов, согласно которой выделяют парциальные (очаговые, фокальные, локальные, локально-обусловленные) припадки, генерализованные и неклассифицируемые припадки [71].

Международная классификация эпилептических припадков [71]

Парциальные (фокальные, локальные) приступы

□ Простые парциальные

- с моторными проявлениями:
 - парциальные моторные без джексоновского марша;
 - парциальные моторные с джексоновским маршем;
 - версивные;
 - постуральные;
 - фонаторные (вокализация или остановка речи);
- с соматосенсорными или специфическими сенсорными симптомами:
 - соматосенсорные;
 - зрительные;
 - обонятельные;
 - слуховые;
 - вкусовые;
 - с головокружением;
- с вегетативными симптомами или признаками;
- с психическими симптомами:
 - дисфатические;
 - дисмнестические;
 - когнитивные (в том числе, сновидные состояния);
 - аффективные;
 - иллюзорные;
 - галлюцинаторные (структурные галлюцинации).

□ Сложные парциальные

- простые припадки с последующим выключением сознания:
 - простые парциальные симптомы с дальнейшим выключением сознания;

- автоматизмы;
- *припадки с нарушением сознания с самого начала.*
- ❑ Парциальные припадки, переходящие во вторично-генерализованные
- *простые парциальные, переходящие в генерализованные;*
- *сложные парциальные, переходящие в генерализованные;*
- *простые парциальные, переходящие в сложные, а затем в генерализованные.*

Генерализованные приступы (судорожные или бессудорожные)

- ❑ Абсансы
- *типичные абсансы:*
 - только с нарушением сознания (простые);
 - с тоническим компонентом;
 - с клоническим компонентом;
 - с атоническим компонентом;
 - с вегетативным компонентом;
 - с автоматизмами.
- *атипичные абсансы*
- ❑ Миоклонические приступы
- ❑ Клонические приступы
- ❑ Тонические приступы
- ❑ Тонико-клонические приступы
- ❑ Атонические приступы

Неклассифицируемые эпилептические приступы

Повторные эпилептические приступы

- *случайные приступы;*
- *циклические приступы;*
- *провоцируемые приступы (рефлекторные):*
 - несенсорными факторами;
 - сенсорными факторами.

Длительные или повторные приступы (эпилептический статус)

- *парциальный эпилептический статус («джексоновский»);*
- *генерализованный эпилептический статус:*
 - абсансы;
 - тонико-клонические приступы.

Определение формы эпилепсии основывается на типе (или сочетании различных типов) приступов, а также ЭЭГ у данного пациента в межприступный период, возрасте дебюта заболевания, наличии или отсутствии клинических или нейрорадиологических симптомов поражения центральной нервной системы, наличии или отсутствии определённого этиологического фактора или данных семейного анамнеза. На основе этих данных можно сформулировать диагноз эпилептического синдрома, программу дальнейшего обследования, нацеленного на определение этиологии, и планирование лечения [1].

Локально обусловленные формы определяются в том случае, если характер пароксизмов, данные ЭЭГ и нейрорадиологическое обследование подтверждают локальное происхождение приступов. Это относится

не только к формам с чётко выявленным структурным дефектом мозга (височная, лобная эпилепсия), но и к синдромам, при которых характер приступов и ЭЭГ указывают на локальное начало, но изменения на КТ обычно отсутствуют (роландическая эпилепсия, доброкачественная затылочная эпилепсия). Возможно, также существование мультифокальных форм эпилепсии, при которых приступы исходят из нескольких очагов в пределах одной или обеих гемисфер. При генерализованных формах эпилепсии приступы должны быть генерализованы с самого начала, что подтверждается и данными ЭЭГ (билатерально-синхронное распространение на обе гемисферы). В тех случаях, когда характер приступов и данные обследования не позволяют с уверенностью констатировать локальное или первично-генерализованное начало пароксизмов, данные эпилептические синдромы определяются как не поддающиеся четкой классификации, то есть имеющие признаки и локальности и генерализации [25].

Ниже приводится единая Международная классификация эпилепсии и эпилептических синдромов, созданная Международной Противоэпилептической Лигой в 1989 году [71].

Международная классификация эпилепсии и эпилептических синдромов [71]

1. Эпилепсия и эпилептические синдромы, связанные с определенной локализацией эпилептического очага (фокальная, локальная, парциальная, локально-обусловленная эпилепсия)

1.1 Идиопатическая локально обусловленная эпилепсия (с возраст-зависимым началом):

- *доброкачественная эпилепсия детского возраста с центрально-височными пиками;*
- *эпилепсия детского возраста с затылочными пароксизмами;*
- *первичная эпилепсия чтения*

1.2 Симптоматическая локально обусловленная эпилепсия:

- *хроническая прогрессирующая парциальная эпилепсия;*
- *приступы, характеризующиеся специфическими спонсами провокации;*
- *другие формы эпилепсии с известной этиологией или органическими изменениями в мозге (лобная, височная, теменная, затылочная эпилепсия).*

1.3 Криптогенная локально обусловленная эпилепсия.

2. Генерализованные формы эпилепсии и эпилептических синдромов

2.1 Идиопатические (с возраст-зависимым началом):

- *доброкачественные семейные судороги новорождённых;*
- *доброкачественные судороги новорождённых;*
- *доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества;*
- *детская абсанс эпилепсия (пикнолепсия);*
- *юношеская абсанс эпилепсия;*

- юношеская миоклоническая эпилепсия;
- эпилепсия с генерализованными судорожными приступами пробуждения;
- другие идиопатические генерализованные формы эпилепсии, не названные выше.

2.2 Идиопатические и / или симптоматические:

- синдром Веста (инфантильные спазмы);
- синдром Леннокса-Гасто;
- эпилепсия с миоклоническо-астатическими приступами;
- эпилепсия с миоклоническими абсансами.

2.3 Симптоматические:

- неспецифической этиологии:
 - ранняя миоклоническая энцефалопатия;
- специфические синдромы, в том числе эпилептические приступы, осложняющие течение многих заболеваний.

3. Неклассифицируемые формы (формы эпилепсии, которые не могут быть отнесены ни к парциальным, ни к генерализованным)

3.1 Имеющие как генерализованные, так и парциальные приступы

- судороги новорождённых;
- тяжёлая миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста;
- эпилепсия с непрерывными пик-волнами во время медленной фазы сна;
- приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау-Клеффнера);
- другие неклассифицируемые формы эпилепсии, не определенные выше.

3.2 Приступы без четкой генерализованности или парциальности

4. Специальные синдромы

4.1 Ситуационно-обусловленные приступы:

- фебрильные судороги;

- приступы, возникающие только под влиянием определенных ситуаций, таких, как стресс, гормональные изменения, приём лекарств, алкоголя, депривация сна.

4.2 Изолированный, неспровоцированный эпилептический приступ (или эпилептический статус).

4.3 Эпилепсия, характеризующаяся специфическим методом вызывания приступа.

4.4 Хроническая прогрессирующая парциальная эпилепсия, продолжающаяся с детства.

В данной классификации [71] уточнено понятие простых и сложных парциальных приступов. Ранее сложные парциальные приступы определялись как пароксизмы с изменением сознания, а простые — без изменения. Согласно этой классификации, под сложными парциальными приступами следует понимать пароксизмы не с изменением, а с полным выключением сознания. Следовательно, по современной классификации все приступы, протекающие с явлениями деперсонализации, сновидными состояниями, когнитивными расстройствами и пр., относятся не к сложным, а к простым парциальным, так как сознание пациента во время данных пароксизмов изменено, но не выключено, и сохраняется память о приступах. Также классификация предусматривает, что у одного пациента может быть несколько различных типов приступов. Например, приступ, начавшись как простой парциальный, может трансформироваться в сложный парциальный, а затем во вторично-генерализованный. Из классификации изъят термин «*полиморфные приступы*», который не несет какой-либо информации и не рекомендуется к употреблению. Таким образом, Международная классификация эпилепсии и эпилептических синдромов [71] является на данном этапе наиболее полной систематизацией эпилептических приступов [25].

Этиология эпилепсии

В связи с тем, что «эпилепсия» может быть проявлением различных заболеваний, очень часто достаточно трудно определить истинную причину заболевания, однако, надо стремиться к этому, так как это будет способствовать успешному лечению эпилепсии.

В зависимости от того, насколько известен этиологический фактор, эпилепсию подразделяют на идиопатическую, симптоматическую и криптогенную.

При **идиопатических** формах отсутствуют заболевания, которые могли бы быть причиной эпилепсии, и эпилепсия является как бы самостоятельным заболеванием. В настоящее время установлена генетическая детерминированность идиопатических форм эпилепсии [25]. Считается, что приблизительно около 60-70% случаев эпилепсии являются, на самом деле, идиопатическими. Идиопатическая эпилепсия наиболее распространена среди детей, подростков и у молодёжи. Идиопатические эпилепсии характеризуются связанным с возрастом дебютом, нормальным психическим и моторным развитием и отсутствием повреждения мозга. При многих формах исследование ЭЭГ при пробуждении и во сне позволяет установить диагноз и, следовательно, предполагать прогноз заболевания [1].

Под **симптоматическими** формами подразумеваются эпилептические синдромы с известной этиологией и верифицированными морфологическими нарушениями (опухоль, рубцы, глиоз, кисты и др.). Симптоматическая классификация применима при установлении чётко определённого этиологического фактора эпилепсии, например, такого, как черепно-мозговая травма (ЧМТ), дефект развития, цереброваскулярные заболевания, опухоль мозга или инфекции. Симптоматические случаи могут быть связаны с наследственными заболеваниями головного мозга и болезнями дегенерации нейронов (таких, как болезнь Альцгеймера). Симптоматические/криптогенные эпилепсии представляют собой большинство эпилепсий, являющихся длительными по течению и с тенденцией к фармакорезистентности. Они могут начинаться в любом возрасте. К ним относятся и те формы, при которых можно выявить и диагностировать церебральное повреждение, и те, при которых такое повреждение можно только предполагать. Приступы могут быть мономорфными и полиморфными. Симптомы и ЭЭГ картина зависят от

локализации эпилептогенного очага. Мезиальная височная эпилепсия находится на особом месте среди парциальных форм; она представлена типичным двухфазным паттерном с острым первым эпизодом (часто продолжительными фебрильными судорогами), за которым, после более или менее длительного латентного периода, вплоть до нескольких лет, следует хроническая фаза, характеризующаяся парциальными приступами, которые часто фармакорезистентны [1]. Симптоматическая форма эпилепсии представляет наибольшую проблему во взрослой эпилептологии, что связано с её распространённостью и трудностью лечения. Согласно исследованию группы Национального генерального практического исследования эпилепсии (NGPSE) [126], вероятная причина rozpoзнаётся в 60% случаев заболевания эпилепсией у взрослых.

Термин «**криптогенный**» (скрытый) относится к тем синдромам, причина которых остается скрытой, неясной. Данные синдромы не удовлетворяют критериям идиопатических форм, но нет доказательств и их симптоматического характера. Например, в случае сочетания эпилепсии с гемипарезом или олигофренией предполагается симптоматический характер заболевания, но при КТ и МРТ исследовании изменения в мозге не визуализируются. Данный случай классифицируется как криптогенный. Очевидно, что при совершенствовании технических возможностей нейровизуализации (например, применения позитронно-эмиссионной томографии и других), большинство криптогенных форм будет переведено в разряд симптоматических [25].

У большинства пациентов генерализованные формы эпилепсии появляются в детстве. Они могут начинаться без видимых причин (криптогенные формы) или при наличии признаков, доказывающих предшествующие повреждения мозга известной или неизвестной природы (симптоматические формы). Приступы, развивающиеся при высокой температуре у неврологически здоровых пациентов до пяти лет, обычно относятся к фебрильным приступам [1].

Усовершенствованное понимание этиологии эпилепсии приведет к ускорению разработки новых лекарственных препаратов и стратегии лечения эпилепсии. Возможно, в будущем отдельные формы идиопатической эпилепсии можно будет лечить фармакологичес-

кими препаратами, открытыми в ходе генетических исследований.

Далее мы рассмотрим основные этиологические факторы развития симптоматической эпилепсии.

Черепно-мозговая травма. У 10-15% больных после ЧМТ средней или тяжёлой степени тяжести развивается эпилепсия в форме повторяющихся и не спровоцированных приступов, проявляющихся в течение года после исходной травмы [64]. Частота и тяжесть посттравматической эпилепсии зависят от тяжести первичной ЧМТ, локализации очага, состоянии преморбидного фона (наличие повторных ЧМТ и генетической предрасположенности) [30]. Заболеваемость эпилепсией увеличивается до 35% в подгруппе больных, перенёвших внутричерепное кровоизлияние. Риск возникновения эпилепсии выше в первые несколько лет после травмы, однако, если травма была открытой или сопровождалась потерей сознания более 24 часов, риск возникновения посттравматической эпилепсии становится в 5-15 раз выше, чем для популяции в целом, и сохраняется высоким в течение 15 лет после травмы. Ряд авторов считает, что для перенесших тяжёлую черепно-мозговую травму риск возникновения посттравматической эпилепсии ниже. Ранние эпилептические приступы (возникающие в течение первой недели после травмы) встречаются у 5% и ассоциированы у взрослых с повышением риска возникновения поздних эпилептических приступов [72]. Несмотря на то, что в типичной практике ПЭП обычно назначают всем больным в острый период черепно-мозговой травмы для профилактики посттравматических приступов, последние исследования с применением методов доказательной медицины показали, что профилактическое применение фенитоина, карбамазепина или вальпроатов неэффективно в снижении риска возникновения поздних эпилептических приступов, кроме случаев тяжёлой черепно-мозговой травмы [64], поэтому не должно применяться для всех больных, а только для взрослых пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой (в том числе, внутричерепная гематома или контузия мозга по данным КТ, вдавленный перелом черепа, длительное нарушение сознания или длительная амнезия) [64].

Инсульты. Считается, что ишемический инсульт является этиологическим фактором эпилепсии у пациентов старше 60 лет в 30-50% случаев, тогда как до 60 лет — только в 26% случаев. Частота возникновения эпилептических приступов в течение 5 лет после инсульта составляет 11,5%, что почти в 15 раз выше, чем риск эпилепсии для популяции в целом, при этом в течение первых двух лет риск возникновения эпилепсии выше всего. Наличие ранних эпилептических приступов в остром периоде ишемического инсульта увеличивает вероятность развития поздних эпилептических приступов, а больные с сочетанием ранних и поздних эпилептических приступов имеют наиболее высокий риск развития постинсультной эпилепсии. После окончания острой стадии инсульта иногда больным назначают профилак-

тическое лечение с применением противоэпилептических препаратов, однако, его эффективность для всей популяции не доказана. Выделение «групп риска» эпилептических приступов в восстановительном периоде инсульта (больные в возрасте 50-59 лет, страдающие мерцательной аритмией, перенёвшие ишемический инсульт средней тяжести с формированием коркового очага размером 10-30 мм на фоне атеросклеротического стеноза) необходимо для проведения таким больным повторной ЭЭГ и дифференцированного назначения метаболической терапии (избегая тех препаратов, которые могут провоцировать приступы) [21].

Перинатальная гипоксия. Постнатальная эпилепсия развивается как осложнение приблизительно в 20-50% случаев, включающих в себя неонатальные судорожные приступы. Наиболее частой причиной неонатальных приступов является перинатальная гипоксия во время родов. У многих младенцев, страдающих этой формой травмы, развивается хроническая эпилепсия, ассоциированная с церебральным параличом и задержкой психического развития. Существующие методы терапии пока неэффективны для контроля эпилептических приступов, которые проявляются у новорождённых. Предполагается, что повреждение мозга в неонатальном периоде, следующее за перинатальной гипоксией, происходит в течение часов или дней, что предполагает наличие «терапевтического окна» для вмешательства с целью предотвращения развития эпилепсии у этих больных. Однако ни существующие препараты, ни неотложное лечение пока не помогают этой подгруппе больных [77, 78].

Инфекции. Пациенты, перенёвшие энцефалит или бактериальный (не асептический) менингит, имеют риск развития эпилепсии в 4-6 раз выше, чем в обычной популяции. Около 5% имеют эпилептические приступы в дебюте инфекционного заболевания центральной нервной системы, для них риск последующего развития эпилепсии также повышен. Вероятность развития эпилепсии выше в первые два года после инфекционного заболевания, причем при менингите риск снижается с течением времени и через 5 лет возвращается к исходному уровню (до заболевания), а при энцефалите риск развития эпилепсии, наоборот, повышается и остается таким в течение, по крайней мере, 20 лет [72].

Опухоли. Заболеваемость новообразованиями центральной нервной системы увеличивается с возрастом, поэтому риск развития эпилепсии вследствие интракраниальной опухоли мозга также выше для взрослых пациентов. Кроме того, эпилептические приступы часто бывают первым, манифестирующим признаком опухоли головного мозга [72].

Дегенеративные заболевания нервной системы. 10-15% пациентов с болезнью Альцгеймера имеют спровоцированные эпилептические приступы в течение своего заболевания, что превышает вероятность их развития в общей популяции более чем в 10 раз. Рассеянный склероз повышает риск развития эпилепсии в три раза [72].

Злоупотребление алкоголем. Риск развития эпилепсии увеличивается с увеличением ежедневной дозы алкоголя: при употреблении ежедневно менее 50 г алкоголя риск не отличается от обычного для данной популяции, но при употреблении более 300 г алкоголя ежедневно он увеличивается в 20 раз. Считают, что на долю хронического алкоголизма приходится до 20% вновь диагностированных случаев эпилепсии [72].

Задержка умственного развития и церебральный паралич. Эпилепсия встречается у 10% детей с задержкой умственного развития (задержка умственного развития диагностируется, если коэффициент интеллекта (IQ) ниже 70, и она не связана с генетическими заболеваниями) и у 10% детей с церебральным параличом. Для этих категорий пациентов риск развития эпилепсии возрастает с увеличением степени умственных и физических нарушений. Если оба фактора сочетаются, то эпилепсия возникает более чем у 50% таких больных [72].

В целом, у новорождённых на первое место развития парциальной эпилепсии выходят различные инфекционные заболевания, нарушения метаболизма (такие как недостаток витамина B₆, гипогликемия, гипокальциемия), перинатальная гипоксия, интракраниальные кровоизлияния, крупные мозговые мальформации. У подростков на первое место выходят фебрильные судороги, дисметаболические или дегенеративные заболевания, идиопатические и генетические синдромы, инфекции, дисплазии. В подростковом возрасте и у взрослых на первое место среди причин развития парциальной эпилепсии выходят мезиальный темпоральный склероз, идиопатические и генетические синдромы, дегенерации, дисплазии, травматические повреждения головного мозга, опухоли. У взрослого населения трудоспособного возраста среди причин парциальной эпилепсии преобладают травмы, дисметаболические нарушения, алкоголь, мезиальный темпоральный склероз, инфекции, дегенерации. В пожилом и старческом возрасте среди причин парциальной эпилепсии преобладают цереброваскулярные заболевания, злоупотребление алкоголем, использование не-

которых лекарственных средств, опухоли, дегенерации (включая болезнь Альцгеймера). Во многих случаях не одно, а два или более заболеваний могут быть причинами или факторами риска развития парциальной эпилепсии или парциальных эпилептических припадков.

Генетические аспекты. Нарастающий объём данных молекулярных исследований подтверждает мнение, что определённые синдромы эпилепсии, в действительности, имеют в своей этиологии генетический компонент, который или прямо влияет на функции мозга, или же предрасполагает человека к эпилептогенным состояниям. Эпилепсия часто встречается в семьях, в которых риск развития этой болезни у детей примерно втрое больше, чем в других семьях. Доказательство генетической основы эпилепсии подтверждается анализом связей в большом числе семейных родословных, изучением близнецов и другими исследованиями гомогенных популяций. При этом в большинстве случаев эпилепсии вероятность её развития обусловлена более чем одним геном. Действительно, огромная вариабельность синдромов эпилепсии чётко отделяет её от других генетических болезней, таких, например, как хорей Гентингтона, которая обусловлена мутацией одного гена [77, 78].

Если ещё несколько лет назад не было известно ни одной генной мутации, ведущей к эпилепсии, то теперь их известно, по меньшей мере, двенадцать. Среди них заслуживают внимание четыре дефекта одного гена, которые влияют на функцию ионных каналов. Другие недостатки одного гена могут быть причиной грубых структурных дефектов или же пороков развития мозга. В настоящее время все идентифицированные факторы риска одного гена клинически соответствуют очень небольшому числу пациентов, возможно, 1% всей популяции больных эпилепсией. Однако выявление новых генетических изменений может оказаться полезным для большей группы пациентов для проведения в будущем медико-генетического консультирования, использования в лечении препаратов, созданных методом генной инженерии [77, 78].

Патофизиология эпилепсии

Хотя полное понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе эпилепсии, ещё предстоит выяснить, теперь уже понятно, что эпилептические синдромы возникают вследствие повышенной нейронной возбудимости при несовершенстве защитных собственных антиэпилептических систем организма.

Для развития эпилепсии необходимо наличие стойкого очага эпилептической активности, обусловленного органическим поражением головного мозга. В то же время эпилептизация нейронов, их особое состояние, определяющее «судорожную готовность» мозга в очагах его органического поражения и степень эпилептического влияния этих очагов на мозговые структуры, зависит и от преморбидных особенностей организма, в частности, от эпилептического предрасположения, генетического или приобретенного характера, определяющего большую вероятность у больного эпилептического припадка при поражении мозга.

В настоящее время благодаря использованию современных методов нейровизуализации и гистологического исследования мозга накоплен большой материал, позволяющий выделить три категории изменений в мозге, которые могут быть основой эпилептогенеза [30].

Соответственно схеме Spenser S. et al., 1998 г., первая категория характеризуется на макроуровне врожденным нарушением развития (дисгенезия), на микроуровне — синаптической дезорганизацией, на функциональном уровне — нейрональной гиперсенситивностью. Соответствующие изменения второй категории — приобретенные нарушения развития мозга, синаптическая реорганизация и нейрональная сверхчувствительность. Третья категория характеризуется на макроуровне последствиями экзогенного поражения (например, посттравматическими, противовоспалительными и др.), на микроуровне — нарушениями в системе «капилляр-нейроцит-глиоцит» с развитием фокальной ишемии, на функциональном уровне — превалированием возбуждения или дефицитом ингибирования. Верификация эпилептогенного очага ложится в основу выработки тактики лечебных мероприятий [30].

Если рассматривать патофизиологические механизмы развития эпилепсии, то в нормальных физиологических условиях, движение ионов через мембранные

каналы нейронов контролирует распространение электрических сигналов вдоль нейрона. Ненормальные паттерны сверхвозбуждения, чаще всего, являются результатом нарушения функции мембранных белков, регулирующих транспорт этих ионов через мембрану (включая Na^+ , K^+ и Ca^{2+}). Кроме того, для передачи возбуждения между нейронами необходимо их соединение, а судорожная активность может возрасти вследствие излишней или недостаточной выраженности сигналов, которые являются промежуточным звеном электрической активности между клетками.

Ионные каналы. Нейроны передают электрические сигналы через аксон, содержащий водный раствор солей и белков. Это содержимое клетки отделяет от внешней внеклеточной среды клеточная мембрана нейрона. С каждой своей стороны мембрана относительно, но не абсолютно непроницаема для положительно и отрицательно заряженных ионов. Электрический потенциал на мембране генерируется благодаря градиенту концентрации ионов, первично создающемуся при селективном распределении положительно заряженных ионов натрия (Na^+) и калия (K^+). Клеточная мембрана более проницаема для ионов K^+ , чем для ионов натрия Na^+ . Как результат, исходно концентрирующиеся в клетке ионы K^+ диффундируют через клеточную мембрану в межклеточную среду. С другой стороны, ионы Na^+ , которые исходно сконцентрированы вне клетки, ограничены в возможности проникать через мембрану внутрь клетки. Результатом этого является постепенная поляризация заряда с избытком положительно заряженных Na^+ и K^+ , находящимися вне клетки, и относительно немногими K^+ ионами, расположенными внутри. Это состояние известно как *потенциал покоя*.

Потенциал действия является триггерным, «взрывным» событием, происходящим по принципу «всё—или—ничего». Когда электрический сигнал центральной нервной системы (ЦНС) стимулирует нейрон, натриевые каналы нейрональной мембраны мгновенно изменяют свою конфигурацию, допуская быстрый переход Na^+ через мембрану внутрь клетки. Процесс деполяризации усиливает внезапные изменения мембранного потенциала. Возрастающий электрический заряд, вызванный сдвигом потенциала, вновь повыша-

ет проницаемость, на этот раз изменяя конфигурацию калиевых каналов и вызывая быстрое перемещение ионов K^+ через мембрану из клетки. Локальный ток, генерируемый движением ионов K^+ , способствует стимуляции смежной зоны аксона, вынуждая повторение цикла и позволяя нервному сигналу распространяться по длине аксона.

На этой стадии полярность мембраны в инициальном сегменте аксона изменяется на противоположную, при этом ионы K^+ увеличивают свою концентрацию вне клетки, а ионы Na^+ преобладают внутри. Ионные концентрации восстанавливаются в потенциал покоя с помощью натриевого и калиевого насосов, заключённых внутри клеточной мембраны. Локализация ионных каналов вдоль мембраны аксона графически изображена на рис. 7.

Эпилептические приступы происходят тогда, когда группа нейронов даёт патологический разряд, образуя избыточный уровень потенциалов действия. Одной из возможных движущих сил этого явления является дефект в натриевых или калиевых каналах нейрональной клеточной мембраны. Так как ионные каналы играют ключевую физиологическую роль в регуляции возбудимости головного мозга, даже самые тонкие различия в их чувствительности могут изменять нейрональную мембрану от состояния равновесия до состояния аксонального разряда.

Уже установлено, что многие противосудорожные средства осуществляют свои эффекты через Na^+ -канал: первично действуют — *фенитоин, карбамазепин, ламотриджин, окскарбамазепин*; вероятно действуют — *зонизамид, фелбамат и топирамат*; возможно действуют — *вальпроаты и габапентин* [6].

Теоретически, лекарственные вещества соединяются с Na^+ -каналом и стабилизируют его в неактивном состоянии, препятствуя потоку ионов после электрического стимула. Таким образом, градиент Na^+ возрастает вне клеточной мембраны, и исходная волна деполяризации мембраны блокируется, требуя стимула большего уровня для генерирования потенциала действия (который, как было отмечено ранее, является событием по типу «всё—или—ничего»).

Через Ca^{2+} -канал первично действует *этосуксимид*; вероятно действуют — *зонизамид и топирамат*; возможно действуют — *фенобарбитал, вальпроаты, ламотриджин, окскарбазепин, габапентин, фелбамат и леветирацетам* [6].

В недавнем прошлом модели скрининга лекарств имели тенденцию к неспецифичности и упрощённости. Были разработаны типичные анализы для тестирования соединений против эпилептических приступов, химически индуцированных у животных, или при изучении электрически стимулированных срезов мозга *in vitro*. Исследователи часто приходили к заключению о влиянии противосудорожных препаратов на натриевые каналы, используя электроды для измерения электрофизиологических паттернов активности мозга.

О самих ионных каналах было известно сравнительно мало. Со временем эти модели были признаны недостаточными отражающими сущность развития эпилепсии, поскольку они вели к разработке лекарств, которые просто широко угнетали ЦНС. Вместо подавления искусственно индуцированной электрической активности, сейчас поддерживается идея о том, что новые противосудорожные средства должны предотвращать лёгкие, непредсказуемые и спонтанно нарастающие электрические разряды, которые в типичных случаях характеризуют эпилепсию.

Достижения генетики и молекулярной биологии прокладывают путь к подобным будущим исследованиям. Мутации одного гена только в последнее время идентифицированы как причина дефектности субъединиц Na^+ - и K^+ -каналов. Используя специфические субъединицы ионных каналов, как мишени в открытии лекарств, будущий поиск может выявить новые классы высоко специфичных лекарственных средств.

При генерализованной эпилепсии с фебрильными приступами мутация гена *SCN1B* специфически заменяет высоко реакционную аминокислоту цистеин на триптофан. Эта замена аминокислот разрушает химические связи, которые создают трехмерную форму структуры белка, изменяя внешний рельеф Na^+ -канала и, таким образом, изменяя паттерны тока ионов через мембрану. Скрининговые испытания лекарственных препаратов, нацеленные на эту мутантную форму Na^+ -канала, могли бы потенциально оценить изменения в натриевой проводимости, которая передаётся рецептору различными соединениями и природными веществами. Успешная попытка могла бы дать высокоселективное и узконаправленное вещество для подавления эпилептических приступов, но необязательного для связывания всех Na^+ -каналов в ЦНС.

В сходном примере при попытках открытия лекарств можно было бы использовать мутации генов, кодирующих K^+ -каналы, связанных с доброкачественными судорогами новорождённых. Гены *KCNQ2* и *KCNQ3*, локализованные в отдельных хромосомах, кодируют две особые, но структурно взаимосвязанные субъединицы рецептора. Исследование показало, что когда обе субъединицы *KCNQ2* и *KCNQ3* составляют K^+ -канал, его проводимость возрастает десятикратно по сравнению с нормальной функцией канала, включающего в себя одну субъединицу. В связи с тем, что токи K^+ подавляют генерирование потенциала действия, комбинация *KCNQ2/KCNQ3* способствует поддержанию нейрональной возбудимости в равновесии. Мутации даже одного из этих генов приводят к эпилептическому фенотипу, способствуя снижению току ингибирующих ионов в K^+ -каналах.

Синаптические механизмы. Тогда как потенциалы действия передают сигналы через аксон, для проведения электрического сигнала от одного аксона к другому, требуются дополнительные механизмы. Передача

возбуждения между нейронами осуществляется через синапсы. Синапс - это функциональный контакт между нейронами, где электрическая информация передается и модулируется. В любом нейроне могут существовать сотни или даже тысячи синапсов. В этой сложной схеме нейрон, являющийся источником электрического сигнала, называется *пресинаптическим окончанием*, а нейрон, являющийся мишенью сигнала, *постсинаптическим окончанием*. На рис. 7 изображены межклеточные механизмы связи в синапсе.

Большинство синаптических контактов головного мозга являются химическими по своей природе. Потенциал действия, достигающий пресинаптического окончания, включает выделение нейротрансмиттера, химического вещества, которое диффундирует через синапс и связывается с постсинаптической мембраной. Полагают, что когда потенциал действия достигает окончания нейрона, изменение потенциала вызывает приток Ca^{2+} в пресинаптическое окончание. Внутриклеточный Ca^{2+} позволяет нейротрансмиттерам связываться с цитоплазматическими везикулами, кото-

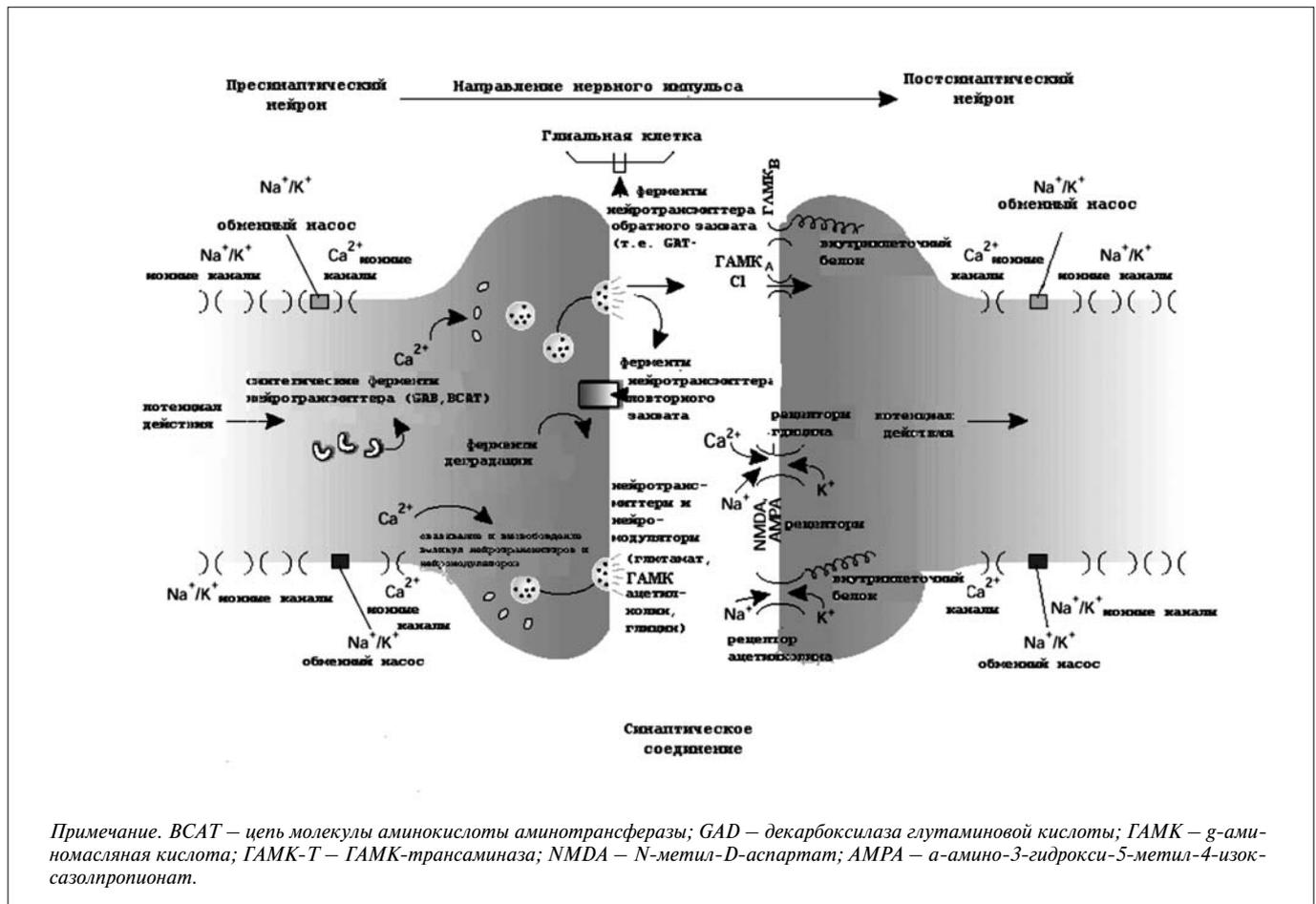
рые сливаются с пресинаптической мембраной, и впоследствии высвобождаются в синаптическую щель. Такой «ансамбль» нейротрансмиттер-везикула затем диффундирует и связывается со специфическими рецепторами в постсинаптическом окончании.

Нейротрансмиттеры действуют непосредственно на мембранные каналы постсинаптической мембраны, изменяя её проницаемость и способствуя транспорту ионов. Функциональное действие нейротрансмиттеров варьирует. В зависимости от свойств конкретного выделяемого вещества на постсинаптический нейрон могут быть переданы либо возбуждающие, либо тормозящие воздействия. Главный нейротрансмиттер возбуждения в мозге - аминокислота L-глутамат. Нейротрансмиттером, преимущественно регулирующим торможение в синапсе, является другая аминокислота - γ -аминомасляная кислота (ГАМК). Другой тормозной аминокислотой является глицин.

Посредством активации ГАМК первично действуют: *фенобарбитал, бензодиазепины, вигабатрин, тиагабин*; вероятно действуют — *вальпроаты, габапентин*,

Рис. 7

Механизм нейротрансмиссии



топирамат и фелбамат; возможно действует — *леветирацетам* [6].

Посредством снижения стимулирования глутаматного переноса, вероятно, действуют *фелбамат и топирамат*; возможно действуют — *фенобарбитал, вальпроаты и леветирацетам* [6].

Кроме нейротрансмиттеров, пресинаптический сигнал может освобождать в синапсе другие вещества, известные как *нейромодуляторы*. Эти химические вещества взаимодействуют с постсинаптическими рецепторами, но прямо не изменяют потенциал на мембране. Вместо этого они активируют внутриклеточные ферменты, связанные с рецепторами клеточной поверхности. Таким образом, нейромодуляторы изменяют нейрон-мишень на внутриклеточном уровне, стимулируя или ингибируя различные биохимические процессы. Нейромодуляторы включают моноамины, такие как дофамин и серотонин, а также пептидные гормоны, такой как адренокортикотропный гормон (АКТГ). Уникальным соединением, которое действует и как нейротрансмиттер, и как нейромодулятор является ацетилхолин.

Рецепторы и для нейротрансмиттеров и для нейромедиаторов представляют собой ключевые мишени для разработки противоэпилептических лекарственных препаратов. Рецепторы глутамата привлекают значительный интерес учёных в воспроизведении приступов эпилепсии. При блокировании рецепторов глутамата малыми молекулами или природными соединениями можно было бы теоретически подавить передачу возбуждающей электрической активности с одного нейрона на другой. Напротив, прямой агонизм рецепторов ГАМК или глицина должен был бы усилить передачу тормозной активности между нейронами. Хотя рецептор ацетилхолина традиционно не связывают с эпилепсией, современные генетические открытия включили его в очень специфический эпилептический синдром. Далее будет кратко рассмотрено несколько ключевых синаптических рецепторов, связанных с эпилепсией и обсуждена их потенциальная роль в разработке новых противоэпилептических препаратов.

Рецепторы NMDA. Мишенью для аминокислоты L-глутамата является рецептор N-метил-D-аспартат (NMDA), потенциал-зависимый ионный канал, который состоит из нескольких субъединиц. Изменения в стехиометрии субъединицы рецептора NMDA изменяет свойства ионного канала и может или усилить, или снизить нейрональное возбуждение. В нормальных условиях рецептор позитивно настроен на Mg^{2+} и непроницаем для Na^+ , K^+ и Ca^{2+} . Когда поступает электрический сигнал, рецептор меняет свою форму, пропуская Mg^{2+} и, позволяя свободно проходить другим ионам, включая, что наиболее примечательно, Ca^{2+} .

Большое число данных показывает, что NMDA рецепторы играют роль в ряде заболеваний головного мозга и в нарушениях, которые случаются при острых

повреждениях головного мозга. Десятилетиями исследователи знали, что глутамат токсичен для нейронов в клеточной культуре. В частности, было показано, что избыток глутамата в рецепторах NMDA способствует «сверхпотоку» Ca^{2+} в нейрон, что вызывает повреждение нейрона или его гибель (апоптоз). Предположительно, во время приступа сверхактивные рецепторы NMDA вносят свой вклад в апоптоз в чувствительных зонах гиппокампа и коры головного мозга, приводя к постоянному рубцеванию нервной ткани. Как полагают, повреждения головного мозга при таком тяжёлом приступе могут затем способствовать появлению хронической повышенной возбудимости. Эта гипотеза предлагает возможный механизм возникновения эпилепсии при черепно-мозговых травмах, инсультах и дефектах развития. В настоящее время, ряд экспериментальных моделей направлен на то, чтобы показать, что блокирование NMDA рецепторов высокоспецифичным веществом после острой травмы предотвращает вход Ca^{2+} в нейрон и, соответственно, апоптоз, что, возможно, предупреждает начало патогенеза эпилепсии и подверженности к припадкам.

Рецепторы AMPA. Рецептор AMPA (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат) является другим подвидом рецептора из класса рецепторов глутамата. Хотя AMPA рецептор традиционно недооценивался на фоне NMDA рецептора в исследовании эпилепсии, сейчас начинают понимать его потенциально большое значение в этом заболевании. В отличие от NMDA рецептора, AMPA рецептор относительно непроницаем для Ca^{2+} в нормальных физиологических условиях. Это свойство принадлежит одной из ключевых субъединиц AMPA рецептора, названного GluR2. Субъединица содержит положительно заряженный аминокислотный остаток (аргинин), который ориентирован в мембранном канале AMPA рецептора, блокирует или отталкивает положительно заряженные ионы Ca^{2+} .

Исследователи идентифицировали генетическое переключение, которое контролирует, содержит ли GluR2 субъединица положительно заряженную аминокислоту аргинин, или электрически нейтральную аминокислоту глутамин. Моделирование на животных выявило эпилептический фенотип в случае, когда аргинин содержащая субъединица была заменена на субъединицу, содержащую глутамин. Таким же образом, как с рецептором NMDA, патофизиологические механизмы включаются далее при входе Ca^{2+} на рецептор AMPA, что создаёт иную сторону фармакологической возможности. Синдром Расмуссена (симптоматическая фокальная эпилепсия) представляет собой форму эпилепсии человека, вызванной аутоиммунным поражением GluR3, другой субъединицы рецептора AMPA. Предполагают структурную гомологию между внеклеточным доменом субъединицы рецептора AMPA и белками, экспрессируемыми бактериями. Молекулярная мимикрия белка, экспрессируемого во внедренном патогенном микроорганизме, может «обма-

нуть» иммунную систему в распознавании собственных АМРА белков как чужеродных. Синдром Расмуссена - исключительно редкая форма эпилепсии, но он представляет собой пример ещё одного физиологического механизма, ранее неизвестного в патогенезе болезни. Эксперты отмечают, что примерно у 5% больных с мезиальной темпоральной эпилепсией выявляется локализованное воспаление. Это может свидетельствовать о том, что механизмы, сходные с энцефалитом Расмуссена, могут принимать участие в патогенезе других форм эпилепсии.

Рецепторы ГАМК. Поскольку ГАМК (g-аминомасляная кислота) - главный тормозной нейротрансмиттер ЦНС, многие исследователи и разработчики лекарственных препаратов сосредоточились на соединениях, усиливающих его активность. Функция ГАМК заключается в сшивке одного из двух различных участков нейрональных мембран. Рецептор ГАМК_A - один из таких участков. При связывании ГАМК этот рецептор влияет на открывание каналов для ионов Cl⁻ и на движение его через клеточную мембрану. Этот ионный поток встречается с движением положительно заряженных ионов, которые в норме требуются для генерирования потенциала действия. Рецептор ГАМК_B, действие которого ещё недостаточно понято, функционирует совершенно другим образом. Предполагают, что этот рецептор связан с внутриклеточными белками, которые непрямым образом блокируют Ca²⁺-каналы или активируют K⁺-каналы.

Традиционно в ГАМК-зависимых противоэпилептических средствах зачастую используют прямое средство рецепторного комплекса к ГАМК, чаще всего, к ГАМК_A. Однако более новые подходы к ГАМК-зависимому торможению сосредоточены на предотвращении деградации ГАМК в синапсах путём блокирования

ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т), ключевого фермента деградации, способного регулировать уровень ГАМК в головном мозге. Другой возможный механизм заключается в предупреждении повторного включения ГАМК в синапс, что часто может быть вызвано окружающими глиальными клетками мозга.

Рецепторы ацетилхолина. Несмотря на то, что никотиновые ацетилхолиновые рецепторы нейронов найдены в большинстве отделов мозга и, по меньшей мере, включают десять разных субъединиц, что теоретически позволяет насчитывать более тысячи различных рецепторных подтипов. Из-за такого удивительного разнообразия биологическая роль рецептора в патогенезе эпилепсии не была ранее полно исследована. Ген CHRNA-4 кодирует α4-субъединицу никотинового ацетилхолинового рецептора, лиганд-блокирующий ионный канал, что вносит огромный вклад в патогенез эпилепсии. α4-субъединица - наиболее часто встречающаяся субъединица никотинового ацетилхолинового рецептора.

Эпилептический фенотип проявляется в случае миссенс-мутации в α4 с заменой аминокислоты серина на фенилаланин. Такая замена происходит в трансмембранном домене рецепторных белков, что приводит к снижению активности рецептора из-за ускоренной десенситилизации и замедленной ресенситилизации. В ранних исследованиях было высказано предположение, что в мутантных никотиновых ацетилхолиновых рецепторах снижен ток ионов Ca²⁺ в пресинаптическом окончании. Дефицит уровня внутриклеточного Ca²⁺ может приводить к неэффективному выделению тормозного нейротрансмиттера ГАМК в синапсе. В настоящее время не существует препаратов или средств неотложной помощи, прицельно влияющих на ацетилхолиновые рецепторы головного мозга.

Современные средства терапии эпилепсии

Основным средством профилактики и купирования эпилептических приступов традиционно считается применение противоэпилептических препаратов (ПЭП). Многие из используемых в наши дни ПЭП применяются достаточно давно — более 20 лет. Эти лекарства обозначены как **ПЭП первого поколения (ПЭП-I)**. Они включают в себя лекарства первой линии терапии, используемые в настоящее время для лечения большинства эпилептических приступов: *вальпроаты, карбамазепин, фенитоин, этосуксимид, бензодиазепины и барбитураты*.

Выбор лекарственной терапии в лечении эпилепсии, главным образом, зависит от формы эпилепсии и эпилептических приступов. Во всём мире в терапии **парциальных приступов** наиболее часто используют *фенитоин, карбамазепин и вальпроаты*. Для лечения **генерализованной эпилепсии** обычно препаратом выбора первой линии являются *вальпроаты*. При **неклассифицируемых приступах** используют *фенитоин, карбамазепин и вальпроаты* [77, 78].

Большинство ПЭП-I обладают нелинейной фармакокинетикой вследствие абсорбции, высокой степени связывания с белками или высокого метаболизма в печени. Следствием этого является значительная вариабельность необходимых доз, что уменьшает возможность прогнозировать эффект от увеличения дозы в процессе титрации. В клинической практике это вызывает проблему лекарственных взаимодействий, ингибирования или индукции печёночных ферментов.

Действие большинства ПЭП-I связано с токсическими неблагоприятными реакциями (НР), поэтому следует проводить терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) концентрации препаратов в крови, для обеспечения лечебных, а не токсических уровней. Другой причиной для проведения ТЛМ может быть недостаточная эффективность средней терапевтической дозы данного ПЭП-I у данного пациента вследствие особенностей метаболизма, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики, что клинически будет проявляться сохранением или учащением эпилептических приступов.

В настоящее время доказано, что все ПЭП-I могут вызывать врожденные аномалии различной степени

тяжести у детей, если их матери, страдающие эпилепсией, получали препараты во время беременности (например, аномалии возникают у 4-10% детей), однако вопрос об их сравнительном тератогенном потенциале до сих пор не решён [33].

За последние 10-15 лет в мире появилось девять новых препаратов. По совокупности они известны как **ПЭП второго поколения (ПЭП-II)**. ПЭП-II включают в себя *ламотриджин, топирамат, леветирацетам, габапентин* и не зарегистрированные в 2004 г. в России, но доступные в других странах: *тиагабин (Габитрил), зонисамид (Зонегран) и фелбамат (Фелбатол, Талокса)*. Некоторые препараты были зарегистрированы в России, но в силу разных причин не получили распространения, и не продавались на территории РФ в 2004 г. К ним относится *вигабатрин (Сабрил, производитель «Hoechst Marion Roussel Ltd»)*, был зарегистрирован в России ещё в 1998 г. фирмой «Marion Merrel Ltd»); *окскарбазепин (Трилентал, фирма «Novartis Pharma»*, зарегистрирован в 2004 г).

Хотя пока не доказано, что эффективность ПЭП-II убедительно больше или меньше, чем у ПЭП-I, они имеют ряд преимуществ в виде хорошей переносимости, большего удобства в подборе терапии и меньшего риска развития НР, однако в силу ряда причин многие ПЭП-II играют второстепенную роль в лечении эпилепсии, выступая скорее в качестве дополнения, чем терапевтической альтернативы ПЭП-I. Основной причиной этого является их высокая стоимость и недостаточная информированность врачей о возможностях ПЭП-II. Ещё одной проблемой может быть применение ПЭП-II, подвергающихся быстрой элиминации, что влечёт за собой увеличение кратности приёма и уменьшает действенность препарата.

Был проведен анализ, который показал, что в большинстве стран чаще всего назначают ПЭП первого поколения (вальпроаты — 38%, карбамазепин — 36% и фенитоин — 21%) (табл. 5). ПЭП второго поколения играют второстепенную роль и применяются значительно реже: ламотриджин в 11% случаях, топирамат всего лишь в 5% случаев; другие и того реже. Как видно из табл. 5, вальпроаты достаточно широко применяют-

Таблица 5

Процентное распределение назначений некоторых противоэпилептических препаратов в западных странах, 2000 г. [77, 78]

ПЭП	США	ФР	Г	ИТ	ИП	ВБ	ЯП	В среднем
Вальпроаты	20%	70%	27%	21%	31%	28%	47%	38%
Карбамазепин	33%	24%	45%	48%	43%	40%	24%	36%
Фенитоин	47%	4%	14%	4%	23%	18%	36%	21%
Ламотриджин	11%	7%	8%	18%	8%	22%	6%	11%
Топирамат	6%	3%	5%	15%	4%	4%	3%	5%
Этосуксимид	Н.Д.							

Примечание. Н.Д. – нет данных; РФ – Российская Федерация; США – Соединённые Штаты Америки; ФР – Франция; Г – Германия; ИТ – Италия; ИП – Испания; ВБ – Великобритания; ЯП – Япония.

ся во всех развитых странах мира. Это привело к тому, что во Франции и Японии, например, вальпроаты постепенно превращаются в основной противосудорожный препарат, используемый в лечении в среднем у 38% больных эпилепсией. Вальпроаты постепенно вытесняют карбамазепин, который в 2003 г. в мире был назначен в 36% случаев и фенитоин – в 21% случаев; хотя противоэпилептические препараты второго поколения – ламотриджин и топирамат (11 и 5% соответственно) начали приближаться к лидерам по объёму продаж ПЭП в мире (табл. 5) [34, 77, 78].

К сожалению, в России ситуация несколько иная (рис. 8 и 9). На 305 769 зарегистрированных в 2000 г. больных эпилепсией (табл. 1 и 2) [24] было назначено 399 430 препаратов, что соответствует 1,3 препарата на одного больного [34]. Большинство больных с эпилепсией (55,9%) получают «устаревшие» ПЭП-I – барбитураты (фенобарбитал, бензонал, панглюферал и гексамидин) [34]. Из более «новых» ПЭП-I на карбамазепин приходится 27,8% назначений (основной препарат группы – генерик *Финлепсин*, фирмы АВД; инновационный *Тегретол*, фирмы Новартис Фарма занимает скромное место). Вальпроаты назначаются всего 8,1% больных (основной препарат группы – оригинальный препарат *Депакин*, фирмы Санофи-Авентис). Из группы бензодиазепинов *клоназепам* получают 3,2% больных. Фенитоин (*Дифенин*, ОАО «Фармакон») получают 3,1% пациентов. Из ПЭП-II ламотриджин назначается в 1% случаев (основной препарат – инновационный *Ламиктал*, фирмы ГлаксоСмитКляйн). Этосуксимид (*Суксилеп*, фирмы Йенафарм/Шеринг) имеет малую популярность у врачей – всего 0,4% назначений [34].

Таким образом, ситуация в России отличается от западных стран тем, что больше половины больных (55,9%) получают лечение недостаточно эффективными препаратами, имеющими огромное число побочных эффектов – барбитуратами, наиболее «древними» ПЭП, которые являются сильнодействующими депрессантами ЦНС. Все барбитураты вызывают привыкание, а их неблагоприятные реакции (НР) включают излишнюю седацию ЦНС, нарушение функции позна-

вательной способности, летальное угнетение дыхания, гипотензию и взаимодействие с препаратами. Эти НР в значительной мере способствовали переводу фенобар-

Рис. 8

Количество пациентов и процентное распределение назначений некоторых, зарегистрированных ПЭП в России в 2003 г. в торговых наименованиях [34]

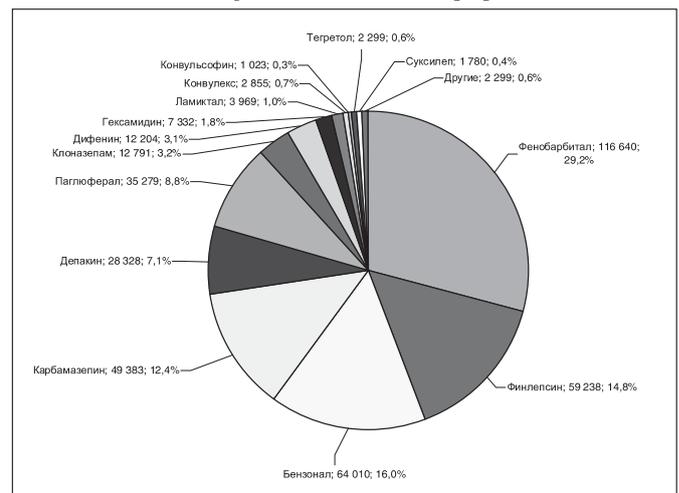
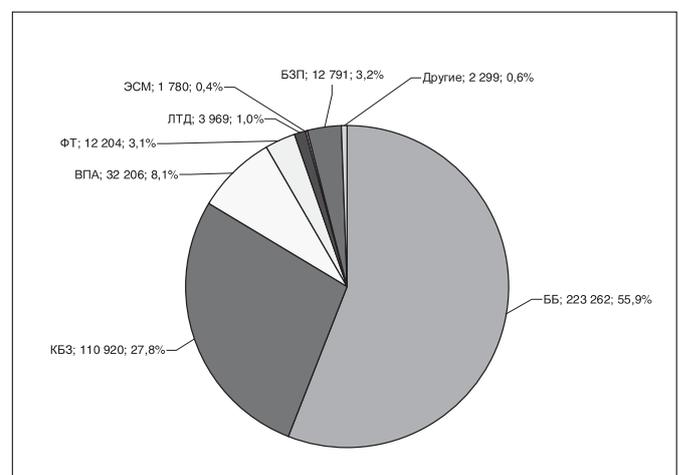


Рис. 9

Количество пациентов и процентное распределение назначений некоторых, зарегистрированных ПЭП в России в 2003 г. группам/МНН [34]



битала и других барбитуратов в развитых странах (но не в РФ!) в разряд почти не назначаемых препаратов для лечения эпилепсии. Из группы карбамазепинов преобладают генерики; и, наоборот, из группы вальпроатов – инновационные препараты. Кроме ламотриджина, ПЭП-П в России почти вообще не назначаются.

По определению ВОЗ, следующие противоэпилептические препараты должны быть всегда доступны для пациента как необходимые: *вальпроат натрия, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, этосуксимид, диазепам* [7].

ПЭП первого и второго поколений действуют при помощи одного или нескольких главных механизмов (табл. 6). Наиболее обычными являются следующие:

ингибирование повторных, высокочастотных возбуждений нейронов при помощи блокады потенциал-зависимых натриевых каналов

потенцирование постсинаптического торможения, осуществляемого нейротрансмиттерами, например, ГАМК.

Полагают, что механизмы действия многих ПЭП похожи (табл. 6) [6], тем не менее, характер эффективности необычайно различен у разных больных. Подобная нелогичность между научной теорией и клинической практикой позволяет предположить, что эти вещества могут действовать на одну или более неизвестную мишень в ЦНС.

ПЭП первого поколения, зарегистрированные в России

Барбитураты – наиболее «древние» ПЭП, являются сильнодействующими депрессантами ЦНС.

Представители класса – фенобарбитал (*Фенобарбитал*, ICN Октябрь г. Санкт-Петербург; Усолъе-Сибирский ХФК ОАО), бензобарбитал (*Бензонал*, Московский эндокринный завод; Фармакон), примидон (*Гексамидин*, Акрихин) и *Паглюферал* (Московская фармфабрика).

К сожалению, в России врачи **слишком часто** назначают барбитураты (ББ) для лечения больных с эпилепсией. Они занимают первое место по количеству назначений (рис. 9). Так, барбитураты в 2003 г. были назначены 55,9% больных или 223 262 чел. (рис. 9), причём в основном Фенобарбитал – 29,2% (116 640 чел.); Паглюферал – 8,8% (35 279 чел.) и 1,8% (7 332 чел.) – Гексамидин (рис. 8). Общий объём фармацевтического рынка барбитуратов в 2003 г. в РФ достиг 13% от всех ПЭП (рис. 3), наибольший у Бензонала – 5,9% (рис. 1).

Барбитураты могут быть показаны для лечения парциальных и тонико-клонических, миоклонических и атонико/тонических приступов.

Их первичный механизм действия заключается в повышении концентрации ГАМК в головном мозге посредством ингибирования либо повторного захвата ГАМК в синапс, либо его распада. Некоторые исследователи предполагают, что барбитураты, возможно, могут действовать и вторым способом, включающим

ингибирование вхождения ионов через Ca^{2+} -каналы Т-типа. Есть мнение, что барбитураты, возможно, ингибируют стимулирование глутаматного переноса. Однако, два последних эффекта достаточно слабо выражены, а их вклад в борьбу с приступами носит минимальный характер [6].

Фенобарбитал, и, возможно, другие барбитураты, могут обострять абсансные приступы, особенно у пациентов с генерализованными идиопатическими эпилепсиями. Вовлечение фенобарбитала в усугубление других типов приступов также не редко, хотя сообщалось об участии его в ухудшении эпилептического негативного миоклонуса у детей с мягкой роландической эпилепсией [27].

Фенобарбитал, как и все барбитураты, вызывает привыкание, и его неблагоприятные реакции (НР) включают угнетение ЦНС, нарушение интеллектуальной функции, летальное угнетение дыхания, гипотензию и взаимодействие с рядом препаратов. При лечении фенобарбиталом и гексамидином может развиваться мегалобластная анемия. В целом, дозозависимыми НР являются утомляемость, усталость, депрессия, бессонница (у детей), гиперкинезы (у детей), возбудимость (у детей), агрессивность, ухудшение памяти, нарушение либидо, импотенция, дефицит фолатов, неонатальные кровотечения, гипокальциемия, остеомаляция. НР, развивающимися по механизму идиосинкразии – сыпь, эксфолиация, токсический парциальная эпидермальный некроз, гепатотоксичность, тератогенность.

Фенобарбитал чаще, чем фенитоин, карбамазепин или вальпроевая кислота, вызывает нарушения поведения. Приём фенобарбитала часто приводит к снижению успеваемости в школе и интеллектуально-мнестическим нарушениям [128]. Частота поведенческих нарушений при приёме барбитуратов составляет 20-40% и может достигать 60% у детей с задержкой развития [89]. Факторами риска являются: органическое поражение головного мозга, сложные парциальные приступы, височная и лобная формы эпилепсии. Барбитураты могут вызвать агрессию, аутоагрессию, симптомы депрессии, гиперактивность, синдром гиперактивности с дефицитом внимания (у 18-40% детей), раздражительность, нарушение сна, приступы гнева, оппозиционное поведение, отказ от выполнения врачебных назначений [80, 89]. В связи с этим Международная противоэпилептическая лига рекомендовала значительно сузить показания к применению барбитуратов, особенно в детской эпилептологии [108, 123, 124].

Таким образом, выраженные НР в значительной мере способствовали переводу фенобарбитала и других барбитуратов в разряд мало употребляемых в мире при лечении эпилепсии.

Фенобарбитал назначают по 50 мг 2 раза в день, постепенно повышая дозу до получения клинического эффекта (но не более 0,6 г/сут). Бензобарбитал назначают по 0,1 г 3 раза в сутки. Примидон назначают в дозе 125 мг, затем дозу повышают (но не более 1,5 г/сут).

Карбамазепин. Карбамазепин в мире в среднем занимает второе место в ряду назначений ПЭП после вальпроатов – 36% (табл. 5). В России карбамазепин также занимает второе место по количеству назначений, но, к сожалению, только после барбитуратов – 27,8% (рис. 9). Наиболее популярным в РФ является генерик *Финлепсин*, фирмы АВД, который занимал в 2003 г. 25,1% объёма рынка ПЭП в денежном эквиваленте (рис. 1). Он был назначен 14,8% больных (59 238 чел.). Другие генерики карбамазепина заняли 7,2% объёма рынка (рис. 1) и ими было пролечено 12,4% больных (49 383 чел.). К сожалению инновационный карбамазепин – *Тегретол*, Новartis Фарма – не имеет столь большой популярности в России. Его объём рынка в 2003 г. составил 1,7% (рис. 1); было пролечено всего 0,6% больных или 2299 человек.

Карбамазепин во всём мире является оплотом терапии среди epileптологов. Представляя собой стандартный препарат лечения первой линии, он наиболее часто применим для лечения парциальных приступов, характеризующихся симптомами поражения височной зоны и психомоторной симптоматикой, поскольку он не вызывает поведенческих, интеллектуальных и других НР, характерных для фенитоина и фенобарбитала. Это его свойство особенно важно для детей школьного возраста. Карбамазепин неэффективен в терапии ато-нико/клонических приступов и может ухудшать состояние при абсансах, детской или ювениальной миоклонической эпилепсией, вызывая учащение приступов. Однако в исключительных случаях он используется для купирования тонико-клонических судорог, неконтролируемых вальпроатами [6, 27].

Противосудорожное действие карбамазепина связано с тем, что он, вмешиваясь в токи ионов через потенциал-зависимые Na^+ -каналы, существенно ослабляет быстро вспыхивающие последовательные разряды, которые вызывают эпилептические приступы [6]. В связи с тем, что механизм действия карбамазепина имеет настолько сильное сходство с механизмом действия фенитоина, неудивительно и то, что оба препарата обладают сходной эффективностью и безопасностью. Однако несмотря на сходство механизмов действия, у некоторых пациентов обычно развивается хороший ответ только на один из этих препаратов, а другое лекарство не вызывает никакого действия. Это побуждает врачей подвергать сомнению механизм терапевтического действия, которым в настоящее время объясняется эффект этих веществ.

Тем не менее, ведущие исследователи отмечают, что, хотя оба ПЭП (фенитоин и карбамазепин) качественно сходны по механизму блокады Na^+ -каналов, количественные различия в кинетике информационно-зависимого связывания и несвязывания этих двух лекарств могут объяснить разный ответ среди подгрупп больных.

Так же, как и у фенитоина, НР терапии карбамазепином представляют собой большую проблему. С использованием препарата, как правило, связаны седа-

ция ЦНС в целом, сонливость, атаксия, головокружение, двоение в глазах, сухость во рту, расстройства ЖКТ и кожные высыпания (по некоторым данным, в 5-15% случаев; в редких случаях был зарегистрирован синдром Стивена-Джонсона), крайне редко – острая интерстициальная пневмония аллергического происхождения. Существует незначительный риск развития дисфункции сердечно-сосудистой системы на фоне приёма карбамазепина: возможны нарушение сердечной проводимости, артериальная гипертензия и застойная сердечная недостаточность [58]. Риск подобных осложнений выше у лиц со слабостью синусового узла, пожилых пациентов. Гипонатриемия представляет собой достаточно редкий дозозависимый эффект карбамазепина, она может сочетаться с задержкой жидкости и служить причиной нарушений со стороны ЦНС. Риск гипонатриемии повышается с возрастом пациентов [58], а также если первоначальный уровень натрия в плазме относительно низок. В этой связи целесообразно измерять уровень натрия в плазме перед началом терапии карбамазепином. Также карбамазепин может усиливать высвобождение антидиуретического гормона и повышать чувствительность почек к нему (в 1-2% случаев). Пациентам не следует употреблять избыточное количество жидкости на фоне терапии карбамазепином [29, 58].

Кроме того, карбамазепин осуществляет перекрёстное взаимодействие с огромным количеством препаратов, метаболизируемых печенью; тем самым, гепатотоксичность является нечастой, но достаточно опасной НР. Для карбамазепина характерен феномен аутоиндукции (препарат активирует ферменты печени, участвующие в его метаболизме) [11]. Стабильный уровень аутоиндукции достигается через 3-4 недели терапии, при этом период полувыведения уменьшается с 11-30 до 5-14 ч, а частота побочных эффектов снижается от 15 до 7% [58]. Дальнейшее увеличение дозы препарата часто возможно без возобновления нежелательных побочных реакций [29, 58]. В редких случаях препарат связан с серьёзными гематологическими НР, такими, как апластическая анемия, агранулоцитоз и лейкопения, холестатическая желтуха, панцитопения. Сообщалось, что частота возникновения этих тяжёлых нарушений кроветворной системы больше в 5-8 раз у больных, получавших карбамазепин, по сравнению с популяцией в целом. Большинство НР обратимы. Крайне редко возникает необратимое угнетение кроветворения со смертельным исходом. В целом, дозозависимыми НР считаются диплопия, головокружение, головная боль, тошнота, сонливость, нейтропения, гипонатриемия, гипокальциемия, нарушения ритма сердца. НР, развивающимися по механизму идиосинкразии – сыпь, агранулоцитоз, апластическая анемия, гепатотоксичность, фотосенситивность, кожные высыпания, тромбоцитопения.

Более того, карбамазепин может усугублять судорожную активность, особенно у детей. В большинстве

статей на эту тему отмечено увеличение частоты типичных и атипичных абсансов и миклонических приступов, но атонические и тонические приступы в то же время могут также усиливаться при лечении карбамазепином. Карбамазепин может также провоцировать абсансный статус и ухудшение инфантильных спазмов. К пациентам с особым риском ухудшения приступов на фоне карбамазепина относятся дети со смешанным типом приступов, абсансная эпилепсия, лобная симптоматическая эпилепсия, синдром Леннокса-Гасто и тяжёлая миоклоническая эпилепсия, ювениальная миоклоническая эпилепсия. Обострение приступа чаще встречается у детей [27].

Во время лечения необходимо тщательно следить за состоянием больного и один раз в 3 мес. проводить общий анализ крови и определять биохимические показатели функции печени. При появлении признаков выраженного угнетения кроветворения или дисфункции печени препарат отменяют.

Несмотря на то, что карбамазепин всегда требует систематического терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), большинство клиницистов полагают, что риск опасных нарушений кроветворной системы сравнительно невелик, также карбамазепин представляется им более переносимым с точки зрения воздействия на функцию познавательной способности, по сравнению с фенитоином. Некоторые эпилептологи утверждают, что в целом общая характеристика неблагоприятных реакций карбамазепина незначительно хуже, чем у фенитоина.

Многие врачи считают, что у карбамазепина сравнительно короткий период полувыведения, что является его большим недостатком. Препарат обычно требует приёма с частотой от 3 до 4 раз в сутки. Отмечено, что сложный режим дозирования неблагоприятно влияет на соблюдение больным режима и схемы лечения. Эта проблема частично решается с внедрением в клиническую практику пролонгированных форм карбамазепина по 400 мг, допускающих двукратную дозировку в сутки. Использование пролонгированной лекарственной формы карбамазепина будет равномерно расширяться, и, может быть, со временем она заменит обычный карбамазепин в терапевтическом реестре ПЭП.

Терапию начинают с минимальной дозы; если не возникает изменений в крови или нарушений функции печени, то дозу постепенно повышают до появления противосудорожного эффекта или выраженного снотворного действия. Лечение проводят под контролем уровня препарата в крови (ТЛМ) (терапевтический диапазон 4–10 мкг/мл). Дозировка карбамазепина у больных различна; назначают внутрь в дозе 10–25 мг/кг/сут. Поддерживающая доза составляет 400–1200 мг в сутки (у детей старше 6 лет и взрослых — 600–1200 мг/сут.; у детей до 6 лет — 250–350 мг/сут).

При лечении парциальных приступов карбамазепин применяют как отдельно, так и в сочетании с вальпроатами при медикаментозной резистентности в [6, 57].

Вальпроаты. В данном анализе мы пользуемся термином «вальпроаты» для обобщения всех применяемых лекарственных форм (вальпроевая кислота, вальпроат натрия).

Вальпроаты широко признаны во всех развитых странах, как терапевтические средства с обширным спектром эффективности. Это привело к тому, что во многих странах вальпроаты постепенно превращаются в основной противосудорожный препарат, используемый в лечении в среднем у 38% больных эпилепсией (табл. 5).

В России вальпроаты захватили в 2003 г. 41% объёма фармацевтического рынка ПЭП в денежном выражении (рис. 3); ими в общей сложности было пролечено 32 206 пациентов или 8,1% (рис. 9). На долю оригинального препарата *Депакин*, фирмы *Санофи-Авентис* из всех ПЭП приходится 40% объёма рынка в денежном выражении (рис. 1). Депакин в 2003 г. назначался 7,1% больным эпилепсией или 28 328 пациентам (см. рис. 8).

На долю генериковых вальпроатов — *Конвулекс*, *Герот Фармацевтика*; *Конвульсофин*, *АВД* — приходится, соответственно, 0,9% и 0,3% объёма рынка в денежном выражении (рис. 1). Они так же значительно реже назначаются, соответственно, 0,7% и 0,3% больных с эпилепсией; ими было пролечено 2855 и 1023 больных, соответственно (рис. 8).

Такая популярность вальпроатов, возможно, связана с тем, что в 75–94% случаев вальпроаты эффективны в монотерапии как генерализованных, так и парциальных и неклассифицируемых приступов [17].

Депакин-Хроно представляет собой соединение, содержащее эквивалентные количества вальпроевой кислоты и вальпроата натрия. Депакин-Хроно в желудочно-кишечном тракте диссоциирует на вальпроевую кислоту, и поэтому всасывание замедляется на час по сравнению с традиционной вальпроевой кислотой в капсулах. Эта задержка обеспечивает постоянное и надёжное всасывание с отсутствием значимых изменений в биодоступности, позволяющее сохранить неизменный уровень концентрации препарата в плазме крови. Кроме того, компания *Санофи-Авентис* также зарегистрировала в России внутривенную лекарственную форму, вальпроат натрия (Депакин для инъекций), который показан в качестве альтернативы для больных, у которых пероральное назначение препарата неосуществимо. Данные исследований на животных предполагают, что высокие сывороточные концентрации могут быть эффективны для контроля над резистентным эпилептическим статусом [127]. Депакин сироп для детей представляет собой жидкую лекарственную форму вальпроата натрия.

Вальпроаты, являющиеся основным противоэпилептическим препаратом первой линии, наиболее часто применяются для лечения генерализованных тонико-клонических и абсансных приступов. Кроме того, вальпроаты могут быть применены для лечения парци-

альных приступов, хотя в этом качестве они наиболее часто используются как препараты второй линии, после назначения карбамазепина или фенитоина. Также считается, что вальпроаты эффективны при лечении миоклоний, атонико/тонических приступов, специфической эпилепсии детства, включая синдром Леннокса-Гасто.

Полагают, что вальпроаты осуществляют свою противосудорожную активность при помощи множественных механизмов действия [79, 82]. Существует четыре основные теории фармакологического действия вальпроатов:

- вероятное повышение концентрации ГАМК в головном мозге посредством процесса ингибирования либо повторного захвата ГАМК в синапс, либо его распада;
- возможно они подавляют повторяющееся нейронное возбуждение посредством ингибирования потенциал-зависимых Na^+ -каналов;
- возможно они ингибируют входение ионов через Ca^{2+} -каналы Т-типа;
- возможно они ингибируют стимулирование глутаматного переноса.

Однако, считают, что эти три последних эффекта невелики, а их вклад в борьбу с приступами носит минимальный характер [6].

Наиболее часто встречаемые неблагоприятные реакции при использовании вальпроатов включают гематологические нарушения, такие, как агрегация тромбоцитов. Значительное число больных также могут испытывать расстройства желудочно-кишечного тракта, которые протекают несколько легче при назначении пролонгированной лекарственной формы в виде Депакина-Хроно. Кроме того, некоторые больные обнаруживают, что препарат вызывает такие нарушения, как увеличение массы тела и ускорение роста волос. Прибавка в весе может стать причиной отмены препарата, особенно у девочек-подростков, однако при высокой эффективности антиконвульсантов необходимо продолжать терапию на фоне диеты и приёма препаратов, улучшающих работу печени и желудочно-кишечного тракта. Выраженность нейроэндокринных нарушений при приёме вальпроатов нарастает постепенно, в течение первых 1-6 месяцев терапии, после чего состояние стабилизируется [29]. Некоторые авторы отмечают, что препараты вальпроевой кислоты могут вызвать поликистоз яичников, особенно в тех случаях, когда лечение начинается до 20 лет. Об этом необходимо помнить лечащему врачу, который должен проводить мониторинг соматического состояния пациентки, исследуя гормональный профиль и проводя ультразвуковое исследование яичников [84, 85]. При приёме вальпроатов возможно нарушение менструального цикла (олиго- и аменорея).

НР вальпроатов по типу идиосинкразии редки, но потенциально вполне опасны. Вальпроаты связывают с тяжёлой и иногда летальной гепатотоксичностью.

Проблема представляется значительной у детей, особенно у тех, кто получает политерапию ПЭП, а также у детей с врождёнными метаболическими расстройствами. В исключительно редких случаях летальность связывают с точечной мутацией печёночного фермента орнитин-транскарбамилазы. Общий риск летальной гепатотоксичности совсем невелик, и он ослабевает при назначении вальпроатов в качестве препарата монотерапии или у больных старшего возраста. Перед назначением вальпроатов и далее регулярно в течение 6 мес. определяют биохимические показатели функции печени, проводят общий анализ крови, определяют содержание тромбоцитов и активность амилазы в крови. Кроме того, больные и их родственники должны быть проинформированы о проявлениях первых симптомов печеночной недостаточности, и при их появлении немедленно обратиться к врачу. Вальпроевая кислота оказывает также ингибирующее влияние на ферменты печени, вызывая бессимптомное повышение уровня ферментов в 1,5-2 раза у 30-50% больных, что может являться дозозависимым обратимым состоянием и наблюдаться в инициальном периоде терапии, а также при их назначении в сочетании с фенобарбиталом или фенитоином (в таких случаях бывает достаточно снизить дозу не менее чем на 10 мг/кг/сут. и целесообразно проводить курсы гепатопротекторной терапии). Вместе с тем, рекомендуется прекращать лечение вальпроевой кислотой при превышении уровня ферментов печени в 3 раза. Однако при появлении симптомов печеночной недостаточности, панкреатита или дополнительных биохимических изменений препарат отменяют [11, 17, 29]. Дозозависимыми НР считают тремор, увеличение веса, выпадение волос, анорексия, диспепсия, тошнота, рвота, периферические отёки, сонливость, гипераммониемия. НР, развивающимися по механизму идиосинкразии – острый панкреатит, гепатотоксичность, тромбоцитопения, энцефалопатия.

Свидетельств, связывающих вальпроаты с селективным усугублением приступов, очень мало или совсем нет. Усугубление приступов вальпроатами – чаще манифестация интоксикации в контексте лекарственной энцефалопатии, иногда связано с гипераммониемией или как ранний признак угрожающей гепатотоксичности [27].

Если одновременно с вальпроатами назначают фенобарбитал, то концентрация в крови последнего часто повышается, поэтому его дозу уменьшают. Содержание фенитоина в крови под влиянием вальпроатов, напротив, может снижаться [17].

Раньше при терапии абсансов вальпроаты обычно применяли при неэффективности этосуксимида, однако затем вальпроаты стали вытеснять этосуксимид на второй и даже третий план. Однако при сочетании типичных абсансов с генерализованными приступами лучше проводить монотерапию вальпроатами, так как они воздействуют на оба типа приступов; лечение можно начинать именно с них.

Положительные особенности вальпроатов определяются их благоприятной фармакокинетикой. Даже обычные формы препарата имеют относительно умеренные колебания уровня препарата в плазме. Вальпроаты не активируют ферменты печени, в связи с этим они не приводят к снижению концентраций других совместно принимаемых препаратов. Вызываемое ими подавление ферментов-монооксигеназ группы цитохром Р450, может приводить к нарастанию концентраций назначенных одновременно противоэпилептических препаратов, что следует учитывать при необходимости политерапии.

Важнейшей характеристикой любого противоэпилептического препарата является степень стабильности поддержания концентрации его в плазме крови. Возникающие сразу после приёма пиковые нарастания концентрации обуславливают токсические НР лекарств, а провалы концентрации к концу интервала между дозами являются основной причиной возникновения приступов. Вследствие этого общей тенденцией является переход на пролонгированные формы противосудорожных лекарств, особенно вальпроатов. В этом отношении пролонгированные формы вальпроатов обладают особыми преимуществами. При терапии пролонгированными формами значительно реже требуется мониторирование препарата в крови (ТЛМ). Переход на них резко снижает число возможных осложнений терапии и вероятность непереносимости [15, 56].

Начальная доза — 10-15 мг/кг/сут, в последующем её еженедельно повышают на 5-10 мг/кг/сут до прекращения приступов либо появления клинических или биохимических признаков интоксикации. Максимальная доза — 50 мг/кг/сут. Терапевтический уровень в крови — 50-100 мкг/мл. Вальпроаты назначают 2-3 раза в сутки, а при применении пролонгированной формы (Депакин-Хроно) — дважды или даже однократно на ночь.

Важным преимуществом пролонгированной формы вальпроатов (Депакин-Хроно) является возможность приёма его во всех случаях в двух дозах — утренней и вечерней, и в очень большом проценте случаев только в одной вечерней дозе. Этот фактор чрезвычайно важен, поскольку оказывает большое положительное психологическое воздействие на пациента, минимизируя его чувство зависимости от болезни и лекарства [14], повышая приверженность больных к лечению. Концентрация Депакин-Хроно держится весьма стабильно, и её колебания, связанные с непосредственным приёмом, минимальны: при лечении больных с резистентными к другим препаратам припадками уровень вальпроата в группе к концу 12-часового перерыва между дозами составлял 60-80 мг/л, а 2 часа спустя после очередной дозы — 70-95 мг/л. Очевидно, стабильность поддержания концентрации в крови позволяет использовать пролонгированные формы вальпроатов в сравнительно невысоких эффективных дозах [15]. В исследованиях *Зенкова Л.Р.* у больных, резистентных к другим препаратам, максимальная доза Депа-

кин-Хроно у больных с улучшением составила для взрослых 25 мг/кг/сутки, для детей 27 мг/кг/сутки. Возможность достижения хорошего эффекта на относительно низких максимальных дозах при применении пролонгированной формы, очевидно, обусловлена отсутствием провалов концентрации, в связи с чем не требуется приёма большой дозы для их предотвращения к концу интервала между дозами. Эта особенность пролонгированных вальпроатов и их отличие от пролонгированных форм карбамазепина. Использование Депакин-Хроно отчасти компенсирует разницу в цене между обычными и пролонгированными формами, поскольку последние требуют, очевидно, меньших суточных дозировок [15] и менее частого ТЛМ. Следует отметить, что многие врачи выражают определённую неприязнь к необходимости частого проведения ТЛМ; они утверждают, что этот процесс обременителен, неудобен, требует больших затрат как для врача, так и для пациента, а во многих медицинских центрах вообще невозможен, поэтому уменьшение необходимости в проведении ТЛМ может благоприятно сказаться на лечебном процессе.

Одной из важных сторон оценки противоэпилептических лекарств является возможность объективного контроля лечения лабораторными методами. Широкий терапевтический интервал уровня вальпроатов в крови (40-140 мг/л, принятая нижняя граница токсичности — 200 мг/л) чрезвычайно ценен в плане малой вероятности передозировок [54], поэтому требует меньшего, по сравнению с большинством ПЭП-I, ТЛМ.

Этосуксимид. Препарат *Суксилеп* производится фирмой Йенафарм/Шеринг. В связи с соображениями безопасности и переносимости, этосуксимид в РФ прописывают крайне редко и рассматривают только как препарат терапии второй линии для абсансных приступов (после вальпроатов, и возможно других ПЭП — ламотриджина или, возможно, леветирацетама). В 2003 г. в РФ он занял 1,3% объёма фармацевтического рынка ПЭП (рис. 1). Им было пролечено всего 0,4% больных с абсансами или 1780 человек (рис. 8 и 9).

Препарат принадлежит к обширной категории соединений, известных как сукцинимиды. Когда-то рассматриваемый как препарат первой линии для борьбы с абсансными приступами, этосуксимид постепенно заменяется в этом качестве на вальпроаты, так как при сочетании типичных абсансов с генерализованными судорожными приступами вальпроаты воздействуют на оба типа приступов.

В терапевтической лекарственной концентрации этосуксимид является селективным блокатором Ca^{2+} -каналов, снижающим низко-пороговые токи через Ca^{2+} -каналы Т-типа потенциал-зависимым путём. Полагают, что в основе абсансных приступов лежат волны пикового характера, генерируемые токами Т-типа в таламусе.

Неблагоприятные реакции этосуксимида, как правило, включают патологию кроветворной системы,

расстройства ЖКТ (тошноту, рвоту, анорексию, диарею), нарушения со стороны ЦНС (спутанность сознания, нарушение функции познавательной способности, депрессию, нарушение поведения, сонливость, иногда острые психозы), атаксию, были отмечены случаи кожной сыпи. При применении этосуксимида у 12% детей была зарегистрирована нервозность [29].

У этосуксимида показана потенциальная способность усугублять тонико-клонические приступы у детей с абсансной эпилепсией, но нет чётких свидетельств этого, и оценка данных усложняется тем, что появление тонико-клонических приступов у этих пациентов может быть частично связано с их основным заболеванием [27].

Этосуксимид назначают в дозе 15-30 мг/кг/сут в 2-4 приёма. Начальная доза 15 мг/кг/сут, затем её еженедельно повышают, пока не будет достигнут эффект или не возникнут НР. Необходимо следить за появлением признаков интоксикации и проводить мониторинг концентрации препарата в крови (ТЛМ) (терапевтический диапазон – 40-100 мкг/мл).

Фенитоин. В России препарат известен под названием *Дифенин* (ОАО «Фармакон»). Фенитоин в мире в среднем занимает третье место в ряду назначений ПЭП после карбамазепина – 21% (табл. 5). Из-за широкого спектра его неблагоприятных реакций (НР) и необходимости часто проводить ТЛМ фенитоин имеет низкую популярность в России – его назначают 3,1% больных эпилепсией или 12 204 чел. Объём рынка фенитоина в 2003 г. достиг 0,8% от всех ПЭП (рис. 1).

Несмотря на то, что фенитоин впервые поступил в продажу ещё в 1938 г., в США он до сих пор занимает одно из лидирующих положений среди ПЭП в медицинской практике; этот препарат является препаратом выбора первой линии для лечения парциальных и генерализованных тонико-клонических приступов. Врачи во всём мире применяют фенитоин при лечении многих генерализованных приступов (за исключением абсансов и миоклоний, при которых он ухудшает приступы), а также большинства эпилептических синдромов, которые нельзя классифицировать иным образом. При атонико/клонических приступах фенитоин неэффективен.

Полагают, что фенитоин осуществляет свои противосудорожные эффекты посредством влияния на форму Na^+ -каналов, находящихся в мембране нейрона. В норме Na^+ -каналы существуют в виде трёх форм: активируемые при деполяризации клеточной мембраны за счёт входящего потенциала действия; в активном (или проводящем) состоянии; в неактивном (непроводящем) состоянии. Когда электрический стимул поступает на мембрану, изменяется форма Na^+ -каналов, при этом неактивная форма меняется на активную. Фенитоин воздействует потенциал-специфическим образом, связываясь с инактивированными Na^+ -каналами, стабилизируя их неактивное состояние и замедляя восстановление этой активности. В результате происходит

задержка токов ионов Na^+ через мембрану, что нарушает генерацию потенциалов действия [6]. Действие фенитоина – временное; после связывания Na^+ -канала препарат медленно утрачивает связи и восстанавливает способность мембраны генерировать потенциал действия. Полезный эффект от применения фенитоина состоит в том, что нет обширного влияния на обычные показатели возбуждения нейронов, зато повторные, высокочастотные возбуждения патологических эпилептических структур избирательно ослабляются.

В числе НР фенитоина – влияние на когнитивную функцию, спутанность сознания, неразборчивая речь, мозжечковая атаксия (она служит маркером нарушения функции мозжечка и часто сочетается с тремором), головокружение, нистагм, сонливость, мегалобластная анемия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кожная сыпь (по некоторым данным, в 4% случаев), иногда выраженная (в редких случаях был зарегистрирован синдром Стивена-Джонсона) и другие НР, например, гирсутизм, гипертрихоз (встречаются у 9% больных), алопеция, гиперплазия десен (которая наблюдается у 25% больных, получающих фенитоин и в определенной степени зависит от дозы препарата). Хотя эти последние осложнения безопасны, иногда из-за них фенитоин приходится отменять из-за косметических проблем. Кроме того, у детей возможны лёгкие нарушения интеллекта, поэтому его стараются не назначать молодым пациентам. Фенитоин может угнетать высвобождение антидиуретического гормона [29].

Сообщалось также о мозжечковой дегенерации и полинейропатии при длительном лечении фенитоином. Более серьёзные неблагоприятные реакции (СНР), связанные с фенитоином, включают аритмии, гепатотоксичность, патологию системы крови и другие гематологические нарушения, например, лейкопению и анемию. Хотя эти более тяжёлые токсические реакции встречаются сравнительно редко, следует в обязательном порядке проводить анализ крови больных, принимающих фенитоин, до начала лечения, а далее – регулярно. В целом, дозозависимыми НР являются нистагм, атаксия, анорексия, диспепсия, тошнота, рвота, агрессия, депрессия, сонливость, головные боли, парадоксальные припадки, мегалобластная анемия, гипергликемия, гипокальциемия, остеомалация, неонатальные геморрагии. НР, развивающимися по механизму идиосинкразии – акне, гипертрофия десен, грубые черты лица, гирсутизм, волчаночноподобный синдром, псевдолимфома, невропатии периферических нервов, сыпь, синдром Стивена-Джонсона, контрактура Дюпюитрена, гепатотоксичность, тератогенность.

Кроме того, фенитоин может обострять абсансные приступы и миоклонические подёргивания. Фенитоин также может быть причиной повторяющихся эпизодов резистентных абсансных статусов у пациентов с идиопатическими генерализованными эпилепсиями. В об-

шем, усугубление приступов на фоне приёма фенитоина похоже на таковое при карбамазепине, хотя число наблюдений с вовлечением фенитоина намного меньше, чем описано при лечении карбамазепином [27].

Многие широко используемые препараты (изониазид, непрямые антикоагулянты, дисульфирам, хлорамфеникол, бензодиазепины, метилфенидат, фенотиазин, эстрогены, этосуксимид, фенилбутазон, однократный приём алкоголя в большой дозе, толбутамид, галотан) тормозят метаболизм фенитоина, приводя к повышению его концентрации в крови и увеличивают риск развития НР. В этих случаях снижают дозу фенитоина, чтобы его концентрация в крови осталась в пределах терапевтического диапазона. Другие средства (карбамазепин, хронический приём алкоголя, резерпин) снижают уровень фенитоина в крови и уменьшают его терапевтический эффект. Средства, способные как понижать, так и повышать уровень фенитоина в крови — фенобарбитал и вальпроаты.

Поддерживающая доза фенитоина колеблется от 300 до 600 мг в сутки в зависимости от индивидуальной массы тела и переносимости. Терапевтический уровень в крови — 5–20 мкг/мл. Период полувыведения фенитоина равен 22 часам, что обеспечивает сохранение препаратом противосудорожной эффективности в организме в течение сравнительно долгого времени. Следовательно, назначение фенитоина упрощено до однократного приёма в день.

Схема фенитоинизации зависит от клинической ситуации. При быстром увеличении концентрации фенитоина возрастает вероятность развития НР, и схему необходимо планировать таким образом, чтобы свести их к минимуму.

Например, если больного, перенёвшего только один приступ, госпитализируют на несколько суток для обследования, то фенитоин назначают внутрь в дозе 5 мг/кг/сут, терапевтическая концентрация при этом достигается примерно через 5 сут. Однако у части больных метаболизм фенитоина ускорен, поэтому терапевтический эффект может проявиться лишь к концу второй недели.

Если у больного была серия приступов, или его невозможно госпитализировать на достаточный срок, то в течение первых 24 ч назначают 5–15 мг/кг препарата, обычно в 3 приёма. Если необходим ещё более быстрый эффект, то всю насыщающую дозу вводят в один приём — терапевтический уровень достигается за 5–6 ч.

Фенитоин является одним из немногих препаратов, для которого проведены исследования относительно его способности предотвращать эпилептогенез, т.е. развитие эпилептического состояния [122]. Наиболее всестороннее исследование по профилактике эпилепсии при использовании фенитоина охватывало более 400 пациентов, у которых риск хронической активности приступа вследствие черепно-мозговой травмы был оценён как высокий. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании пациентов лечили вы-

сокими поддерживающими пероральными дозами фенитоина. Согласно результатам, в то время как в течение первой недели после черепно-мозговой травмы препарат предотвращал острую активность приступа, он не оказывал долговременного профилактического эффекта в отношении хронических эпилептических приступов. Эти данные подтверждают вывод о том, что фенитоин является эффективным противосудорожным препаратом, но он не оказывает влияния на механизмы эпилептогенеза. Вместе с тем, некоторые врачи скептически отнеслись к заключению этого исследования, ссылаясь на то, что приём лекарственного вещества был слишком низким (количество пациентов клинически и статистически не релевантно и нерепрезентативно). Кроме того, они полагали, что недостатки при планировании исследования могли повлиять на соблюдение больными режима и схемы лечения, а плохо разработанная индивидуальная регистрационная карта могла привести к недостаточно полному сбору данных о неблагоприятных реакциях фенитоина. Единодушие экспертов состоит в том, что возможность фенитоина для профилактики эпилепсии ограничена его неблагоприятными реакциями, а также сложностями при разработке соответствующих протоколов клинических исследований.

Бензодиазепины занимают 2,9% фармацевтического рынка ПЭП (рис. 1). Основные представители группы — *клоназепам* и *диазепам*.

Семейство бензодиазепинов объединяет группу соединений, которые, как полагают, стимулируют комплекс рецепторов ГАМК, ведущего медиатора ингибитора нейротрансмиссии.

Несмотря на то, что бензодиазепины, в целом, эффективны в подавлении эпилептических приступов, иногда они на самом деле усиливают припадочную активность. Кроме того, применение этих веществ ограничено НР, в том числе седативным эффектом и атаксией. Возможно, наиболее обескураживающим для врачей фактом явилась способность бензодиазепинов вызывать толерантность и зависимость. В частности, применение клоназепама связано с толерантностью к противоэпилептической активности у приблизительно 30% больных.

Все бензодиазепины вызывают седацию ЦНС и угнетение дыхания (в виде уменьшения частоты дыхания, эпизодов апноэ, особенно при парентеральном или ректальном применении для лечения эпилептического статуса или купирования судорожного приступа; в некоторых случаях необходимо проводить искусственную вентиляцию легких). Риск дыхательных нарушений возрастает при многократном введении бензодиазепинов. Угнетение дыхания при стандартных терапевтических дозах наблюдалось у 9,8% пациентов, получавших диазепам [65, 100]. При неоднократном введении обладают кумулятивным эффектом.

Хотя бензодиазепины являются препаратами выбора при лечении эпилептического статуса, могут быть

обстоятельства, при которых эти препараты могут вызывать парадоксальную активацию судорожной активности. У некоторых детей с синдромом Леннокса-Гасто внутривенная инъекция бензодиазепинов, таких как диазепам и нитразепам, может изредка запускать быстрое появление очень частых тонических приступов (каждые 1–2 мин) вплоть до тонического статуса, связанного с диффузными ритмическими спайками на ЭЭГ. Неправильная интерпретация ухудшения состояния при бензодиазепин-индуцированных тонических приступах может приводить к дальнейшему назначению данных препаратов и, соответственно, дальнейшему ухудшению [27].

При пероральном использовании бензодиазепинов учащение приступов наблюдается реже. Однако, было несколько сообщений из Японии по поводу тонико-клонических приступов или «микроприступов» после назначения бензодиазепинов, в основном клоназепама, у детей с синдромом Веста [27].

Клоназепам, фирмы Польша занимает ведущее место среди бензодиазепинов. Им в 2003 г. было пролечено 3,2% больных (12 791 чел.) (рис. 8).

Клоназепам является производным бензодиазепина, близким к диазепаму, и одним из таких веществ, которые, в основном, показаны при лечении абсансных, миоклонических и акINETических приступов. Его применение, в целом, ограничено пациентами, страдающими абсансными приступами, невосприимчивыми к лечению препаратами первой и второй линии (то есть, вальпроатами, этосуксимидом, ламотриджином или леветирацетамом). Препарат может быть использован в качестве монотерапии или как дополнительный препарат при лечении синдрома Леннокса-Гасто и синдрома Веста, однако в редких случаях он может усиливать миоклонические и тонические приступы (особенно при синдроме Леннокса-Гасто). Клоназепам назначают внутрь в начальной дозе 0,01–0,03 мг/кг/сут в 3 приёма, затем дозу повышают до 0,1–0,2 мг/кг/сут. В целом, дозозависимыми НР считаются утомляемость, седативное действие, сонливость, головокружение, атаксия, возбудимость, агрессивность (у детей), гиперкинезы (у детей), гиперсаливация, бронхорея, психозы. НР, развивающимися по механизму идиосинкразии – сыпь, тромбоцитопения.

Во время судорожного эпилептического статуса (ЭС) как средство неотложной медицинской помощи завоевал широкую популярность *Диазепам* (Алкалоид и другие производители). Он является сильным и быстродействующим препаратом, и поэтому занимает важное место в лечении ЭС (премониторная фаза и первые 30 мин приступа) [65]. Однако, одновременно можно назначать только один из препаратов бензодиазепинового ряда. Параллельное введение барбитуратов увеличивает риск угнетения дыхания и седации [65].

При назначении диазепама больным с эпилептическим статусом до реанимационных мероприятий он значительно снижает как длительность судорожной ак-

тивности, так и вероятность рецидива. Однако, он способен вызвать (особенно в сочетании с барбитуратами) выраженное угнетение дыхания и артериальную гипотонию. Кроме того, диазепам оказывает лишь кратковременный противосудорожный эффект, поэтому его приходится комбинировать с противосудорожным средством более длительного действия, например фенитоином [65]. Тем не менее, при неэффективности обычной терапии или при выраженных нарушениях дыхания и гипоксии, когда нет возможности ждать наступления эффекта основных противосудорожных средств, диазепам помогает быстро купировать ЭС. Следует быть готовым к тому, что потребуются интубация трахеи (особенно при внутривенном быстром введении достаточно больших доз диазепама) и коррекция артериальной гипотонии.

Лечение эпилептического статуса можно начинать с внутривенного введения диазепама 0,15 мг/кг, но этот препарат имеет очень короткую эффективную продолжительность действия из-за быстрого перераспределения в жировых запасах тела [88].

ПЭП второго поколения, зарегистрированные в России

Ламотриджин в мире в среднем занимает четвёртое место в ряду назначений ПЭП после фенитоина – 11% (табл. 5). Он является единственным из ПЭП-II, который занял 4,9% объёма фармацевтического рынка ПЭП в РФ в 2003 г. (рис. 1). Из-за своей дороговизны инновационный препарат *Ламиктал* (ГлаксоСмитКляйн) в 2003 г. был назначен всего 1% больных (3969 чел.) (рис. 8).

В мире ламотриджин быстро доказал свою эффективность и принадлежность к ПЭП второго поколения.

Ламотриджин одобрен в качестве средства дополнительной терапии у взрослых, страдающих как парциальными, так и генерализованными тонико-клоническими приступами, а также у детей с синдромом Леннокса-Гасто. Препарат может также использоваться в монотерапии парциальных и вторично-генерализованных приступов.

Исследователи полагают, что ламотриджин связывается с неактивированной формой Na^+ -канала; этот механизм сходен с механизмом действия фенитоина и карбамазепина. Полагают, что препарат действует на пресинаптическом уровне посредством разрушения потенциалов действия мембраны, тем самым, блокируя выделение возбуждающих аминокислот в окончании аксона. Ламотриджин также может осуществлять свой противоэпилептический эффект с помощью других механизмов, так как он эффективен при лечении парциальных и генерализованных приступов, в том числе, генерализованных абсансных приступов (например, фенитоин и карбамазепин неэффективны при абсансных приступах). Широкий спектр показаний и высокая эффективность ламотриджина позволяют предполо-

жить, что он прицельно воздействует на дополнительные участки в ЦНС, а именно на Ca^{2+} -каналы [6, 61].

По сравнению с существующими препаратами первой линии ламотриджин, как правило, лучше переносится. Одной из серьёзных неблагоприятных реакций ламотриджина является развитие кожной сыпи по типу идиосинкразии (обычно макуло-папулезной). При назначении ламотриджина риск развития кожных высыпаний повышается при применении препарата в детском возрасте и в высоких дозировках, при комбинированной терапии с вальпроевой кислотой и при быстром наращивании дозы. Как правило, это осложнение развивается в течение 2-3 недель после начала приёма ПЭП [27]. В этот период необходимо тщательно наблюдать за пациентом. Обязательная отмена препарата при появлении даже незначительно выраженной пятнисто-папулезной сыпи связана с вероятностью её трансформации в крайне редкий, но потенциально опасный синдром Стивенса-Джонсона (большая мультиформная эксудативная эритема) и его крайнее проявление – токсический эпидермальный некролиз или синдром Лайэлла [29]. Однако, некоторые врачи полагают, что риск развития тяжёлой сыпи преувеличен. НР препарата так же включают сонливость, атаксию, диплопию, головную боль и тошноту; отмечались случаи артритов [83]. Вместе с тем, использование ламотриджина в качестве препарата монотерапии, так же как и в качестве дополнительного средства, приводит к улучшению функции познавательной способности сравнительно с традиционными препаратами, такими как фенитоин.

Ламотриджин можно синергидно применять с вальпроатами для парциально-дебютирующих и генерализованных приступов [6, 60, 107]; с топираматом для разных типов приступов [6, 120]. Препарат обладает линейной фармакокинетикой и существенно не влияет на концентрацию одновременно назначаемых ПЭП. Однако использование ламотриджина с энзиминдуцирующими препаратами сокращает период его полувыведения приблизительно в 2 раза, а назначение с вальпроатами требует уменьшения дозы ламотриджина в 2-4 раза из-за замедления его метаболизма [99]. Также имеется ряд публикаций об отсутствии влияния ламотриджина, в отличие от вальпроатов, на профиль женских половых гормонов, что обосновывает его применение у женщин [66, 104].

При назначении в виде монотерапии у детей старше 2-х лет и взрослых поддерживающая доза ламотриджина колеблется от 100 до 200 мг в сутки. Невропатологи подчёркивают, что осторожное исходное дозирование (25-50 мг/сут) с постепенным изменением дозы является решающим фактором, обеспечивающим максимальную эффективность и толерантность.

Топирамат занимает в мире в среднем пятое место в ряду назначений ПЭП после ламотриджина – 5% (табл. 5). **Топамакс (Янссен-Силаг)** применяется в РФ реже, он занимает 4% от объёма импорта ПЭП в РФ (рис. 5).

Топирамат широко показан как средство дополнительной терапии или монотерапии в лечении парциальных или генерализованных тонико-клонических приступов у детей и взрослых. Кроме того, препарат эффективен для терапии синдрома Леннокса-Гастро в качестве средства дополнительной терапии.

Полагают, что топирамат подавляет активность приступа посредством нескольких особых механизмов действия. Топирамат уменьшает частоту возникновения потенциалов действия, характерных для нейрона в состоянии стойкой деполяризации, что свидетельствует о зависимости блокирующего действия препарата на Na^{+} -каналы от состояния нейрона. Топирамат потенцирует активность ГАМК в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в т.ч. ГАМК_A-рецепторов), а также модулирует активность самих ГАМК_A-рецепторов, препятствует активации каинатом чувствительности каинат/AMPA-рецепторов к глутамату, не влияет на активность N-метил-D-аспартата в отношении NMDA-рецепторов.

Неблагоприятные реакции топирамата типичны для большинства ПЭП и наиболее часто включают нарушения со стороны ЦНС (сонливость, заторможенность, нарушение концентрации, головокружение, нарушение памяти, атаксию, парестезии). Эти НР возникают наиболее часто на этапе подбора дозы, а также преимущественно при применении препарата в суточных дозировках 600-1000 мг в составе комплексной терапии. Монотерапия характеризуется меньшей частотой побочных явлений. Медленный подбор дозы иногда применяют для сведения риска развития НР к минимуму. Топирамат ассоциируется с низким потенциалом аггравации приступов, в отличие от других ПЭП [66].

Из других специфических НР отмечают нефролитиаз, который может развиваться у 1-1,5% пациентов, получающих топирамат [119], чаще у больных мужского пола. Многие больные не нуждаются в хирургическом лечении в связи с аутоэкскрецией микролитов или эффективностью лизирующих препаратов, в отдельных случаях проводится литотрипсия [109]. Риск повышен при указании на мочекаменную болезнь в семейном анамнезе (группа риска) и у больных, принимающих препараты, способствующие нефролитиазу. Образование камней связывают со способностью препарата тормозить активность карбоангидразы. В целях профилактики рекомендуют использовать адекватную гидратацию организма и избегать приёма ингибиторов кальция, в частности диакарба [119]. Отмечались случаи открытоугольной глаукомы [83].

Также отмечено дозозависимое снижение массы тела, которое является одним из основных отдалённых эффектов топирамата, возникающим примерно у 17% больных [121], преимущественно с избыточной массой тела. Снижение массы тела составляет обычно 1,6-6,5 кг, не вызывает ухудшения самочувствия пациентов и предположительно связано с блокирующим эффектом

препарата на фермент карбоангидразу, в результате чего уменьшается подкожная жировая клетчатка. Данный эффект чаще возникает при применении высоких доз ПЭП, в процессе терапии снижение массы тела принимает характер плато [29]. В эксперименте убедительно доказано наличие у топирамата нейропротективных свойств, подтверждение которых в клинике требует дальнейших исследований.

Топирамат можно синергидно применять с ламотриджином для терапии разных типов приступов [6, 120]. Топирамат не влияет на значение равновесных концентраций карбамазепина, вальпроатов и фенобарбитала, однако, может снижать эффективность оральных контрацептивов, увеличивать концентрацию фенитоина и галоперидола в крови, а также снижать концентрацию в крови лития и сердечных гликозидов [83].

Рекомендуемая доза топирамата у взрослых – 100 мг два раза в сутки. Детям старше 2-х лет – 50 мг два раза в сутки.

Габапентин (*Нейронтин*, Гёдеке ГМБХ/Пфайзер) является новейшим зарегистрированным ПЭП-II в РФ. Он получил одобрение как препарат для монотерапии парциальных приступов с вторичной генерализацией или без неё у взрослых и детей в возрасте старше 12 лет; и как дополнительный препарат у детей с 3-х лет и взрослых пациентов. Однако, габапентин чаще применяется в медицинской практике для лечения нейропатических болей.

Габапентин по строению сходен с нейротрансмиттером ГАМК, однако его механизм действия отличается от такового других препаратов, взаимодействующих с ГАМК рецепторами, включая вальпроаты, барбитураты, бензодиазепины, ингибиторы ГАМК-трансаминазы, ингибиторы захвата ГАМК, агонисты ГАМК и пролекарственные формы ГАМК. В исследованиях меченного габапентина *in vitro* идентифицированы новые пептидные рецепторы в ткани головного мозга крыс, включая неокортекс и гиппокамп, которые могут опосредовать противосудорожную активность габапентина и его производных. Однако строение и функция габапентиновых рецепторов до конца не изучены. Габапентин в клинически значимых концентрациях не связывается с рецепторами других распространённых препаратов или нейротрансмиттеров, включая рецепторы ГАМК_A, ГАМК_B, бензодиазепиновых, глутамата, глицина или N-метил-D-аспартата.

Фармакокинетика габапентина не меняется при повторном применении; равновесные концентрации в плазме можно предсказать на основании результатов однократного приёма препарата. Он не взаимодействует с другими ПЭП, однако, биодоступность габапентина может изменяться при применении маалокса [83].

Клинически наиболее выдающиеся характерные свойства габапентина состоят в его высокой безопасности и профиле толерантности. Габапентин представ-

ляет собой водорастворимое соединение, выделяемое почками в неизменённом виде. По контрасту, большинство ПЭП метаболизируются печенью, где возможен распад на токсические метаболиты; известно, что они способны, часто триггерным путём, приводить к неблагоприятным реакциям, по типу идиосинкразии, и перекрёстным взаимодействиям лекарств.

Наиболее частыми НР, связанными с габапентином, являются утомление и головная боль, тошнота, рвота и атаксия, могут отмечаться нарушения поведения и сна. По сравнению с другими ПЭП-I и ПЭП-II, эти эффекты сравнительно слабые и редко встречающиеся, зачастую проходящие бесследно после первых двух недель приёма. В равной степени важным преимуществом габапентина является то, что препарат не взаимодействует с другими лекарствами и не вмешивается в стандартное лечение препаратами первой линии, что делает его полезным в роли дополнительного препарата в лечении эпилепсии.

Несмотря на то, что габапентин зарекомендовал себя как наиболее безопасный и переносимый ПЭП (признаки острой токсичности, угрожающей жизни, отсутствовали при передозировке габапентина, доза которого достигала 49 г, а летальная доза его не установлена при приёме внутрь у мышей и крыс, получавших препарат в дозе до 8000 мг/кг), практикующие врачи по разному относятся к этому препарату. Многие специалисты, большей частью из Европы, были разочарованы эффективностью препарата в контроле приступов. Некоторые из этих специалистов объясняли, что габапентин «эффективен не более, чем плацебо», или сравним с «исключительно дорогостоящим плацебо». В то же время, часть врачей выражала озабоченность по поводу сложной схемы применения габапентина. В связи с тем, что период полувыведения равен 5-6 часам, препарат следует назначать 3 или 4 раза в сутки, а этот режим многие пациенты соблюдают с трудом.

Несмотря на эти отрицательные стороны, габапентин является дополнительной терапией первой и второй линии для больных, которые обладают риском лекарственных взаимодействий, а также больным с заболеваниями печени. Кроме того, врачи могут прописывать габапентин как дополнительную терапию первого выбора при лечении больных пожилого и раннего детского возраста. Часть врачей готова пожертвовать эффективностью препарата (достижение полного контроля над припадками) у этих групп пациентов с целью достичь лучшей переносимости. При применении габапентина не было отмечено серьёзных побочных явлений [83].

В связи с тем, что габапентин так хорошо переносится, постепенный переход к полной терапевтической дозе может быть достигнут в течение 2-3 дней, что выгодно отличает его от других ПЭП, большинство из которых требуют сложной схемы наращивания дозы в течение долгого времени.

Среди клиницистов средняя доза габапентина колеблется в широких пределах от 900 мг в сутки до 3600 мг в сутки. Габапентин необходимо титровать три дня: начать с 300 мг/сут, затем 300 мг 2 раза в сутки, затем 300 мг 3 раза в сутки. В последующем доза может быть повышена максимально до 3600 мг/сут. В длительных открытых клинических исследованиях переносимость габапентина в дозах до 4800 мг/сут была хорошей. Максимальный интервал между дозами при трёхкратном приёме не должен превышать 12 ч во избежание появления судорог.

При монотерапии габапентином проведения терапевтического лекарственного мониторинга не требуется.

Леветирацетам (*Кенпра, ЮСБ Фарма*) – также новое противосудорожное средство, являющееся на сегодняшний день «золотым стандартом» противоэпилептических средств во всём мире.

По своей химической структуре он подобен пирацетаму. Леветирацетам показан в качестве дополнительной терапии для лечения больных парциальной эпилепсией (парциальные припадки как с вторичной генерализацией, так и без).

Возможный механизм действия леветирацетама связывают с ингибированием входа ионов через Ca^{2+} -каналы N-типа. Есть мнение, что леветирацетам, возможно, ингибирует стимулирование глутаматного переноса; ингибирует ГАМК-трансаминазу (ГАМК-Т), фермент деградации, который в норме регулирует уровень ГАМК в синапсе. Так как ГАМК является главным ингибиторным нейротрансмиттером ЦНС, повышенные концентрации на участках синаптического рецептора могут способствовать компенсации гипервозбудимости эпилептического мозга. Описаны специфические церебральные рецепторы к леветирацетаму [106].

Леветирацетам является хорошо растворимым препаратом с высокой проникающей способностью. Благодаря полному всасыванию, носящему линейный характер, концентрация в плазме крови может быть предсказана, исходя из используемой дозы препарата, выраженной в мг/кг массы тела. Степень всасывания не зависит от дозировки, биодоступность близка к 100%. Период полувыведения из плазмы крови взрослого человека составляет 7 ± 1 часов.

При монотерапии не требуется проведения терапевтического лекарственного мониторинга концентрации леветирацетама.

Леветирацетам не стимулирует и не ингибирует печёночные ферменты, поэтому лишен аутоиндукции и не влияет на обмен других лекарств, чему также способствует слабое связывание с белками крови (связывается с белками плазмы менее чем на 10%). Выделяется с мочой (70%) в неизменённом виде или в виде неактивных метаболитов. В исследованиях, где леветирацетам был добавлен к другим ПЭП (карбамазепину, габапентину, ламотриджину, фенобарбиталу, примидону и вальпроатам) не отмечено никаких лекарственных вза-

имодействий. Результаты других клинических исследований, где леветирацетам применялся вместе с дигоксином, оральными контрацептивами, варфарином, показали, что фармакокинетика любого лекарственного средства оставалась неизменной. Таким образом, риск лекарственных взаимодействий леветирацетама минимален [66].

Взрослым рекомендуется начинать приём с 500 мг леветирацетама 2 раза в день, независимо от приёма пищи. Это свойство очень важно для пациентов, нуждающихся в быстром достижении терапевтических дозировок, например при тяжёлых и частых неконтролируемых приступах. У взрослых пациентов, не отвечающих на данную дозировку, доза может быть увеличена на 1000 мг каждые 2 недели до достижения дозы 3000 мг в сутки назначаемой в два приёма. Имеются предварительные данные о применении дозировок свыше 3000 мг/сутки. Однако применение таких доз допустимо только у фармакорезистентных пациентов.

Несмотря на то, что стартовая доза леветирацетама составляет 1000 мг/сутки, некоторые клиницисты предпочитают начинать с 500 мг/сутки в два приёма, увеличивая на 500 мг каждую 1-2 недели, особенно у пациентов, получающих несколько ПЭП с седативным эффектом.

В клинических исследованиях у детей в возрасте от 4-х до 16 лет начальная доза леветирацетама составила 10-20 мг/кг в сутки в два приёма. Дозы наращивались на 10-20 мг/кг/сут каждые 2 недели до максимальной 60 мг/кг/сут. В самых последних сообщениях говорится о максимальных дозах 100 мг/кг сут.

Для пожилых пациентов с почечной недостаточностью дозировки должны быть ниже, и назначаться с учётом клиренса креатинина. Не требуется снижения дозировок пациентам с печёночной дисфункцией.

Леветирацетам выпускается в дозировке 250, 500 и 1000 мг. Эти таблетки могут быть измельчены и смешаны с едой или введены при помощи назогастрального зонда пациентам, неспособным глотать целые таблетки. Следует учитывать, что порошок имеет горький вкус.

Рекомендуемые стартовые дозировки для взрослых 1000 мг/сут и 20 мг/кг/сут для детей являются клинически эффективными, поэтому следует ожидать эффекта от лечения вскоре после назначения леветирацетама.

Наиболее частые НР леветирацетама связаны с нарушениями центральной нервной системы, включая психические расстройства: сонливость, астения, головокружение, головная боль, нарушение поведения, агрессивность, эмоциональная лабильность, невротические реакции, нарушение памяти и внимания, «замедление мышления», депрессии. Учащение приступов при приёме леветирацетама наблюдалось у 12% пациентов [29]. При применении леветирацетама не было отмечено серьёзных побочных явлений [83].

Таблица 6

Особенности зарегистрированных и применяющихся в России ПЭП-I и ПЭП-II

Препарат	Предполагаемые механизмы действия	Эффективность для некоторых форм приступов	Основные неблагоприятные реакции	Одобрена ли монотерапия	Схема дозирования
1	2	3	4	5	6
ПЭП первого поколения					
ФТ	İNa ⁺ -каналы (++++)	Парциальные (+), тонико-клонические (+), абсансы (-), миоклонии (-), атоники/тонические (0)	Угнетение ЦНС, токсическое действие на печень (гепатит), мегалобластная анемия, кожные высыпания	Да	1-2 р/сут
КБЗ	İNa ⁺ -каналы (++++)	Парциальные (+), тонико-клонические (+), абсансы (-), миоклонии (-), атоники/тонические (0)	Нарушение ЦНС (атаксия, головокружение, диплопия), токсическое действие на печень, расстройства ЖКТ, кожные высыпания, гематологические нарушения (гипопластическая анемия, агранулоцитоз, лейкопения)	Да	3-4 р/сут; 2 р/сут пролонг.
ВПА	-ГАМК (++) İNa ⁺ -каналы (+) İCa ²⁺ -каналы Т-типа (+) İстимулирующего (глутаматного) переноса (+)	Парциальные (+), тонико-клонические (+), абсансы (+), миоклонии (+), атоники/тонические (+)	Угнетение ЦНС, токсическое действие на печень, гематологические нарушения, расстройства ЖКТ, гормональный дисбаланс, поликистоз яичников, увеличение массы тела	Да	2-3 р/сут
ЭСМ	İCa ²⁺ -каналы Т-типа (++++)	Парциальные (0), тонико-клонические (0), абсансы (+), миоклонии (0), атоники/тонические (0)	Гематологические нарушения, расстройства ЖКТ (тошнота, рвота), нарушение ЦНС (депрессия, нарушение поведения, сонливость, атаксия), кожные высыпания	Да	2-4 р/сут
ФБ	-ГАМК (++++) İстимулирующего (глутаматного) переноса (+) İCa ²⁺ -каналы Т-типа (+)	Парциальные (+), тонико-клонические (+), абсансы (0), миоклонии (?), атоники/тонические (?)	Привыкание, лекарственная зависимость, обширное угнетение ЦНС (нейротоксичность), изменение поведения, личностные нарушения, расстройства ЖКТ, мегалобластная анемия, кожные высыпания	Да	1-3 р/сут
БЗП	-ГАМК (++++)	Парциальные (+), тонико-клонические (+), абсансы (?), миоклонии (+), атоники/тонические (+)	Привыкание, лекарственная зависимость, угнетение ЦНС (нейротоксичность), угнетение дыхания, кожные высыпания	Да	Различна
ПЭП второго поколения					
ЛТД	İNa ⁺ -каналы (++++) İCa ²⁺ -каналы Т-типа (+)	Парциальные (+), тонико-клонические (+), абсансы (+), миоклонии (+), атоники/тонические (+)	Кожная сыпь (при идиосинкразии - тяжёлая), нарушение ЦНС (сонливость, атаксия), расстройства ЖКТ (тошнота), снижение массы тела	Да	2 р/сут
ТПМ	İNa ⁺ -каналы (++) -ГАМК (++) İстимулирующего (глутаматного) переноса (++) İCa ²⁺ -каналы Т-типа (++)	Парциальные (+), тонико-клонические (+), абсансы (?), миоклонии (+), атоники/тонические (+)	Нарушение ЦНС (атаксия, головокружение, парестезии, сонливость), когнитивные нарушения (снижение памяти и концентрации), нефролитиаз, снижение массы тела	Да	2 р/сут
ГБП	-ГАМК (++) İNa ⁺ -каналы (+) İCa ²⁺ -каналы Т-типа (+)	Парциальные (+), тонико-клонические (+), абсансы (-), миоклонии (-), атоники/тонические (0)	Нарушение ЦНС (утомление, головные боли, атаксия), расстройства ЖКТ (тошнота, рвота)	Да	3-4 р/сут

Препарат	Предполагаемые механизмы действия	Эффективность для некоторых форм приступов	Основные неблагоприятные реакции	Одобрена ли монотерапия	Схема дозирования
1	2	3	4	5	6
ЛТЦ	ЇCa ²⁺ -каналы N-типа (+) -ГАМК (+) Їстимулирующего (глутаматного) переноса (+)	Парциальные (+), тонико-клонические (+), абсансы (+), миоклонии (+), атонико/тонические (?)	Сонливость, астения, головокружение	Нет	2 р/сут
Заметки	+++ – первичное действие; ++ – вероятное действие; + – возможное действие; ГАМК - g-аминомасляная к-та	+ = эффективен; ? + = возможно эффективен; 0 = неэффективен; - = ухудшение приступов; ? = неизвестно	–	–	–

Примечание. ФТ – фенитоин; КБЗ – карбамазепин; ВПА – вальпроаты; ЭСМ – этосуксимид; ФБ – фенобарбитал; БЗП – бензодиазепины; ЛТД – ламотриджин; ТПМ – топирамат; ГБП – габапентин; ЛТЦ – левитирацетам.

Альтернативы фармакотерапии

Хирургия. Хирургическое лечение эпилепсии является хорошо известным методом с великолепными результатами у большинства пациентов с фармакорезистентной парциальной эпилепсией [22]. Большинство резекционных оперативных вмешательств при эпилепсии у взрослых пациентов применяется при мезиальном темпоральном склерозе, который является, быть может, наиболее резистентной формой эпилепсии, и неокортикальных эпилепсиях, связанных со специфическими легко удаляемыми повреждениями [74, 75].

Специалисты принимают во внимание возможность хирургического лечения для больных в следующих типичных случаях:

- если схему лекарственной терапии изменяли не менее трёх раз;
- если в течение нескольких лет произошло ухудшение или отсутствует ответ на фармакотерапию;
- если неэффективность (или неполная эффективность) медикаментозной терапии привела к значительному ограничению социальных возможностей пациента (например, потеря работы, инвалидизация), существенному снижению его качества жизни.

За счёт улучшенных возможностей диагностики, т.е. использования МРТ, что способствует более точной локализации эпилептического фокуса, многие взрослые фармакорезистентные пациенты с парциальными приступами могут быть кандидатами на хирургическое лечение. Однако маловероятно, что все фармакорезистентные больные с готовностью пойдут на хирургическое лечение.

Сущность хирургического вмешательства состоит в попытке полного устранения приступов путём удаления тканей, содержащих эпилептический фокус.

Наиболее часто делаются операции, включающие:

- антеромезиальную височно-долевую резекцию;
- локальную неокортикальную резекцию;
- каллозотомию;
- гемисферэктомию.

Мета-анализ эффективности антеромезиальной височно-долевой и локальной неокортикальной резекции при фармакорезистентных сложных парциальных приступах показал, что успех резекции больше, чем

длительное лечение ПЭП, а риск, в конечном счёте, сравним [74, 75].

Несмотря на то, что эффективность хирургии в лечении эпилепсии повысилась, больной должен взвесить значительный риск перед выполнением процедуры. Наиболее серьёзной опасностью для больных эпилепсией, согласившихся на операцию, является потеря памяти, нарушения поведения, новый неврологический дефицит и постоперационные инфекции [74, 75]. Тенденция к потере памяти коррелирует с возрастом больного и временем начала заболевания. Чем моложе пациент и, соответственно, начало болезни, тем менее вероятно, что он или она пострадает от потери памяти [77, 78].

В России методы хирургического лечения эпилепсии применяются крайне редко. Многие врачи (преимущественно за рубежом) выражают уверенность в том, что хирургия является безопасным и эффективным видом лечения эпилепсии, и что большее число больных, чем сейчас, могли бы применять его на более ранних этапах заболевания. Вместе с тем, понятны опасения больных и врачей, которые, вероятно, будут препятствовать широкому внедрению хирургических методов лечения эпилепсии в повседневную практику.

Стимуляция блуждающего нерва (СБН). Блуждающий нерв проходит в нервно-сосудистом пучке вместе с каротидной артерией и внутренней яремной веной, осуществляя информационное сообщение головного мозга и основных соматических органов. Стимуляция блуждающего нерва представляет собой методику с использованием переменной электрической стимуляции левого блуждающего нерва с целью снижения частоты и интенсивности эпилептических приступов. Механизм ингибирования СБН остаётся неизвестным, хотя исследователи отмечают, что он отличен от механизма существующих противоэпилептических препаратов. В середине 1997 г. FDA одобрила имплантируемый стимулятор СБН, разработанный в США фирмой *Cyberonics*. Стимулятор имплантируется хирургическим путём в межключичное пространство, и питается от батареи, длительность заряда которой составляет от 36 до 60 мес. Методика СБН также была одобрена в ряде европейских стран и в России.

В лечении эпилепсии специалисты назначают этот вид лечения для больных, которые или не переносят,

или не реагируют на фармакотерапию, и не подходят для хирургического лечения. В настоящее время наиболее положительные результаты были отмечены у больных юношеского возраста с парциальными приступами, особенно, у тех, кто испытывал ауру во время активности приступа. Наиболее обычной неблагоприятной реакцией, сопровождающей СБН, является охриплость голоса, которая может иметь место у более трети больных. Кроме того, пациенты часто испытывают боли в горле, кашель, нарушения глотания и ощущение асфиксии, хотя эти все НР имеют место только во время активной стимуляции.

На европейских специалистов не произвели значительного впечатления результаты СБН. Как и прежде, врачи не убеждены в её эффективности. Однако в США врачи смотрят на процедуру с большим оптимизмом, отмечая, что СБН представляет собой один из немногих видов терапии, нацеленных на новый механизм действия. В журнале *Neurology* в 1999 г. Американская академия неврологии опубликовала специальную статью, в которой содержался обзор клинических данных и заявление о том, что СБН была безопасной и сравнимой по эффективности с ПЭП-II [81]. Ожидается, что до тех пор, пока последующие исследования не докажут значительно большую эффективность СБН по сравнению с общепринятым лечением ПЭП, применение СБН не будет иметь массовый характер из-за высокой стоимости и инвазивной природы хирургической манипуляции имплантации.

Кетогенная диета. Стандартная кетогенная диета представляет собой диету с повышенным содержанием жиров, при которой соотношение комбинации жиров и белков составляет 4 к 1 при почти полном исключении из рациона углеводов (80-90% от калорийности приходится на жиры, остальные 5-10% на белки). При этом диета полностью удовлетворяет калорийные потребности организма и обеспечивает тип энергетического метаболизма, соответствующий таковому при голодании [30].

В процессе голодания в результате недорасщепления жиров, которые «сгорают» на «пламени углеводов», образуется большое количество недоокисленных продуктов «сгорания» жира — кетоновых тел. При этом в организме происходит переключение на производство энергии за счёт окисления кетонов вместо глюкозы. В результате на третий день такого голодания к мозгу, в качестве «горючего», поступают на 80% кетоновые тела, среди которых находятся соединения, ги-

потетически обладающие противосудорожной активностью, что и объясняет клинический эффект. Особое место при этом отводится β -гидроксibuтирату, который блокирует глутаматные рецепторы гиппокама, возбудительная активность которых наиболее тесно связана с экспериментальным эпилептогенезом [30].

Клинические исследования показали, что у больных детей, получающих этот диетический курс, приступы контролируются значительно лучше. В 1998 г. в журнале *Pediatrics* было опубликовано исследование, в котором проводилась оценка эффективности кетогенной диеты у 150 детей (в среднем длительность болезни 5,3 года и 410 приступов в месяц) [97]. Исследование выявило, что примерно у одной трети этих детей произошло уменьшение количества приступов более чем на 90% после 6 месяцев диеты.

Несмотря на эти обещающие результаты, врачи поддерживают точку зрения, что диета является избыточно требовательной, негибкой и неприятной для того, чтобы применяться на практике в течение долгого времени, за исключением случаев лечения больных, настроенных на него. В самом деле, врачи назначают кетогенную диету для применения у детей, у которых, несмотря на соответствующее лечение противоэпилептическими препаратами, продолжают возникать тяжёлые приступы. Возможное применение диеты ограничено приблизительно 5% от детской популяции эпилепсии в целом.

Гипокситерапия. По результатам некоторых исследований, прерывистая нормобарическая гипокситерапия приводит к повышению неспецифической резистентности организма и тем самым стимулирует противосудорожную устойчивость мозга в рамках защитно-компенсаторных возможностей. Применение прерывистой нормобарической гипокситерапии приводит к урежению приступов, уменьшению тяжести и продолжительности припадков без изменения схемы противосудорожного лечения. Существуют данные, что гипокситерапия приводит также к активации метаболических резервов мозга, что обеспечивает положительную динамику в течении сопутствующей вегетативной и сосудистой патологии мозга в случае парциальной эпилепсии [30]. В качестве режимов гипоксических тренировок предлагают следующие: дыхание гипоксическими смесями 5 минут, дыхание атмосферным воздухом 5 минут (1 цикл); 1 сеанс составляет 6 циклов. Сеансы проводятся ежедневно, длительностью 20 дней. Повторяемость 1 раз в месяц [32].

Существующая медицинская практика: диагностика

Клинический диагноз эпилепсии начинается с тщательной истории болезни пациента, представленной терапевтом, неврологом, эпилептологом или психиатром. Врачи узнают о продолжительности и частоте приступов, их симптомах, а также о любых подробностях, относящихся к ощущению ауры, являющейся предвестником эпилептического приступа. Для подтверждения диагноза обычно делают клинический и биохимический анализ крови, чтобы исключить метаболические нарушения, токсическое влияние лекарств, ядов и других химических веществ, которые могут вызвать острые эпилептические приступы; снимают электроэнцефалограмму (ЭЭГ), чтобы найти показатели патологической электрической активности. При необходимости в план обследования включают ЭКГ и холтеровское мониторирование (для исключения патологии сердца в диагностически сомнительных случаях), ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных сосудов. Сопоставление этих фактов и тщательное их объяснение зачастую достаточно для постановки диагноза, особенно, в случае генерализованной эпилепсии.

Однако при подозрении на парциальную эпилепсию процесс диагностики протекает гораздо сложнее. Пациенты с парциальными приступами должны быть изучены более полно, чтобы исключить опухоли мозга, травмы или другие явления, предполагающие неврологическое заболевание. Кроме того, поскольку парциальные приступы затрагивают специфические участки мозга, используются многочисленные методы диагностики в попытке установить локализацию эпилептического фокуса. При клиническом обследовании больных особое внимание должно быть обращено на тщательный сбор анамнеза с описанием деталей припадка, проведенной терапии, её эффективности и побочных явлений, выявление неврологических и психиатрических нарушений, а также повреждений, обусловленных припадками. Особое внимание должно быть обращено на повторяемость припадков, наличие различных их типов, хронобиологические особенности (приуроченность к определенному времени суток, фазе менструального цикла и другие), наличия ауры, первые объективные признаки развития припадка, последовательность и ва-

риабельность симптомов, изменение сознания во время припадка, состояние пациента после припадка.

Использование ЭЭГ широко распространено при исследовании больных с предполагаемой парциальной эпилепсией. Вместе с тем, приблизительно у 50% больных парциальной эпилепсией в межприступном периоде регистрируется нормальная ЭЭГ. При использовании функциональных проб (гипервентиляции, фотостимуляции и депривации сна) у 90% больных удается выявить изменения ЭЭГ, а при отсутствии таких изменений после применения функциональных нагрузок следует провести повторное обследование или видео-мониторинг ЭЭГ. Следует помнить, что отсутствие эпилептической активности на ЭЭГ не снимает диагноза эпилепсии.

В то же время, ЭЭГ должна проводиться по стандартной методике, позволяющей с наибольшей вероятностью выявить наличие патологической активности: электроды должны располагаться по системе «10-20», необходимо наложение не менее 21 электрода и использование не менее 16 каналов записи (особенно при обследовании больных парциальной эпилепсией); следует применять как моно, так и биполярные (продольные и поперечные) отведения; продолжительность записи ЭЭГ должна быть не менее 30 минут.

Если ЭЭГ не может точно определить эпилептический фокус, в диагностику включают нейровизуализационные методы. Магнито-резонансная томография (МРТ) считается исследованием выбора, так как технология МРТ позволяет выявить мелкие очаги, являющиеся источником эпилептических фокусов, которые были бы пропущены при компьютерной томографии (КТ). Повышенная диагностическая чувствительность МРТ не только подтверждает диагноз локально-обусловленной эпилепсии, наличие кортикальной дисплазии и других дисгенезий головного мозга у пациентов с трудно курабельной эпилепсией, но также может позволить хирургам проводить селективные, точные операции в случаях необходимости.

Однако, многие врачи в России считают достаточным проведение больным эпилепсией КТ, а не МРТ головного мозга, что связано с меньшей стоимостью КТ и с финансовыми трудностями учреждений здравоохранения.

Конечно, это позволяет исключить грубую патологию, такую как хроническая субдуральная или достаточно больших размеров внутримозговая гематома, опухоль головного мозга больших размеров, кальцификаты, костные дефекты, рубцово-отрофические повреждения, посттравматические кисты. Однако, другая, более тонкая патология остается нераспознанной (аневризмы, артериовенозные мальформации, опухоли на ранних стадиях) и способствует неправильной тактике лечения, упущению момента, когда нейрохирургическая операция ещё возможна, иногда даже гибели пациента (не вследствие эпилептических приступов, а вследствие того заболевания, первым и единственным проявлением которого были эпилептические приступы). Необходимо подчеркнуть, что тактика проведения КТ головного мозга без дальнейшей рекомендации сделать МРТ (в случае отсутствия явной патологии на КТ) является категорически неправильной и ошибочной, особенно в случаях парциальных эпилепсий. Самым оптимальным вариантом диагностики было бы проведение сразу МРТ без предварительной КТ, что будет наиболее экономичным алгоритмом нейровизуализации.

МРТ необходима при:

- припадках с парциальным (клинически и/или электроэнцефалографическим) началом в любом возрасте;
- припадках с неклассифицируемым началом или видимо генерализованными припадками в первые годы жизни или у взрослых;
- наличии стабильного или прогрессирующего очагового неврологического и/или нейропсихологического дефекта;

- резистентной к лечению ПЭП-I парциальной или вторично-генерализованной эпилепсии;
- возобновлении на фоне терапии припадков или изменении их типа.

В повышении точности диагноза эпилепсии начинают применять и несколько других более современных методов нейровизуализации. Такие технологии включают позитронно-эмиссионную томографию, однофотонно-эмиссионную компьютерную томографию, магнитно-резонансную спектроскопию, магнитноэнцефалографию.

Существуют и другие методы: интракраниальная запись во время хирургической операции и внутриклеточная запись полученных гистологических образцов [2], но в настоящее время эти новейшие технологии ограничены, в основном, академическими или исследовательскими целями. При клинических исследованиях они никогда не отвергают топического диагноза, поставленного ранее с помощью ЭЭГ или МРТ, но позволяют подтвердить наличие эпилептического фокуса и получить дополнительную информацию о нём.

В ближайшем будущем специалисты по эпилепсии не предвидят серьёзного изменения результатов диагностики; при этом опорой инструментальной диагностики останутся ЭЭГ и МРТ.

Однако новые достижения в методах функционального отображения (функциональная МРТ), способных выполнять одновременно нейрофизиологическое обследование и получать МРТ-данные, открывают новые перспективы в этом направлении [2].

Существующая медицинская практика: терапия

Эпилепсия — это заболевание, требующее длительной, многолетней терапии (не менее 2-5 лет после прекращения приступов), иногда пожизненной. Эта терапия имеет принципиальное значение для здоровья и качества жизни больного; её эффект в большинстве случаев очевиден. Среди пациентов имеется значительное количество детей и пожилых людей, которым крайне важно применение препаратов с небольшим количеством неблагоприятных реакций (НР), отсутствием токсического влияния на другие органы и минимальным взаимодействием с другими препаратами. В контингенте больных также значительна доля потенциально трудоспособных молодых людей, для которых применение нетоксичного высокоэффективного препарата в течение нескольких лет с потенциальным выздоровлением может явиться разумной альтернативой пожизненной инвалидности при приёме устаревших лекарств.

Целью лечения эпилепсии является предотвращение развития приступов с применением ПЭП и обеспечением постоянной и адекватной концентрации их в крови. Ведение больных с эпилепсией должно осуществляться в соответствии с современными стандартами, разработанными Международной Противоэпилептической Лигой и стандартами медицинской помощи (МЭСами) [28].

В настоящее время проблема эпилепсии находится на стыке различных медицинских дисциплин — неврологии, психиатрии, электрофизиологии, нейрохирургии, педиатрии, нейрофизиологии и других.

Наиболее часто лечением эпилепсии в России занимаются неврологи и психиатры. В настоящее время выделяют узкую специализацию в неврологии — эпилептология. Длительное время все больные эпилепсией в России состояли на учёте в психоневрологических диспансерах (ПНД) и находились под наблюдением психиатров. Несколько лет назад больные эпилепсией были приказом Минздрава РФ переведены под наблюдение неврологов, как это принято во всём мире, однако на практике многие больные по-прежнему наблюдаются и получают противоэпилептическую терапию в ПНД. Это обусловлено, в основном, привычкой паци-

ентов и экономическими причинами, так как эпилепсия является социально значимым заболеванием, и пациенты с таким диагнозом должны получать противоэпилептическую терапию бесплатно. Анализ деятельности некоторых ПНД, опрос экспертов, анализ данных фармацевтического рынка и импорта ПЭП в РФ показал, что в ПНД в большинстве случаев используют устаревшие схемы лечения ПЭП-I, имеющими максимальное количество побочных эффектов (фенobarбитал, бензонал, паглюферал, дифенин); склонны к необоснованной политерапии (от двух до четырёх ПЭП одновременно), не соблюдая при этом требований по кратности применения и используя неадекватные дозы (например, 1 таблетка фенobarбитала на ночь в сочетании с карбамазепином по 5 таблетки два раза в сутки и паглюферал 1 раз в день) и не достигая вследствие этого контроля над припадками; никогда не используют ТЛМ для подбора дозы; крайне редко назначают современные ПЭП-II. Неврологи в районных поликлиниках чаще используют современные ПЭП, чаще применяют ТЛМ для подбора адекватной дозы, стараются подобрать эффективный препарат для купирования приступов, но они также ограничены в своём выборе стоимостью препаратов и финансовыми возможностями региона в обеспечении больных льготными лекарственными средствами, списком жизненноважных лекарств, так как очень часто под давлением администрации городской поликлиники неврологи вынуждены выписывать только дешёвые препараты, к которым относится большинство ПЭП-I, что никак не способствует эффективному лечению эпилепсии.

Пациенты с эпилепсией сначала чаще всего попадают на приём к неврологу районной поликлиники, который не занимается лечением самостоятельно, а направляет пациента в стационар или специализированный городской центр для обследования и подбора лечения. Однако, очень часто подобранная в центре и рекомендованная пациенту для постоянного приёма терапия не будет выписана ему в районной поликлинике, так как стоит больше, чем может потратить поликлиника на данного пациента. Поэ-

тому в целях экономии средств с ведома администрации поликлиники подобранная эффективная противоэпилептическая терапия часто заменяется более дешёвыми аналогами (например, пролонгированные формы заменяются на обычные, препараты одной фирмы заменяются на другие, более дешёвые, дженерики, вместо дорогостоящих ПЭП-II выписываются уже неэффективные у данного пациента ПЭП-I и так далее). Такая же ситуация возникает в том случае, когда терапия, назначенная пациенту в районной поликлинике, оказывается неэффективной, и пациент хочет самостоятельно проконсультироваться у эпилептолога в коммерческом центре. Эпилептолог, являясь более квалифицированным специалистом в области эпилепсии, чем в невролог в районной поликлинике, *почти всегда* сможет подобрать эффективную и малотоксичную терапию, обеспечивающую урежение или полное прекращение припадков (кроме случаев истинной фармакорезистентности, когда в дальнейшем может потребоваться хирургическое лечение). Однако, пациент в этом случае будет вынужден покупать препараты самостоятельно (при этом ежемесячные затраты на лекарства могут превысить размер получаемой им пенсии, пособия или зарплаты) и, в дальнейшем, всё равно откажется от эффективных ПЭП в пользу менее эффективных, токсичных, но бесплатных.

Ещё одна проблема заключается в разобщённости информации о больном. Наблюдаясь в районной поликлинике, пациент может получать консультативную помощь у окружного невролога, пройти лечение в стационаре (в том числе по экстренным показаниям), может самостоятельно обратиться к частнопрактикующему эпилептологу, и при этом никто из перечисленных специалистов не будет владеть полной информацией о пациенте.

Однако, в идеале, лечение пациента эпилепсией (и идиопатической, и симптоматической) должно осуществляться неврологом-эпилептологом поликлиники (или окружного центра), который должен иметь возможность в поликлинике (или в окружном центре) проконсультировать пациента у психиатра (а не направлять его в ПНД, куда больной, конечно же, сам не пойдёт, а кроме того, обвинит своего врача в предвзятости, необъективности и некомпетентности) для коррекции возникающих органических изменений личности, психопатологической симптоматики или лечения алкоголизма; или же невролог-эпилептолог должен сам пройти дополнительную специализацию по психиатрии, в этом случае он сможет сам корректировать психопатологические изменения своего пациента и назначать ему дополнительное лечение психиатрическими препаратами. Не следует забывать, что по закону РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при её оказании» (в редакции 1998, 2002, 2003 гг.) психиатрическое освидетельствование осуществляется только на добровольной основе, и лечащий врач не может заставить своего пациента проконсульти-

роваться у психиатра в ПНД. Целесообразно, чтобы все больные эпилепсией находились на учёте в городе (районе, области) и чтобы был составлен единый Ресурс больных. Необходимо консультировать больных эпилепсией в специализированном эпилептологическом (окружном) центре как минимум в следующих случаях:

- первичного установления диагноза эпилепсии;
- начала подбора противоэпилептической терапии после установления диагноза;
- в случаях появления побочных эффектов ПЭП или учащения припадков у больных, уже получающих ПЭП;
- в случаях фармакорезистентности.

Специфика эпилепсии заключается в том, что для её диагностики необходимо проведение определённого ряда диагностических процедур и инструментальных исследований (лабораторная диагностика: общий анализ крови, кальций, фосфор, сахар, креатинин, билирубин крови, общий анализ мочи, АЛТ, АСТ, RW, анализ крови на ВИЧ, HbS антиген, анализ ликвора; инструментальная диагностика (ЭКГ, люмбальная пункция, ЭЭГ с функциональными пробами, Rg-графия черепа в двух проекциях, КТ головного мозга, МРТ головного мозга, ЭЭГ с компьютерной обработкой; консультации окулиста и психиатра) [28], которые возможно сделать только в условиях хорошо оснащённого медицинского учреждения.

После того, как диагноз эпилепсии подтверждён, с целью урежения приступов каждый больной должен получать лечение ПЭП. Все пациенты с эпилепсией имеют право на бесплатное получение противоэпилептических препаратов. Согласно действующему приказу Департамента здравоохранения г.Москвы №16 от 20.01.2000 г. «О рациональном использовании лекарственных средств», врачи имеют право выписывать препараты для больных эпилепсией не более чем на один месяц лечения, таким образом, пациент должен посетить врача, как минимум, 12 раз в год, и результатом таких визитов может быть только выписка бесплатного рецепта.

Таким образом, необходима организация централизованной специализированной амбулаторной помощи больным эпилепсией. Основными принципами работы такой службы должны быть *комплексность, этапность, экономическая целесообразность, доступность для пациента, территориальная концентрация всех необходимых методов обследования, наличие обратной связи с поликлиниками по месту жительства пациента*. В г. Москве имеется опыт создания подобной службы [30].

Согласно приказу Департамента здравоохранения г. Москвы №31 от 21.01.2003 г. «Об открытии окружных неврологических отделений в составе лечебно-профилактических учреждений административного округа», Управление здравоохранения округа создаёт кабинет неврологической помощи больным, который функционирует в составе окружного амбулаторного невроло-

гического отделения. Куратором работы кабинета является организационно-методический отдел Департамента здравоохранения города. Кабинет выполняет консультативную, диагностическую и экспертную функции, невролог кабинета входит в состав клинико-экспертной комиссии (врачебной комиссии) округа, участвует в принятии решений о целесообразности назначения противосудорожных средств, не включённых в перечень льготного лекарственного обеспечения.

Работа окружного кабинета при этом помогает обеспечить взаимодействие между неврологом окружного кабинета и неврологами поликлиник округа, а также координировать работу диагностических и консультативных центров, более чётко формировать базы данных по заболеваемости и распространённости эпилепсии, организовать динамическое наблюдение за пациентами и осуществлять более строгий контроль за их лекарственным обеспечением. Кроме того, одним из важных направлений работы кабинета является осуществление просветительской работы с пациентами и их родственниками по основным аспектам заболевания, организация школ для больных эпилепсией, публикация просветительских статей в средствах массовой информации [30].

**Основные принципы
медикаментозного лечения больных эпилепсией:**

- индивидуальный подход;
- непрерывность лечения: изменение схемы, пропуск дозы может вызвать приступ или серию приступов;
- преемственность терапии при смене лечащего врача или медицинского учреждения;
- длительное лечение, которое может продолжаться всю жизнь;
- прерывать лечение нельзя;
- назначение адекватного для данной клинической формы приступа или синдрома эпилепсии одного из препаратов первой линии терапии в виде монотерапии;
- лечение начинают с небольшой дозы и постепенно увеличивают её до прекращения приступов или появления признаков передозировки;
- при применении большинства ПЭП-I и ПЭП-II, в той или иной степени и частоте, необходимо мониторингирование их концентрации в крови (ТЛМ). В настоящее время в РФ при подборе ПЭП очень редко используется ТЛМ, что затрудняет выбор оптимального препарата или комбинации, приводит к необоснованной (и часто преждевременной) смене лечебной стратегии, неудачам в лечении;
- только при неэффективности правильно подобранной монотерапии (после последовательных попыток применения двух препаратов в режиме монотерапии) возможна «рациональная полите-
рапия». В этих случаях при продолжении приступов на фоне монотерапии целесообразно присоединение 2-го препарата. При хорошем эффекте возможна постепенная отмена 1-го препарата. Длительное лечение двумя препаратами осуществляется исключительно при невозможности адекватной монотерапии. Возможна постепенная замена 1-го дополнительного препарата (при его неэффективности) другим дополнительным препаратом. Лечение тремя препаратами целесообразно только при неэффективности терапии двумя адекватными препаратами. Эффективность использования четырёх ПЭП – минимальна;
- необходимо принимать во внимание возможное неблагоприятное взаимодействие препаратов;
- отмена препарата должна быть постепенной, с обязательным учётом формы эпилепсии и её прогноза, возможности возобновления приступов, индивидуальных особенностей пациента;
- как правило, отмена противоэпилептической терапии проводится не менее чем через 2-5 лет после полного прекращения приступов;
- поскольку эффективность лечения сугубо индивидуальна, подбор терапии проводится в условиях стационара. В последствии ПНД использует рекомендации стационара для амбулаторного лечения;
- назначение психотропных препаратов, транквилизаторов, антидепрессантов психиатрами в случае появления у пациента психотической симптоматики;
- в случае симптоматической эпилепсии обязательно лечение основного заболевания, вызвавшего эпизиндром.

Специфический выбор лекарственной терапии чаще всего определяется типом приступа (парциальные или генерализованные). Табл. 7 иллюстрирует роль различных ПЭП в этом широком алгоритме лечения. Важно отметить, что в устоявшихся тенденциях медицинской практики основной выбор лекарств остаётся в значительной мере эмпирическим. Поскольку индивидуумы сильно различаются по реакции на определённые ПЭП (и по эффективности, и по толерантности), некоторые неврологи настаивают на том, что стандартного алгоритма лечения эпилепсии быть не может.

Приблизительно у 70% всех пациентов с эпилепсией приступы могут контролироваться полностью или почти полностью с помощью правильно подобранных ПЭП в соответствии с международными стандартами лечения эпилепсии. Оказывая помощь пациенту, которому диагноз эпилепсии поставлен впервые, врач выбирает лечение препаратами первой линии, и, как правило, повышает дозу до тех пор, пока она не станет максимально толерантной. Если больной и врач не удовлетворены уровнем контроля приступов, или больной не переносит лекарство в терапевтической дозе, необходимо провести ТЛМ для коррекции дозы препара-

Современные алгоритмы фармакологического лечения клинических проявлений приступов

Форма приступов или синдром эпилепсии	Наиболее принятые лекарства первой линии	Наиболее принятая дополнительная терапия второй линии
Парциальные приступы		
	Карбамазепин <i>Альтернативы:</i> вальпроаты, ламотриджин, габапентин, топирамат, леветирацетам	Вальпроаты, ламотриджин, габапентин, топирамат, леветирацетам <i>Альтернативы:</i> фенитоин, бензодиазепины, барбитураты
Генерализованные приступы		
Тонико-клонические	Вальпроаты <i>Альтернативы:</i> карбамазепин, ламотриджин, топирамат	Карбамазепин, ламотриджин, топирамат <i>Альтернативы:</i> фенитоин, бензодиазепины, барбитураты
Абсансы	Этосуксимид <i>Альтернативы:</i> вальпроаты, ламотриджин, леветирацетам	Вальпроаты, ламотриджин, леветирацетам <i>Альтернативы:</i> бензодиазепины
Миоклонии	Вальпроаты <i>Альтернативы:</i> ламотриджин, топирамат	Ламотриджин, топирамат <i>Альтернативы:</i> бензодиазепины
Атонико/тонические	Вальпроаты <i>Альтернативы:</i> ламотриджин, топирамат	Ламотриджин, топирамат <i>Альтернативы:</i> бензодиазепины
Синдром Леннокса-Гастро и Веста	Вальпроаты <i>Альтернативы:</i> ламотриджин, топирамат	Ламотриджин, топирамат <i>Альтернативы:</i> бензодиазепины

Примечание. Лечение неклассифицированных приступов может вызвать паттерны либо парциальных, либо генерализованных приступов.

та с учётом индивидуальных фармакокинетических особенностей пациента, а при неэффективности данной процедуры обратиться к монотерапии другим препаратом первой линии. Если активность приступа остаётся неконтролируемой, необходимо перейти к дополнительным средствам. Однако, выбор лекарств у российского врача не так уж и богат: основными препаратами первой линии терапии всех форм эпилепсии остаются всё же *вальпроаты* (см. табл. 5, 6 и 7).

Отмечено, что у пациентов с впервые выявленной эпилепсией, наблюдаемых в течение длительного периода, уровень ремиссии составляет 60-80%. Большинство больных (92%) пациентов входит в ремиссию в течение 3-х лет после начала лечения. 31% больных имели положительный ответ на первый ПЭП, 59% на двух ПЭП, 7% — на 3-х, 3% — 4-х [6, 59]. Тем самым, у более чем $\frac{2}{3}$ больных может понадобиться политерапия [6, 59].

Эти данные поддерживают рабочее определение *резистентной (рефрактерной) эпилепсии* — если два адекватных, хорошо переносимых препарата первой линии терапии (содержание которых в плазме соответствует или превышает необходимый терапевтический уровень) или один в монотерапии и одна комбинация не дали результата вследствие недостаточной эффективности, тогда данных пациентов можно отнести к:

- потенциально хирургически курабельным, если они имеют хирургически излечимый синдром, прототипом которого является мезиальная височная эпилепсия;

- кандидатам для операции стимуляции блуждающего нерва и попыток использования экспериментальных препаратов [6, 74, 75].

Анализ потенциальных прогностических факторов показал, что количество приступов в первые 6 мес. после начала заболевания предсказывает вероятность ремиссии, однако временные рамки могут значительно варьировать [6, 101].

Другие исследования [13] показали, что неблагоприятное течение заболевания характерно для пациентов с парциальной эпилепсией с частыми (более 12 в год) эпилептическими припадками. При трехлетнем динамическом наблюдении за 242 больными медикаментозной ремиссии при назначении оптимизированной фармакотерапии согласно международным стандартам удалось добиться у 59% больных. При этом вероятность достичь ремиссии была намного выше у пациентов, не лечившихся ранее и сразу получивших адекватную терапию (91,8% пациентов) по сравнению с теми пациентами, которые длительно принимали неэффективное противоэпилептическое лечение (только 36,8% больных). Таким образом, длительная неэффективная противоэпилептическая терапия в анамнезе достоверно ухудшает прогноз и снижает вероятность достижения ремиссии, поэтому крайне важно соблюдать международные стандарты ведения больных и сразу начинать лечить больных правильно [13].

В последнее время для политерапии в клинике эпилепсии всё чаще используют ПЭП-II, которые облада-

ют меньшими НР и лекарственными взаимодействиями, чем ПЭП-I.

Рациональная политерапия в области лечения эпилепсии представляет собой идею, настоятельно требующую выбора лекарств с дополняющими механизмами при назначении политерапии. Сторонники утверждают, что комбинация из двух ПЭП с множественными механизмами действия может снизить терапевтические дозы лекарств, улучшить переносимость и эффективность борьбы с приступами, а также снизить стоимость терапии. Для этого необходимо чётко разбираться в механизмах действия ПЭП (см. табл. 6). Уменьшение дозы ПЭП при комбинированной терапии теоретически снижает специфические НР обоих препаратов. В настоящее время польза и преимущества рациональной политерапии по сравнению с монотерапией не подтверждены надёжными исследованиями. Вместе с тем, специалисты отмечают, что определённые комбинации, часто используемые в клинике, подобраны эмпирически и хорошо работают.

В большинстве стран пациенты, с трудом поддающиеся лечению при политерапии с использованием нескольких лекарств, считаются кандидатами на альтернативную терапию. Например, после неудачи с тремя или большим числом лекарств пациентов с парциальной эпилепсией часто направляют к нейрохирургам, чтобы определить целесообразность операции. Однако хирургические манипуляции для лечения эпилепсии за последние 20 лет существенно не изменились, хотя усовершенствованные методы нейровизуализации обусловили значительный прогресс в идентификации эпилептического фокуса, а также в определении показаний для операции. Примерно из 30% успешно прооперированных пациентов проявляют интерес к продолжению фармакологической терапии. Пациенты, не подходящие для хирургии или не расположенные к ней, могут предпочесть менее традиционную медицинскую технологию, такую, как стимуляцию блуждающего нерва, а у детей можно использовать кетогенную диету. Однако, в большинстве случаев эти больные, резистентные к ПЭП-терапии, также продолжают приём прописанных препаратов с последующей заменой курса лечения.

Терапевтический лекарственный мониторинг. Одной из основных задач, стоящей перед эпилептологами, является поддержание оптимальной концентрации ПЭП (т.е. подбор эффективной и не токсической дозы), имеющих узкий терапевтический коридор.

Для большинства ПЭП назначение так называемых средних доз без учёта знания концентрации препарата в крови может приводить к непредсказуемым последствиям. Эта задача решается с помощью ТЛМ. Подобные исследования достаточно сложны и довольно дороги, а для подбора дозы для всех ПЭП-I проводить их надо минимум 2-3 раза. Однако для некоторых ПЭП-II ТЛМ необходим намного реже или вообще не нужен, например, для топирамата, габапентина и леветирацетама.

В книге под редакцией *Гусева Е.И.* «Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов» [11], а также в статье *Иоханнессена С.И.* [19] даны рекомендации по проведению ТЛМ противозепилептических препаратов.

Эпилептологи при назначении ПЭП должны решать две основные задачи безопасной фармакотерапии:

- 1) достижение положительного эффекта;
- 2) избежание отрицательных последствий при приёме назначаемого препарата.

Знание терапевтических границ и синергидных механизмов действия во многих случаях облегчает задачи врача в выборе оптимальных схем применения ПЭП. Однако простое измерение значений концентраций в крови пациента не всегда обеспечивает успешный результат, даже если речь идёт о препарате, «терапевтическое окно» которого хорошо известно и возможно по двум-трём измерениям, рассчитать необходимый интервал дозирования. Использование современных подходов с применением определённого программного обеспечения даёт возможность продвигаться значительно дальше в оптимизации фармакотерапии.

Дело в том, что дозирование ПЭП строго индивидуализировано, и не существует «терапевтических коридоров», одинаковых для всех без исключения пациентов, а опубликованные терапевтические рамки для некоторых препаратов слишком широки. Известны случаи, когда положительный терапевтический эффект достигался при концентрациях препарата в крови меньших, чем нижняя граница терапевтического коридора. Также встречаются случаи получения положительного эффекта и при отсутствии токсических и иных проявлений при концентрациях препарата выше верхней терапевтической границы. Справедливости ради надо отметить, что такие случаи встречаются довольно редко. Однако не учитывать подобные ситуации, по-видимому, нельзя.

Фармакокинетические исследования по оптимизации фармакотерапии эпилепсии необходимо проводить в следующих ситуациях:

- при неэффективности препарата в средней терапевтической дозе;
- при приёме фенитоина, так как при этом нет прямой зависимости между дозой препарата и концентрацией препарата в крови в пределах терапевтического уровня;
- при значительной межиндивидуальной вариации фармакокинетических параметров препарата, приводящей к существенным различиям в конкретных значениях равновесных концентраций в крови пациента (особенно важно внимательно относиться к фармакотерапии детей, у которых имеются существенные различия в массе тела и скорости метаболизма; половые различия у детей, по-видимому, также имеют значения);

- при очень узком терапевтическом коридоре (опасность получения нежелательных побочных и токсических проявлений);
- при появлении признаков интоксикации;
- для специфического контингента пациентов (беременные и кормящие женщины, лица пожилого возраста, грудные дети и т.д.), у которых фармакокинетические параметры, а значит, и границы безопасного терапевтического коридора значительно отличаются от обычных известных средних значений;
- при нарушениях функции почек, печени или ЖКТ, влияющих на фармакокинетические параметры;
- при политерапии, поскольку в таких случаях нельзя исключить взаимовлияния нескольких препаратов и трудно смоделировать процессы, приводящие к нормализации фармакокинетических параметров;
- при сомнении в регулярности приёма препарата пациентом.

По мнению многих эпилептологов, существует два абсолютных показания для обязательного проведения ТЛМ ПЭП:

- 1) отсутствие положительного эффекта при регулярном получении пациентом средних и высоких доз препарата.
- 2) при клинических проявлениях неблагоприятных реакций.

По мнению большинства клинических фармакокинетиков терапевтическое лекарственное мониторирование ПЭП может оказаться полезным в следующих ситуациях:

- при первом визите к врачу при получении ранее противоэпилептической терапии для определения создавшегося уровня препарата в крови;
- для определения стационарной (равновесной) концентрации после назначения препарата или коррекции терапии;
- для определения стационарной (равновесной) концентрации после назначения или отмены других препаратов при комбинированной терапии;
- рутинное исследование 1-2 раза в год после достижения положительных результатов от проводимой терапии (чаще для детей, получающих фенитоин из-за риска аккумуляции препарата);
- при беременности;
- при решении вопроса о прекращении терапии.

Необходимость проведения ТЛМ ПЭП основана на наличии или отсутствии корреляционной связи между дозой препарата и его концентрацией в крови у различных пациентов и всей популяции в целом. Если при исследовании выявляется слабая связь или, напротив, достоверной корреляционной связи нет вообще, это означает, что на основе средних фармакокинетических параметров невозможно составить правильный прогноз уровня содержания препарата в крови по вводимой

дозе. В таком случае необходима индивидуализация дозирования на основе мониторинга.

Исследование реакций конкретного пациента на различные дозы препарата стало возможно потому, что популяции исследуемых больных включали различных пациентов, уровни препаратов в крови которых определялись в различные периоды терапии при различных дозах, а это означает возможность прогноза (с достаточной точностью) уровня препарата в крови при получении пациентом других дозировок. Для проверки работоспособности прогнозов уровня исследуемого препарата, как правило, используются данные двух значений концентрации (перед очередным приёмом препарата и через несколько часов после приёма). По результатам анализа можно сделать прогнозы, что изменение уровня определяемых антиконвульсантов в крови конкретного пациента при изменении терапии может быть достаточно хорошо предсказано даже на основании всего двух измерений концентрации препарата [11].

По данным ряда исследователей [11], при применении ТЛМ существенно сокращается время нахождения пациента в стационаре (вместо рекомендуемых 20 дней [28], а в некоторых сложных случаях и до 60 дней, процесс подбора оптимальной терапии с достаточно высоким положительным эффектом длится не более 12-15 дней), что существенно сокращает затраты на лечение. Такие данные были получены на достаточно представительном контингенте больных – более 500 человек.

При этом уменьшилось число случаев резистентности, неясных побочных реакций и общее число токсических проявлений или неполного, нестабильного клинического эффекта в связи с ранним выявлением случаев истинной и приобретенной в результате длительного приёма одного препарата резистентности. Многим амбулаторным больным с помощью ТЛМ удалось оптимизировать дозировку антиконвульсантов без госпитализации, что ранее было практически невозможно.

Осуществление контроля над сывороточными концентрациями антиконвульсантов особенно важно при их совместном применении, так как в этом случае довольно часто происходит изменение элиминации какого-либо из антиконвульсантов. ТЛМ противоэпилептических препаратов обычно проводится на 3-5 день после начала лечения. На основании полученных данных с использованием специальных компьютерных программ проводится определение оптимальной дозы препарата, а через неделю осуществляется контрольное определение сывороточной концентрации с целью коррекции дозировки.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- используя данные ТЛМ, возраст и пол больного, а также эффективность проводимой терапии, проанализировав фармакокинетические параметры, полученные в результате измерения концентраций препарата в крови, на основе той или иной

фармакокинетической модели, соответствующей вычисленным параметрам, можно составить оптимальный прогноз необходимого уровня препарата в крови больного при изменении режима дозирования;

- применяя современные подходы в оптимизации фармакотерапии можно существенно повысить эффективность проводимой терапии и существенно сократить время пребывания в стационаре (а в некоторых случаях проводить подбор лечения в амбулаторных условиях). При этом значительно уменьшается число случаев резистентности, неясных побочных эффектов, и общее число токсических проявлений.

Перерывы в лечении. Однажды установленный эффективный режим антиконвульсантов обычно продолжается в течение многих лет. Среди специалистов по лечению эпилепсии существует спорный вопрос: «*Когда прекращать лекарственную терапию, и нужно ли это делать вообще?*» Некоторые считают, что терапию нужно прервать по просьбе пациента, но с другой стороны, клиницисты должны тщательно сравнить вероятность рецидива приступов после прекращения лечения с возможной токсичностью, связанной с продолжительной

терапией противоэпилептическими препаратами. Отрицательные стороны длительной терапии особенно существенны для детей, у которых могут возникнуть проблемы с учёбой и другие неблагоприятные эффекты долгого приёма ПЭП. Кроме того, некоторые взрослые пациенты просят прекратить лечение не только потому, что они боятся повторения приступов, а из-за того, что продолжающаяся терапия является препятствием для обычных видов деятельности (получение водительских прав, вождение автомобиля или же продвижение на службе).

Как правило, специалисты начинают обдумывать возможность прекращения терапии у детей, когда приступы не повторяются в течение двух лет, и у взрослых, когда приступов нет от четырёх до пяти лет. Однако сообщается, что даже после тщательно спланированного прекращения приёма лекарств у 24–41% больных в течение двух лет возникает рецидив. После двух – пятилетнего периода без приступов вслед за отменой лекарств рецидив приступов у взрослых наблюдали, в целом, в 39% случаев. Для сравнения, частота рецидивов приступов у детей, как полагают, немного ниже, примерно треть в педиатрической популяции, прервавшей приём лекарств на два или более года [77, 78].

Общая схема лечения эпилепсии в России

По сравнению с другими странами, Россия имеет относительно ограниченный список терапевтических средств лечения эпилепсии и весьма скромные финансовые возможности. Врачи выписывают в основном ПЭП-I – барбитураты (55,9% больных), карбамазепин (27,8%), вальпроаты (8,1%), клоназепам (3,2%), фенитоин (3,1%) и изредка ламотриджин (1%) (рис. 1, 3, 8 и 9).

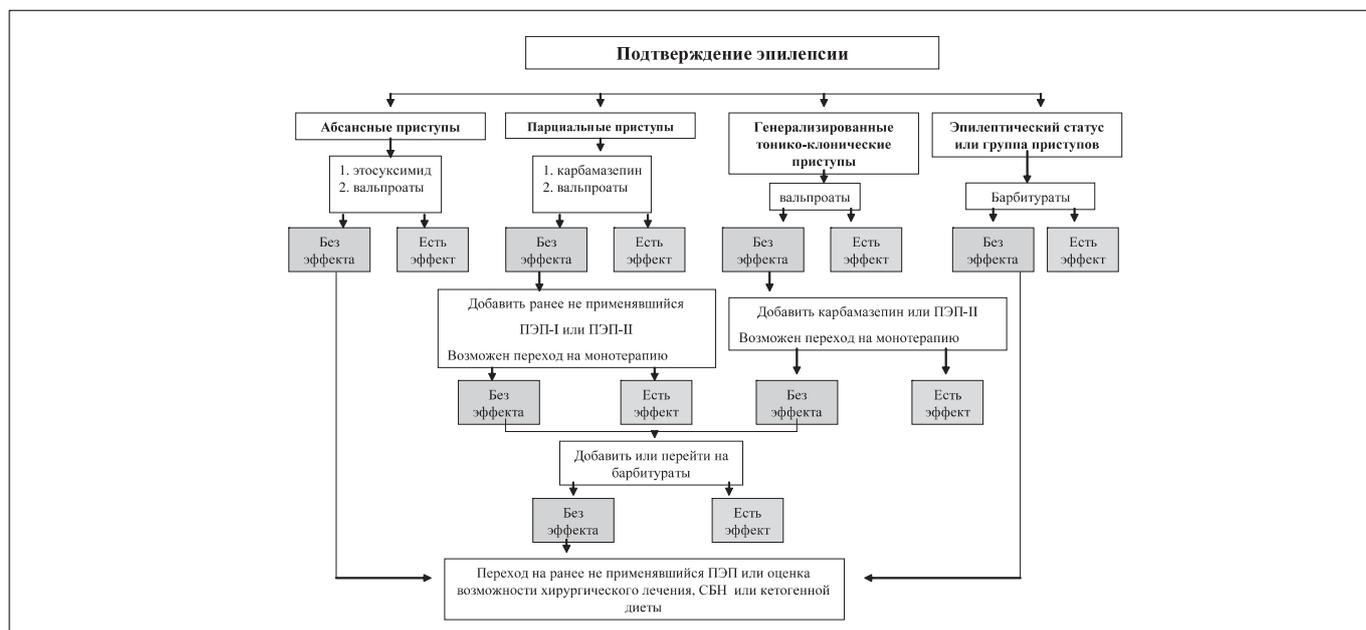
Комбинированная терапия пока является главным подходом в лечении эпилепсии в России: два или более традиционных ПЭП (в среднем 1,3 препарата), включая *барбитураты, карбамазепин, вальпроаты, клоназепам* или *фенитоин* могут быть назначены в начале лечения. Однако, сейчас появилась возможность перейти на монотерапию как ПЭП-I, так и ПЭП-II. Из ПЭП-II только *ламотриджин, топирамат, габапентин и леветирацитам* в настоящее время можно купить в аптечной сети, хотя они используются чаще как дополнение к терапии первой и второй линии (табл. 6).

Публикаций фармакоэпидемиологических исследований, посвящённых потреблению ПЭП в России, найти не удалось, и о схеме лечения эпилепсии в России можно судить только по данным аналитической фирмы RMBC [34]: преимущественное назначение *барбитуратов, карбамазепина и вальпроатов*. Лишь в редких случаях может быть показано хирургическое вмешательство больным с мезиальным темпоральным склерозом, неокортикальных эпилепсиях и некоторых других видах эпилепсии. В ещё более редких случаях, детям с синдромами Леннокса-Гасто или Веста назначают кетогенную диету. По нашим данным, как кетогенная диета, так и стимуляция *n. vagus* не имеют широкого медицинского применения в России.

Современные подходы в лечении эпилепсии, используемые во всём мире, показаны на рис. 10.

Рис. 10

Общепризнанная схема терапии эпилепсии



Экономические аспекты эпилепсии

Лечение эпилепсии должно обязательно включать комплекс медицинских и социальных мер. В современной эпилептологии одной из приоритетных целей является улучшение качества жизни и реабилитация больных эпилепсией.

Врачи отмечают, что цена лекарства играет большую роль в схемах лечения эпилепсии. Многие специалисты упоминают российскую тенденцию сокращения медицинских расходов на лечение больных. Неврологи, практикующие большей частью в специализированных академических медицинских центрах, постоянно сталкиваются с давлением структур городского здравоохранения, которые обеспечивают больных эпилепсией льготными (бесплатными лекарствами), в отношении выбранной ими медикаментозной терапии. Практически все специалисты считают, что цена ПЭП в России является основополагающим фактором в определении стратегии лечения для всех групп населения.

Прямые расходы в организации лечения эпилепсии — это общая стоимость товаров и услуг, используемых для поддержки пациентов с этой болезнью. Затраты, в общих чертах, определяются двумя факторами:

- 1) расходы на лечение (диагностика, госпитализация, амбулаторное лечение, прописанные лекарства, возможное хирургическое вмешательство и другие соответствующие процедуры);
- 2) немедицинские расходы, включённые в прямое лечение (реабилитационные услуги, уход за пациентами, профессиональная реабилитация и специальное обучение).

Больные с сохраняющимися эпилептическими приступами требуют постоянной терапии, частых посещений врача (как минимум, 12 раз в год) и постоянного медицинского ухода, что составляет примерно 75% всех прямых расходов, относящихся к эпилепсии. Прямые расходы ещё выше у пациентов с эпилепсией, которые имеют сопутствующие болезни (такие, как олигофрения, инсульт, хроническая депрессия) [77, 78] или осложнения от приёма ПЭП. В популяции фармакорезистентных больных прямые расходы возрастают ещё больше, так

как врачу приходится последовательно назначать несколько ПЭП, чаще ПЭП-II, иногда в политерапии, а при неэффективности прибегать к нейрохирургической операции, стоимость которой достаточно высока.

По сравнению с прямыми расходами, **непрямые и косвенные затраты** на эпилепсию составляют обычно гораздо большую часть от всех экономических расходов общества. Так, например, исследование, опубликованное в 1994 г. в журнале *Epilepsia*, оценило, что в США примерно 8,5 миллиардов долларов (или 80% всей цены болезни) относятся к косвенным расходам [55]. Исследователи определяли это, учитывая продукцию, которая была бы произведена дома или на работе, и которую общество недополучило из-за эпилепсии, т.е. потерю валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения, косвенные расходы, связанные с потерей из-за временной нетрудоспособности зарплаты, снижения производительности труда, преждевременной смертности и инвалидизации больных эпилепсией; а также возможные затраты на уход родственников за больными.

Исследования **стоимости заболевания** (Cost-of-Illness/CoI), проведённые в последнее время в ряде стран, наглядно показали, что расходы на эпилепсию становятся тяжёлой ношей для общества [55, 125].

В российской литературе сведений о стоимости эпилепсии для общества пока мало. Так, по данным *Зенкова Л.Р.* годовая стоимость эпилепсии в 2000 г. для России, по минимальным заниженным стандартам для развитых стран, составляла около 5 млрд. рублей, из которых половину составляли косвенные расходы (трудоустройство, потери рабочего времени и др.) [16].

Другие исследователи [23] проводили анализ структуры прямых медицинских затрат на эпилепсию в г. Москве и моделирование с прогнозом затрат. В объёме затрат большая доля больных и более значительные затраты приходились на пациентов с парциальной эпилепсией, со сложными парциальными приступами и пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. При моделировании ежегодные затраты на консервативную

амбулаторную терапию больных эпилепсией в г. Москве составили от 80 млн. до 100 млн. рублей [23].

Вместе с тем, в России не прямые и косвенные затраты оценить гораздо сложнее, так как не всегда уровень работоспособности и произведённый ВВП на душу населения у больного с эпилепсией коррелирует с уровнем эффективности противоэпилептической терапии; далеко не всегда трудостройство пациента определяется отсутствием эпилептических приступов вследствие эффективного лечения; многие больные скрывают своё заболевание от сослуживцев, опасаясь потери работы или понижения в должности; многие женщины не работают не потому, что у них эпилепсия, а потому что уровень дохода семьи позволяет женщине быть домохозяйкой. Немаловажен тот факт, что социальные расходы на больных эпилепсией, которые в других странах занимают до 50% и выше всех не прямых затрат (домашний уход, реабилитация, социальное обслуживание, прикрепленные медицинские работники, помещение в интернат или дом престарелых), в России намного (в десятки и сотни раз) ниже, чем в развитых странах с хорошо организованной реабилитационной и социальной службами. Поэтому наиболее клинически значимой, достаточно точно измеряемой и меняющейся составляющей затрат будут прямые медицинские затраты, то есть, непосредственно связанные с лечением эпилепсии расходы.

Введение в широкую практику ПЭП-II «подогрело» интерес к проведению исследований «стоимости/эффективности». Лекарственные средства второго поколения намного дороже по сравнению с их предшественниками первого поколения, но не всегда ясно, предлагают ли они более высокие показатели эффективности. Вместо этого, ПЭП-II имеют более низкие показатели появления неблагоприятных реакций и меньше, чем у предшествующих препаратов, взаимодействие с другими лекарствами, что делает их особенно полезными в роли препаратов дополнительной терапии. Теперь исследователи стараются понять, оправданы ли такие различия в цене, и насколько снижение отрицательных последствий использования ПЭП уменьшает долговременные прямые и не прямые расходы в лечении эпилепсии.

Так один из дорогих и наиболее распространённых на международном рынке ПЭП-II, *ламотриджин*, стал объектом многих фармакоэкономических исследований, в частности анализа «стоимость/эффективность». Исследование 1998 г., опубликованное в журнале *Epilepsia* [92], оценило стоимость монотерапии с ламотриджином по сравнению с фенитоином, карбамазепином и вальпроевой кислотой - традиционными препаратами первой линии. Исследование выявило прямые медицинские затраты за два года лечения каждым из этих лекарственных веществ больных с впервые установленным диагнозом эпилепсии. В исследовании было показано, что расходы, связанные с ламотриджином, были примерно вдвое больше, чем при

использовании традиционных средств. Хотя уменьшение числа неблагоприятных реакций могло сократить число визитов к врачу, такая экономия была признана недостаточной для компенсации дороговизны лекарства [92].

Цена стала главным фактором, определяющим выбор ПЭП в алгоритмах лечения эпилепсии. Учитывая эффективность и показатели неблагоприятных реакций ламотриджина, эксперты полагали, что это лекарство выписывалось бы сегодня даже более широко, если бы не его высокая стоимость [77, 78].

Стоимость лекарственной терапии эпилепсии в РФ

По прайс-листу крупнейшей оптовой дистрибуторской фирмы ЦВ «Протек» [26] (табл. 8) мы рассчитали среднегодовые стоимости основных противоэпилептических препаратов по международным непатентованным названиям, провели анализ «минимизации стоимости» (СМА-анализ), уменьшая на 15% среднегодовую стоимость из-за возможной некомплаентности пациентов. Анализ «минимизации стоимости» в данном случае предполагает, что эффективность анализируемых препаратов с точки зрения снижения частоты эпилептических приступов одинакова в сравнимых терапевтических дозах.

Как видно из табл. 9, наименьшей средней годовой стоимостью, по результатам СМА-анализа, обладают «древние» ПЭП – барбитураты, поэтому становится очевидным их широкое использование в российской медицинской практике (рис. 1 и 2). Стоимость ПЭП-II (табл. 8 и 9) объясняет их малую назначаемость по сравнению с ПЭП-I, поэтому во многих странах они выступают скорее в качестве дополнения, чем полной терапевтической альтернативы ПЭП-I (табл. 5).

При расчёте наиболее экономичных схем рациональной терапии парциальных и генерализованных приступов мы воспользовались общей схемой терапии эпилепсии (см. рис. 10), показаниями к применению зарегистрированных в России ПЭП (см. табл. 6), алгоритмами фармакологического лечения (см. табл. 7), учли выбор лекарств при рациональной политерапии с дополняющими механизмами действия (см. табл. 6) и полученные данные СМА-анализа (табл. 9).

Вероятно, что комбинация из двух или трёх ПЭП с множественными механизмами действия может снизить терапевтические дозы лекарств и, соответственно, стоимость терапии, однако, из-за усложнения общего анализа, в расчёт такие обстоятельства мы не брали.

Из-за широкого спектра побочных реакций барбитураты, бензодиазепины и фенитоин всегда переносились в конец схемы, как альтернатива более «новым» ПЭП-I и ПЭП-II или как резервные препараты в случае их неэффективности. Естественно, в схему не вошло, что при неэффективности или появлении побочных эффектов необходимо корректировать дозу,

Таблица 8

Стоимость наиболее часто применяемых ПЭП в РФ, июнь 2004 г. (рис. 1 и 2) [26]

Название препарата, доза лекарственного вещества в 1 таблетке, количество таблеток в упаковке	Производитель	Цена, \$ США	МНН или группа	Средняя стоимость 1 мг, \$ США	Средняя суточная доза, мг/сут	Стоимость в год, \$ США (минус 15% на некомплектность)
1	2	3	4	5	6	7
Бензонал таб. 0,1г №50	Моск.эндокринный завод	1,41	ББ	\$0,0003	244	\$21,35
Бензонал таб. 0,1г №50	Фармакон ОАО	1,67	ББ	\$0,0003	244	\$25,28
Гексамидин таб. 250мг №50	Акрихин	1,71	ББ	\$0,0001	578	\$24,53
Депакин лиоф. пор. д/ин. 400мг амп. 4мл №4 с р-лем	Sanofi	94,14	ВПА	\$0,0588	995	\$99,52
Депакин сироп 150мл	Sanofi	7,59	ВПА	\$0,0010	995	\$312,40
Депакин энтерик таб. 300мг №100	Sanofi	20,92	ВПА	\$0,0007	995	\$215,27
Депакин-Хроно таб. п/о 300мг №100	Sanofi	31,98	ВПА	\$0,0011	995	\$329,07
Депакин-Хроно таб. п/о 500мг №30	Sanofi	16,28	ВПА	\$0,0003	995	\$100,51
Дифенин таб. 117мг №10	Фармакон ОАО	0,78	ФТ	\$0,0007	302	\$62,46
Карбамазепин таб. 0.2г №50	Щелковский витам.з-д	0,90	КБЗ	\$0,0001	523	\$14,60
Карбамазепин таб. 0.2г №50	Оболенское фарм. предприя	0,95	КБЗ	\$0,0001	523	\$15,41
Карбамазепин таб. 0.2г №50	Ферейн	0,96	КБЗ	\$0,0001	523	\$15,58
Карбамазепин таб. 100мг №50	Nucomed Pharma	2,51	КБЗ	\$0,0005	523	\$81,45
Карбамазепин таб. 200мг №50	Nucomed Pharma	4,42	КБЗ	\$0,0004	523	\$71,72
Кеппра таб. п/о 1000мг №30	UCB	110,25	ЛТЦ	\$0,0037	1000	\$1 140,17
Кеппра таб. п/о 250мг №30	UCB	33,45	ЛТЦ	\$0,0045	1000	\$1 383,72
Кеппра таб. п/о 500мг №30	UCB	59,49	ЛТЦ	\$0,0040	1000	\$1 230,45
Клоназепам таб. 2мг №30	Polfa Tarchomin	2,23	БЗП	\$0,0372	3	\$34,59
Конвулекс капли 300мг/мл 100мл	Gerot Pharmazeutika	7,55	ВПА	\$0,0003	995	\$77,69
Конвулекс капс. 150мг №100	Gerot Pharmazeutika	6,95	ВПА	\$0,0005	995	\$143,03
Конвулекс капс. 300мг №100	Gerot Pharmazeutika	11,59	ВПА	\$0,0004	995	\$119,26
Конвулекс капс. 500мг №100	Gerot Pharmazeutika	17,42	ВПА	\$0,0006	995	\$179,25
Конвулекс сироп д/детей 50мг/мл 100мл	Gerot Pharmazeutika	4,76	ВПА	\$0,0010	995	\$293,88
Конвульсофин таб. 300мг №100	AWD	15,35	ВПА	\$0,0005	995	\$157,95
Ламиктал таб. 100мг №30	Glaxo-Wellcome	36,64	ЛТД	\$0,0122	50	\$189,46
Ламиктал таб. 25мг №30	Glaxo-Wellcome	11,40	ЛТД	\$0,0152	50	\$235,79
Ламиктал таб. 50мг №30	Glaxo-Wellcome	20,34	ЛТД	\$0,0136	50	\$210,35
Ламиктал таб. жеват./раст. 25мг №30	Glaxo-Wellcome	11,56	ЛТД	\$0,0154	50	\$239,10
Нейронтин капс. 300мг №100	Goedecke GmbH	81,16	ГБП	\$0,0027	900	\$755,40
Паглюферал-1 0,025 г таб. №20	Московская фарм.ф-ка	0,53	ББ	\$0,0106	9,7	\$31,90
Паглюферал-2 0,0351 г таб. №20	Московская фарм.ф-ка	0,63	ББ	\$0,0090	9,7	\$27,01
Паглюферал-3 0,05 г таб. №20	Московская фарм.ф-ка	0,68	ББ	\$0,0068	9,7	\$20,46
Суксилеп капс. 250мг №120	Jenapharm	24,59	ЭСМ	\$0,0008	625	\$158,94
Тегретол сироп 100мг/5мл фл. 100мл	Novartis Pharma	3,72	КБЗ	\$0,0019	523	\$301,80

1	2	3	4	5	6	7
Тегретол таб. 200мг №50	Novartis Pharma	8,32	КБЗ	\$0,0008	523	\$135,00
Тегретол ЦР таб. ретард 200мг №50	Novartis Pharma	8,28	КБЗ	\$0,0008	523	\$134,35
Тегретол ЦР таб. ретард 400мг №30	Novartis Pharma	8,84	КБЗ	\$0,0007	523	\$119,53
Топамакс таб. п/о 100мг №28	Janssen-Cilag AG	61,08	ТПМ	\$0,0218	200	\$1 353,58
Топамакс таб. п/о 25мг №28	Janssen-Cilag AG	23,14	ТПМ	\$0,0331	200	\$2 051,20
Фенобарбитал таб. 0,05г №6	ICN Октябрь г. Санкт-Петербург	0,04	ББ	\$0,0001	9,7	\$0,40
Фенобарбитал таб. 0,1г №6	Усолье-Сибирский ХФК ОАО	0,05	ББ	\$0,0001	9,7	\$0,25
Финлепсин ретард таб. 200мг №50	AWD	6,11	КБЗ	\$0,0006	523	\$99,14
Финлепсин ретард таб. 400мг №50	AWD	8,94	КБЗ	\$0,0004	523	\$72,53
Финлепсин таб. 200мг №50	AWD	4,89	КБЗ	\$0,0005	523	\$79,35

Примечание. ББ – барбитураты; ФТ – фенитоин; КБЗ – карбамазепин; ВПА – вальпроаты; ЭСМ – этосуксимид; БЗП – бензодиазепины; ЛТД – ламотриджин; ТПМ – топирамат; ГБП – габапентин; ЛТЦ – леветирацетам.

Таблица 9

Среднегодовые стоимости ПЭП в России, 2004 г. (СМА-анализ) [26]

ПЭП или МНН	Средняя суточная доза, мг/сут	Средняя стоимость в год, \$США
Барбитураты	Разная	\$18,9
Бензодиазепины (клоназепам)	3	\$34,59
Фенитоин	302	\$62,46
Карбамазепин	523	\$100,35
Этосуксимид	625	\$140,24
Вальпроаты	995	\$184,35
Ламотриджин	50	\$218,67
Габапентин	900	\$611,13
Леветирацетам	1000	\$759,34
Топирамат	200	\$1502,11

проводить ТЛМ, проверить совместимость получаемых ПЭП (что было описано выше) и только потом переходить к следующему препарату. При этом необходимо учитывать сопутствующие заболевания и противопоказания к применению препарата (например, женщине репродуктивного возраста с эпилепсией и наличием поликистоза яичников, а также ожирением при неэффективности карбамазепина не следует сразу назначать вальпроаты, а стоит попробовать ламотриджин или поочередно другие ПЭП-II с учётом финансовых возможностей, противопоказаний и индивидуальных особенностей пациентки: наличие поливалентной аллергии с высоким риском развития тяжёлых кожно-аллергических реакций (в этом случае нежелателен ламотриджин); наличие мочекаменной болезни с частыми почечными коликами (в этом случае нежелателен топирамат); выраженные психические отклонения с раздражительностью, нарушением поведения, психо-

зами (в этом случае нежелателен леветирацетам); частые приступы с высокой вероятностью фармакорезистентности (в этом случае следует ожидать низкой эффективности габапентина). В любом случае, подбор противоэпилептической терапии индивидуален и зависит от искусства врача.

Стоимость лекарственной терапии парциальных приступов.

В результате СМА-анализа в терапии парциальных приступов наиболее предпочтительными являются ПЭП-I с I по II ряд терапии: *карбамазепин* и *вальпроаты* (рис. 11). Впоследствии, как терапию второй линии возможно добавить ранее не применявшийся ПЭП-I или как дополнительную терапию – ПЭП-II (например, *ламотриджин*). Также можно перевести больного на монотерапию ламотриджином, габапентином, леветирацетамом или топираматом.

Рис. 11
Схема рациональной терапии парциальных приступов эпилепсии в России в 2004 г., основанная на данных СМА-анализа (рис. 10, табл. 6, 7 и 9)

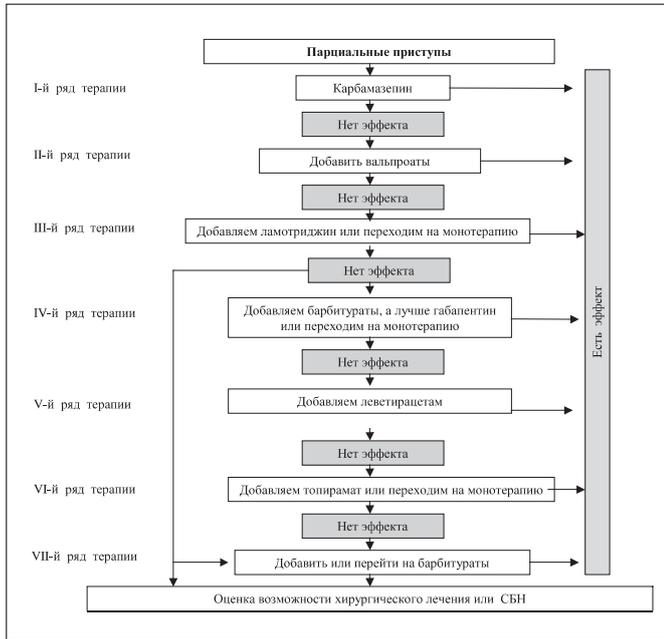
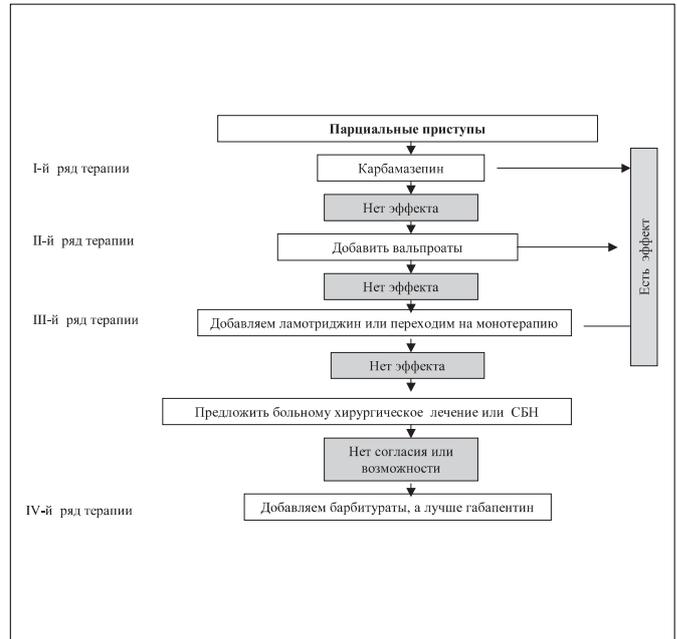


Рис. 12
СМА-схема терапии парциальных приступов



Так как 31% больных имеют положительный ответ на первый ПЭП, 59% положительный ответ на двух ПЭП, 7% – на 3-х, 3% – 4-х, у более чем 2/3 больных с парциальными приступами политерапия может быть необходимой [6, 59].

При использовании предложенной нами схемы терапии парциальных приступов в России (рис. 11) смоделированные средние затраты на лекарства для лечения парциальной эпилепсии будут составлять: из 305 769 больных с эпилепсией в России [24] больных с парциальной эпилепсией 52% [69] (рис. 6), т. е. 158 999 человек.

Из них по Brodie M.J. et al. [6, 59]:

- 49 289 больных (31%) будут иметь положительный ответ на первый ПЭП,
- 93 809 больных (59%) положительный ответ на двух ПЭП,
- 11 129 больных (7%) – на 3-х ПЭП,

– 4 769 больных (3%) – 4-х ПЭП.
 Используя СМА-схему терапии парциальных приступов (рис. 11), умножая среднегодовую стоимость ПЭП (табл. 9) на количество пациентов с положительным ответом, мы получим следующие результаты (табл. 10).

В результате проведённого СМА-анализа в терапии парциальных приступов наименее затратными с экономических позиций являются ПЭП-I с I по II ряд терапии: карbamазепин и вальпроаты. Впоследствии, как терапию второй линии, можно добавить ранее не применявшийся ПЭП-I или как дополнительную терапию – ПЭП-II (например, ламотриджин). Также можно перевести больного на монотерапию ламотриджином или габапентином (рис. 12).

Стоимость рациональной лекарственной терапии парциальных приступов в России может достигать 43 млн. долларов США в год в оптовых ценах с учётом 15% на некомплаентность пациентов (табл. 10). Как

Среднегодовая стоимость терапии парциальных приступов в России (табл. 1, 2, 9, рис. 6 и 11)

Таблица 10

Ряд терапии	ПЭП	Количество пациентов, чел.	Сумма среднегодовой стоимости ПЭП, \$США	Сумма в год, \$США
I-й	КБЗ	49 289	\$100,35	\$ 4 946 151
II-й	КБЗ+ВПА	93 809	\$284,70	\$26 707 422
III-й	КБЗ+ВПА+ЛТД	11 129	\$503,37	\$ 5 602 005
IV-й	КБЗ+ВПА+ЛТД+ГБП	4 769	\$1 224,00	\$ 5 837 256
ИТОГО				\$43 092 834

Примечание. КБЗ – карbamазепин; ВПА – вальпроаты; ЛТД – ламотриджин; ГБП – габапентин.

видно из табл. 10, основным препаратом выбора при лечении парциальных приступов должен быть *карбамазепин*. При ограничении схемы терапии только I-м (*карбамазепин*) и/или II-м рядом (*вальпроаты*) будет эффективно пролечено 90% больных с парциальной эпилепсией при затратах в 31,6 млн. долларов США в год. Назначение дополнительно *ламотриджина* обойдётся уже в 37,2 млн. долларов. Следовательно, терапию парциальных приступов необходимо начинать с *карбамазепинов*, а при неэффективности добавлять *вальпроаты*; если приступы остаются, то можно назначить *ламотриджин*, при этом снизить дозы как *карбамазепина*, так и *вальпроатов*. Если приступы остаются, то надо предложить больному хирургическое лечение или стимуляцию блуждающего нерва. Те пациенты, которые не соглашаются на оперативное вмешательство или СБН (или нет возможности проведения операции), могут быть пролечены дополнительно *барбитуратами* или другими ПЭП-II (лучше *габапентином*) с учётом эффективности препарата и финансовых возможностей (рис. 12).

Стоимость лекарственной терапии генерализованных приступов

В результате СМА-анализа (табл. 9) в терапии генерализованных приступов наиболее предпочтительными являются препараты с I по II ряд терапии (рис. 13): *вальпроаты*, *этосуксимид*, *карбамазепин*, *ламотриджин* и *топирамат*. При всех генерализованных приступах врачами должны предпочитаться *вальпроаты* (за исключением абсансов), как препараты первой линии терапии. Во вторую или третью очереди:

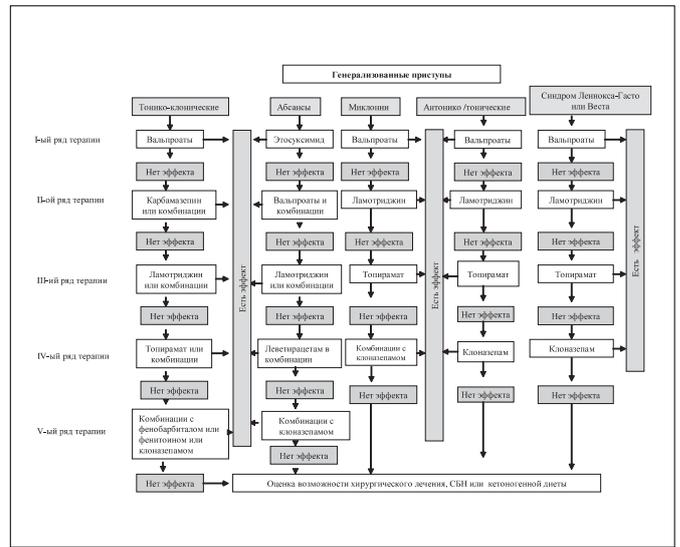
- тонико-клонические приступы – *карбамазепин* и *ламотриджин*;
- абсансы – *этосуксимид*;
- миоклонии – *ламотриджин* и *топирамат*;
- атоники/тонические – *ламотриджин*;
- синдром Леннокса-Гасто или Веста – *ламотриджин* и *топирамат*.

Из ПЭП-II как альтернатива и средства дополнительной терапии генерализованных приступов чаще назначаются *ламотриджин* и *топирамат*. Барбитураты и клоназепам должны на практике применяться редко и чаще всего при эпилептическом статусе, хотя бензодиазепины (например, клоназепам) могут быть временно назначены в сочетании с другим ПЭП, доза которого должна быть уменьшена.

Так как 31% больных имеют положительный ответ на первый ПЭП, 59% больных – положительный ответ на двух ПЭП, 7% больных – на 3-х ПЭП, 3% больных – на 4-х ПЭП, у более чем 2/3 больных с генерализованными приступами может быть необходима политерапия [6, 59].

При использовании предложенной нами схемы терапии генерализованных приступов в России (рис. 13) смоделированные средние затраты на лекарства для лечения генерализованных приступов будут составлять: из 305 769 больных с эпилепсией в России [24] больных с:

Рис. 13
Схема рациональной терапии генерализованных приступов эпилепсии в России в 2004 г., основанная на данных СМА-анализа (табл. 6, 7, 8 и 9, рис. 10)



- **тонико-клоническими приступами** – 35% [69] (рис. 6), т.е. 107 019 человек, из них по *Brodie M.J. et al.* [6, 59]:
 - 33 175 больных (31%) будут иметь положительный ответ на первый ПЭП,
 - 63 141 больной (59%) положительный ответ на двух ПЭП,
 - 7 491 больной (7%) – на 3-х ПЭП,
 - 3 210 больных (3%) – на 4-х ПЭП.

Используя СМА-схему терапии генерализованных приступов (рис. 13) и умножая среднегодовую стоимость ПЭП (табл. 9) на количество пациентов с тонико-клоническими приступами с положительным ответом, мы получим следующие результаты (табл. 11).

- **абсансные приступы** – 1% [69] (рис. 6), т.е. 6 115 человек, из них по *Brodie M.J. et al.* [6, 59]:
 - 1 895 больных (31%) будут иметь положительный ответ на первый ПЭП,
 - 3 607 больных (59%) положительный ответ на двух ПЭП,
 - 428 больных (7%) – на 3-х ПЭП,
 - 183 больных (3%) – 4-х ПЭП.

Используя СМА-схему терапии парциальных приступов (рис. 13), умножая среднегодовую стоимость ПЭП (табл. 9) на количество пациентов с абсансными приступами с положительным ответом, мы получим следующие результаты (табл. 12).

- **миоклонические приступы** – 1% [69] (рис. 6), т.е. 3 057 человек, из них по *Brodie M.J. et al.* [6, 59]:
 - 947 больных (31%) будут иметь положительный ответ на первый ПЭП,
 - 1 803 больных (59%) положительный ответ на двух ПЭП,
 - 213 больных (7%) – на 3-х ПЭП,
 - 91 больной (3%) – на 4-х ПЭП.

Среднегодовая стоимость терапии тонико-клонических приступов в России (табл. 1, 2 и 9, рис. 6 и 13)

Таблица 11

Ряд терапии	ПЭП	Количество пациентов, чел.	Сумма среднегодовой стоимости ПЭП, \$США	Сумма в год, \$США
I-й	ВПА	33 175	\$184,35	\$ 6 115 811
II-й	ВПА+КБЗ	63 141	\$284,70	\$17 976 243
III-й	ВПА+КБЗ+ЛТД	7 491	\$503,37	\$ 3 770 745
IV-й	ВПА+КБЗ+ЛТД+ТПМ	3 210	\$2 005,48	\$ 6 437 591
ИТОГО				\$34 300 389

Примечание. КБЗ – карбамазепин; ВПА – вальпроаты; ЛТД – ламотриджин; ТПМ – топирамат

Среднегодовая стоимость терапии абсансных приступов в России (табл. 1, 2 и 9, рис. 6 и 13)

Таблица 12

Ряд терапии	ПЭП	Кол-во пациентов, чел.	Сумма среднегодовой стоимости ПЭП, \$США	Сумма в год, \$США
I-й	ЭСМ	1 895	\$140,24	\$ 265 755
II-й	ЭСМ+ВПА	3 607	\$324,59	\$ 1 170 796
III-й	ЭСМ+ВПА+ЛТД	428	\$543,26	\$ 232 515
IV-й	ЭСМ+ВПА+ЛТД+ЛТЦ	183	\$1 302,60	\$ 238 376
ИТОГО				\$ 1 907 442

Примечание. ЭСМ – этосуксимид; ВПА – вальпроаты; ЛТД – ламотриджин; ЛТЦ – леветирацетам

Среднегодовая стоимость терапии миоклонических приступов в России (табл. 1, 2 и 9, рис. 6 и 13)

Таблица 13

Ряд терапии	ПЭП	Кол-во пациентов, чел.	Сумма среднегодовой стоимости ПЭП, \$ США	Сумма в год, \$ США
I-й	ВПА	947	\$184,35	\$ 174 579
II-й	ВПА+ЛТД	1 803	\$403,02	\$ 726 645
III-й	ВПА+ЛТД+ТПМ	213	\$1 905,13	\$ 405 793
IV-й	ВПА+ЛТД+ТПМ+БЗД	91	\$1 939,72	\$ 176 515
ИТОГО				\$ 1 483 532

Примечание. ВПА – вальпроаты; ЛТД – ламотриджин; ТПМ – топирамат; БЗД – бензодиазепины (клоназепам)

Используя СМА-схему терапии генерализованных приступов (рис. 13), умножая среднегодовую стоимость ПЭП (табл. 9) на количество пациентов с миоклоническими приступами с положительным ответом, мы получим следующие результаты (табл. 13).

- **атонико/тонические приступы** – 2% [69] (рис. 6), т.е. 6 115 человек, из них по *Brodie M.J. et al.* [6, 59]:
 - 1 895 больных (31%) будут иметь положительный ответ на первый ПЭП,
 - 3 607 больных (59%) положительный ответ на двух ПЭП,
 - 428 больных (7%) – на 3-х ПЭП,
 - 183 больных (3%) – на 4-х ПЭП.

Используя СМА-схему терапии генерализованных приступов (рис. 13), умножая среднегодовую стоимость ПЭП (табл. 9) на количество пациентов с атонико/то-

ническими приступами с положительным ответом, мы получим следующие результаты (табл. 14).

- **Синдром Леннокса-Гасто или Веста** – встречаются приблизительно у 3% детей с эпилепсией [77, 78], т.е. 3 389 детей, из них по *Brodie M.J. et al.* [6, 59]:
 - 1 050 детей (31%) будет иметь положительный ответ на первый ПЭП,
 - 1 999 детей (59%) – положительный ответ на двух ПЭП,
 - 237 детей (7%) – на 3-х ПЭП,
 - 101 ребёнок (3%) – на 4-х ПЭП.

Используя СМА-схему терапии генерализованных приступов (рис. 13), умножая среднегодовую стоимость ПЭП (табл. 9) на количество пациентов с синдромом Леннокса-Гасто или Веста с положительным ответом, мы получим следующие результаты (табл. 15).

Таблица 14

Среднегодовая стоимость терапии атонико/тонических приступов в России (табл. 1, 2 и 9, рис. 6 и 13)

Ряд терапии	ПЭП	Кол-во пациентов, чел.	Сумма среднегодовой стоимости ПЭП, \$ США	Сумма в год, \$ США
I-й	ВПА	1 895	\$184,35	\$ 349 343
II-й	ВПА+ЛТД	3 607	\$403,02	\$ 1 453 693
III-й	ВПА+ЛТД+ТПМ	428	\$1 905,13	\$ 815 396
IV-й	ВПА+ЛТД+ТПМ+БЗП	183	\$1 939,73	\$ 354 971
ИТОГО				\$ 2 973 403

Примечание. ВПА – вальпроаты; ЛТД – ламотриджин; ТПМ – топирамат; БЗП – бензодиазепины (клоназепам)

Таблица 15

Среднегодовая стоимость терапии синдромов Леннокса-Гасто или Веста в России (табл. 1, 2 и 9, рис. 6 и 13)

Ряд терапии	ПЭП	Кол-во пациентов, чел.	Сумма среднегодовой стоимости ПЭП, \$ США	Сумма в год, \$ США
I-й	ВПА	1 050	\$184,35	\$ 193 568
II-й	ВПА+ЛТД	1 999	\$403,02	\$ 805 637
III-й	ВПА+ЛТД+ТПМ	237	\$1 905,13	\$ 451 516
IV-й	ВПА+ЛТД+ТПМ+БЗД	101	\$1 939,72	\$ 195 912
ИТОГО				\$ 1 646 632

Примечание. ВПА – вальпроаты; ЛТД – ламотриджин; ТПМ – топирамат; БЗД – бензодиазепины (клоназепам)

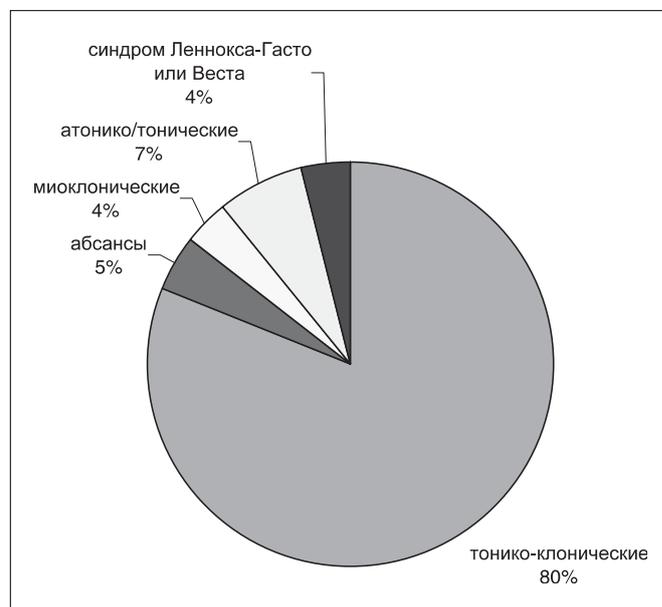
Таким образом, общая стоимость терапии генерализованных приступов в России может достигать 42,3 млн. долларов США в год. Наибольшие затраты приходятся на тонико-клонические приступы – 80% (рис. 14).

В результате СМА-анализа в терапии генерализованных приступов наиболее предпочтительными являются препараты с I по II ряд терапии: вальпроаты, этосуксимид, карбамазепин и ламотриджин (рис. 15). При всех генерализованных приступах врачами должны предпочитаться вальпроаты (за исключением абсансов) как препараты первой линии терапии. Во вторую очередь: тонико-клонические приступы – карбамазепин; абсансы – вальпроаты; миоклонии – ламотриджин; атонико/тонические – ламотриджин; синдром Леннокса-Гасто или Веста – ламотриджин и топирамат (рис. 15).

Общая стоимость рациональной лекарственной помощи парциальных и генерализованных приступов в России может достигать 85,4 млн. долларов США в год, что в 3,9 раза (!) превышает современный уровень потребления ПЭП (табл. 16), так как на самом деле *весь* объём фармацевтического рынка ПЭП в России в 2003 г. составил 17 122 851 евро (рис. 1 и 3) [34]. Это наводит на мысль о том, что даже выявленные в РФ пациенты с эпилепсией не получают адекватной постоянной рациональной терапии ПЭП, при этом, как было сказано выше (табл. 3 и 4), имеется значительная вероятность гиподиагностики эпилепсии в России, поэтому суще-

Распределение затрат на генерализованные приступы

Рис. 14

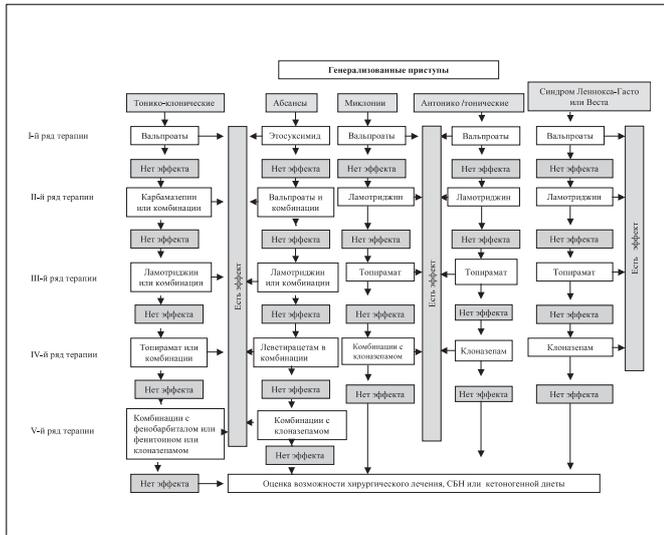


ствует огромная ниша невостребованных на фармацевтическом рынке противоэпилептических средств.

Основные затраты на ПЭП приходятся на лечение парциальных приступов (50,5%); у генерализованных приступов «львиная» доля затрат приходится на терапию тонико-клонических приступов (80%) (рис. 14, табл. 11 и 16). Снизить затраты можно, если использовать только с I по II ряд терапии (снижение затрат на 29% при потере эффективности у 10% пациентов) или

Рис. 15

СМА-схема терапии генерализованных приступов



только с I по III ряд (снижение затрат на 16% при потере эффективности у 3% пациентов) (табл. 16), а при неэффективности I-III ряда терапии предлагать больным хирургическое лечение или стимуляцию блуждающего нерва (СБН), а родителям больных детей с синдромами Леннокса-Гасто или Веста – дополнительно кетогенную диету.

При использовании данной схемы будет рационально пролечена большая часть больных эпилепсией в России (около 90%).

Расчёт коэффициентов «стоимости/эффективности» (коэффициент СЕА) разных схем терапии и форм приступов. Коэффициент «стоимость/эффективность» показывает, сколько будет стоить лекарственная терапия эпилепсии в год (с учётом эффективности, усреднённых цен и с 15% вероятности некомплаентности к терапии). Расчёты проводились на 100 больных.

Парциальные приступы эпилепсии. Так, у 31 из 100 больных (т.е. у 31%) с парциальными приступами эпилепсии затраты на лечение (без подбора терапии, расходов на госпитализацию и амбулаторные визиты и т.д.) препаратом первого ряда (*карбамазепин*) с учётом возможной неэффективности и смены терапии обойдутся в среднем в 1595\$ в год на каждого или 133\$ в месяц (табл. 17); у 59% больных успешная терапия препаратами первого и второго ряда (*карбамазепин* и *вальпроаты*) обойдётся уже в 4526\$ в год на каждого или 377\$ в месяц (в 2,8 раз больше!). В целом стоимость I и II рядов терапии приемлема, учитывая то, что будет эффективно пролечено 90 из 100 больных. Однако, уже при добавлении к терапии третьего препарата затратная эффективность этой схемы существенно возрастает и достигает 8002\$ в год на каждого или 666\$ в месяц, при этом будет успешно пролечено уже 97% пациентов, не говоря уже о четвёртом препарате (табл. 17).

Таким образом, для Российского здравоохранения в целом в терапии парциальных приступов фармакоэкономически эффективно применение только первого и/или второго ряда терапии, а именно *карбамазепина* и/или *вальпроатов*. При использовании других препаратов эффективность в 97-100%, если и будет достигнута, то обойдётся чрезвычайно дорогой ценой.

Соответственно, в России ещё долго будут оставаться препаратами первого выбора в терапии парциальных приступов в основном *карбамазепин* и *вальпроаты*, а при неэффективности третьего ряда терапии – *ламотриджина* – необходимо предлагать больным хирургическое вмешательство или СБН, которые в любом случае будут более затратно-эффективнее, чем добавление препаратов IV ряда терапии. При отказе пациентов от операции или СБН можно дополнительно применять барбитураты, габапентин, леветирацетам или топирамат.

Таблица 16

Общие затраты на рациональную терапию эпилепсии

Ряд терапии	Парциальные, \$США	Генерализованные, \$США	Количество больных с эффективным лечением, чел.	Сумма, \$США	В год в среднем на чел., \$США
I-й	\$ 4 946 151	\$7 099 056	49 289 – парциальные, 38 962 – генерализованные, 88 251 чел. всего	\$12 045 207	\$136
II-й	\$26 707 422	\$22 133 014	93 809 – парциальные, 74 157 – генерализованные, 167 966 чел. всего	\$48 840 436	\$291
III-й	\$5 602 005	\$5 675 965	11 129 – парциальные, 8 797 – генерализованные, 19 926 чел. всего	\$11 277 970	\$566
IV-й	\$5 837 256	\$7 403 365	4 769 – парциальные, 3 768 – генерализованные, 8 538 чел. Всего	\$13 240 621	\$1 551
ВСЕГО	\$43 092 834	\$42 311 400	284 681 чел.	\$85 404 234	\$300
	50,5%	49,5%			

Таблица 17

«Стоимость/эффективность» схем терапии парциальных приступов эпилепсии

Ряд терапии	Стоимость схемы, \$США	Эффективность, %	Коэффициент СЕА, \$США
I	\$4 946 151	31	\$159 553
II	\$26 707 422	59	\$452 668
III	\$5 602 005	7	\$800 286
IV	\$5 837 256	3	\$1 945 752

Примечание. СЕА = стоимость/эффективность. Показывает сколько будет стоить лекарственная терапия эпилепсии в год у 100 успешно пролеченных больных с учётом эффективности, смены терапии, усреднённых цен и с 15% вероятностью некомплаентности.

Таблица 18

«Стоимость/эффективность» схем терапии генерализованных приступов эпилепсии

Ряд терапии	Стоимость схемы, \$США	Эффективность, %	Коэффициент СЕА, \$США
I	\$7 099 056	31	\$229 002
II	\$22 133 014	59	\$375 136
III	\$5 675 965	7	\$810 852
IV	\$7 403 365	3	\$2 467 788

Примечание. СЕА = стоимость ч эффективность. Показывает сколько будет стоить лекарственная терапия эпилепсии в год у 100 успешно пролеченных больных с учётом эффективности, смены терапии, усреднённых цен и с 15% вероятностью некомплаентности.

Генерализованные приступы эпилепсии (все формы). У 31 из 100 больных (31%) с генерализованными приступами эпилепсии затраты на лечение (без подбора терапии, расходов на госпитализацию и амбулаторные визиты и т.д.) препаратом первого ряда (*вальпроаты*, кроме абсансных приступов, где СМА- и СЕА-эффективен *этосуксимид*) с учётом процента возможной неэффективности и смены терапии обойдутся в среднем в 2290\$ в год на каждого или 191\$ в месяц (табл. 18). У 59% больных успешная терапия препаратами I и II рядов (*карбамазепин* или *ламотриджин*) обойдется уже в 3751\$ в год на каждого или 313\$ в месяц (увеличение в 1,6 раз!). В целом стоимость I и II рядов терапии приемлима, учитывая то, что будет эффективно пролечено 90 из 100 больных. Однако, уже при добавлении к терапии третьего препарата, стоимость лечения с учётом процента эффективности существенно возрастает и достигает на каждого 8108\$ в год или 676\$ в месяц, при этом будет успешно пролечено уже 97% пациентов, не говоря уже о четвёртом препарате (табл. 18).

Таким образом, для Российского здравоохранения в терапии генерализованных приступов фармакоэкономически эффективно только применение первого и/или второго ряда терапии, а именно *вальпроатов*, *этосуксимида*, *карбамазепина* или *ламотриджина*. При использовании других препаратов эффективность в 97-100% обойдётся, если и будет достигнута, то чрезвычайно дорогой ценой.

Соответственно, в России ещё долгие годы будут оставаться препаратами первого выбора в терапии всех форм генерализованных приступов в основном *вальпроаты*:

- тонико-клонических – *вальпроаты* и/или *карбамазепин*;
- абсансы – *этосуксимид* и/или *вальпроаты*;
- миоклонии – *вальпроаты* и/или *ламотриджин*;
- атонико/тонические – *вальпроаты* и/или *ламотриджин*;
- синдромы Ленокса-Гасто или Веста – *вальпроаты* и/или *ламотриджин*.

При неэффективности третьего ряда терапии – *ламотриджина*, необходимо предлагать больным хирургическое вмешательство или СБН, у детей возможна кетогенная диета. При отказе пациентов от операции – дополнительно применять клоназепам, топирамат или леветирацетам.

Все приступы эпилепсии, кроме неклассифицируемых. При расчёте коэффициентов «стоимость/эффективность» наиболее лучшие показатели у I и II-го ряда терапии (табл. 17 и 18). У 31 из 100 больных (31%) эпилепсией затраты на лечение (без подбора терапии, расходов на госпитализацию и амбулаторные визиты и т.д.) препаратом первого ряда терапии лечение в год на каждого (с учётом неэффективности и смены терапии) обойдётся в среднем в 3885\$, второго ряда уже в 8278\$ (более чем двухкратное увеличение!), учитывая то, что будет эффективно пролечено 90 из 100 больных. Однако уже при добавлении к терапии третьего препарата стоимость существенно возрастает и достигает 16111\$, при этом будет успешно пролечено уже 97% пациентов, не говоря уже о четвёртом препарате (табл. 19).

В то время как 31% больных эпилепсией довольно быстро и сравнительно низкой ценой достигают ремиссии (парциальные 1595\$ в год на одного успешно про-

Таблица 19

«Стоимость/эффективность» терапии эпилепсии (парциальных и генерализованных)

Ряд терапии	Стоимость схемы, \$США	Эффективность, %	Коэффициент СЕА, \$США
I	\$12 045 207	31	\$ 388 555
II	\$48 840 436	59	\$ 827 804
III	\$11 277 970	7	\$1 611 139
IV	\$13 240 621	3	\$ 4 413 540

Примечание. СЕА = стоимость/эффективность. Показывает сколько будет стоить лекарственная терапия эпилепсии в год у 100 успешно пролеченных больных с учётом эффективности, смены терапии, усреднённых цен и с 15% вероятностью некомплаентности.

леченного пациента (табл. 17); генерализованные приступы – 2290\$ (табл. 18), 69% больных эпилепсией, трудно поддающиеся лечению, берут на себя большую часть прямых медицинских расходов на лекарства – до 86% (парциальные от 4526\$ США до 19457\$ США в год на одного успешно пролеченного пациента (табл. 17); генерализованные от 3751\$ США до 24677\$ США в год на одного успешно пролеченного пациента (табл. 18).

В клинической практике цена становится менее существенным вопросом для тяжёлых и фармакорезистентных больных, так как они составляют меньший процент популяции (около 3-10%), который имеет немного подходящих терапевтических альтернатив (здесь необходимо отличать действительно фармакорезистентных больных от тех больных, которым просто неправильно подобрана терапия, не теми препаратами и не в тех дозах: при коррекции лечения у таких больных удаётся достичь ремиссии в 50% случаев). Эта отличительная особенность способствует широкому применению в мире ламотриджина и других дорогостоящих ПЭП-II (*габапентина*, *топирамата* и *леветирацетама*) среди трудно излечимых больных и незначительное их применение у пациентов с легко контролируемыми приступами.

Применение более 3-х препаратов при терапии парциальных приступов имеет мало смысла, поэтому назначение IV-VII ряда терапии вряд ли оправдано как с точки зрения эффективности, так и с экономической точки зрения. Следовательно, возможность назначения *габапентина*, *леветирацетама* или *топирамата* у пациентов с парциальной эпилепсией без вторичной генерализации как в монотерапии, так и в политерапии должна быть подтверждена российскими клинико-экономическими исследованиями (анализ «стоимость/эффективность» и/или «стоимость/полезность»). Пока таких исследований проведено не будет, применение этих дорогостоящих ПЭП-II у пациентов с парциальными приступами должно быть ограничено теми пациентами, которые не соглашаются на хирургическое вмешательство или СБН, а также готовы самостоятельно платить за назначаемый им эффективный и малотоксичный ПЭП. В других случаях предпочтение следует отдавать *барбитуратам* или *габапентину*.

Применение более 3-х препаратов при всех формах генерализованных приступов имеет также мало смысла, поэтому назначение IV-V ряда терапии вряд ли оправда-

но как с точки зрения эффективности, так и с экономической. Следовательно назначение ПЭП-II – *топирамата* при тонико-клонических приступах, *леветирацетама* при абсансах как в монотерапии, так и в политерапии должно быть подтверждено в том числе российскими клинико-экономическими исследованиями (анализ «стоимость/эффективность» и анализ «стоимость/полезность»). Пока таких исследований проведено не будет, применение этих дорогостоящих ПЭП-II должно быть ограничено в массовой практике: применять *топирамат* только как препарат III-го ряда терапии при миоклониях, атонико/тонических приступах и синдромах Леннокса-Гастро или Веста.

Хотя специалисты утверждают, что хотели бы видеть больше выполненных фармакоэкономических исследований «стоимости/эффективности» (СЕА) и «стоимости/полезности» (СUA), эффект цены препарата в медицинской практике имеет большее влияние на третьем и четвёртом рядах терапии. Поэтому врачи, осознавая стоимость ПЭП-II, очень сильно стеснены ею при выборе лекарственной терапии.

Стоимость госпитализации и амбулаторных посещений врача (табл. 20-25). При подборе стоимости медицинских услуг использованы следующие источники: прейскуранты цен на амбулаторные и стационарные медицинские услуги МСЧ №1 АМО ЗИЛ г. Москвы, городской поликлиники №220 г. Москвы, НМХЦ им. Н.И. Пирогова г. Москвы, ЦМСЧ №119 г. Москвы, поликлиники ЗАО «МЕДСИ» г. Москвы, ЦКВГ ФСБ РФ г. Москвы. При этом, из этих прейскурантов, были выбраны наиболее дешёвые варианты.

После того, как больной эпилепсией попал на приём к невропатологу районной поликлиники, который поставил или заподозрил эпилепсию, пациент должен направляться (в среднем на 20 дней) в стационар или специализированный центр [28] для обследования и подбора лечения, что в настоящее время на практике встречается очень редко.

Как уже упоминалось выше, далеко не все (а правильнее сказать, никакие) из подобранных в специализированном центре эффективных противоэпилептических препаратов пациенту смогут в дальнейшем выписывать бесплатно в его районной поликлинике, как этого требует Закон о льготном лекарственном обеспечении отдельных групп граждан (к которым относят-

Обязательная лабораторная диагностика больных

Код услуги, МЭС	Перечень диагностических процедур	Кратность, раз в год	Стоимость, руб.	Сумма, руб.	Источник
26.016	Общий анализ крови	2	220	440	ЦКВГ ФСБ России, Москва, 2004 г.
26.023	Кальций крови	1	77	77	Поликлиника №220, Москва, 2004 г.
26.001	Фосфор крови	1	50	50	ЦКВГ ФСБ России, Москва, 2004 г.
26.015	Определение глюкозы в крови	1	50	50	ЦКВГ ФСБ России, Москва, 2004 г.
26.035	Определение креатинина в крови	1	80	80	ЦКВГ ФСБ России, Москва, 2004 г.
25.102	Билирубин крови	1	80	80	ЦКВГ ФСБ России, Москва, 2004 г.
26.027	Анализ мочи общий	1	170	170	ЦКВГ ФСБ России, Москва, 2004 г.
26.027	АЛТ	1	80	80	ЦКВГ ФСБ России, Москва, 2004 г.
28.003	АСТ	1	104	80	ЦКВГ ФСБ России, Москва, 2004 г.
28.055	Исследование на сифилис. Реакция связывания компонента (РСК)	1	100	100	ЦКВГ ФСБ России, Москва, 2004 г.
28.056	Анализ крови на ВИЧ	1	170	170	ЦКВГ ФСБ России, Москва, 2004 г.
28.056	Вирусный гепатит В (HBs-Ag)	1	150	150	ЦКВГ ФСБ России, Москва, 2004 г.
Итого				1 527	

ся и больные эпилепсией), а пациент, осознающий, что его не могут эффективно и правильно лечить потому что у государства (и у его районной поликлиники) не хватает на него денег, становится постоянным источником жалоб в вышестоящие инстанции, что крайне нежелательно для администрации поликлиники. Вследствие этого возникает ещё одна чисто российская тенденция: нежелание направлять пациента в специализированные федеральные центры, где консультируют высокопрофессиональные специалисты, чтобы в дальнейшем не получить дополнительные проблемы, связанные со льготным лекарственным обеспечением.

В то же время, для диагностики эпилепсии необходимо проведение серьёзных диагностических процедур и инструментальных исследований [28], которые возможно сделать только в условиях хорошо оснащённого медицинского учреждения. Впоследствии пациент должен наблюдаться у эпилептолога (окружного эпилептолога) или психиатра в психоневрологическом диспансере (ПНД). Согласно действующему приказу Комитета здравоохранения г. Москвы №16 «О рациональном использовании лекарственных средств» от 20.01.2000 г., врачи выписывают препараты для больных эпилепсией не более чем на один месяц лечения, таким образом, пациент должен посетить врача, как минимум, 12 раз в год только, чтобы получить рецепт.

Стоимость медицинских услуг для впервые диагностированных больных. Для расчёта стоимости амбулаторных и стационарных услуг для лечения эпилепсии, мы предположили, что большинство больных с впервые установленными диагнозами (табл. 2), должны получить хотя бы раз следующие услуги: *обязательная лабораторная диагностика; обязательная инструментальная*

диагностика; обязательные консультации специалистов; дополнительная инструментальная диагностика (табл. 20-24). Тогда, согласно статистическим данным МЗ и СР РФ, 2000 г., на госпитальные и амбулаторные затраты на впервые диагностированных больных (39 204 больных) придётся в ценах 2004 г.:

- *взрослые* = 17 102 чел. x (1527р. (табл. 20) + 1826р. (табл. 21) + 2142р. (табл. 22) + 2120р. (табл. 23) + 10700р. (табл. 24) = **313 223 130р.** или **\$10 932 745**;
- *подростки 15-17 лет* = 3 864 чел. x (1527р. (табл.20) + 1826р. (табл. 21) + 2142р. (табл. 22) + 2120р. (табл. 23) + 10700р. (табл. 24) = **70 769 160р.** или **\$2 470 128**;
- *дети 0-14 лет* = 18 238 чел. x (1527р. (табл.20) + 1826р. (табл. 21) + 2142р. (табл. 22) + 2120р. (табл. 23) + 10700р. (табл. 24) = **334 028 970р.** или **\$11 658 952**;
- **итого: 718 021 260р.** или **25 061 824 \$США.**

На одного больного – 18 315 руб/год (639 \$США). Наибольшие расходы приходятся на детей 0-14 лет (46%); взрослых (44%), подростков 15-17 лет (10%).

Стоимость медицинских услуг для больных, состоящих на учёте. Для расчёта стоимости амбулаторных и стационарных услуг для лечения эпилепсии, мы предположили, что большинство больных, уже состоящих на учёте (табл. 1), должны получать хотя бы раз в год следующие услуги: *обязательная лабораторная диагностика, обязательная инструментальная диагностика, обязательные консультации специалистов* (табл. 20-22).

Тогда, согласно статистическим данным МЗ и СР РФ, 2000 г., на госпитальные и амбулаторные затраты на больных состоящих на учёте (266 565 больных) придётся в ценах 2004 г.:

Таблица 21

Обязательная инструментальная диагностика больных

Код услуги, МЭС	Перечень диагностических процедур	Кратность, раз в год	Стоимость, руб.	Сумма, руб.	Источник
22.401-22.407	ЭЭГ с функциональными пробами	1	262	1 068	Поликлиника №220, Москва, 2004 г.
35.222	Rg-граф. турецкого седла в 2-х проекциях	1	350	350	ЦКВГ ФСБ России, Москва, 2004 г.
Итого				1 826	

Таблица 22

Обязательные консультации специалистов больных

Код услуги, МЭС	Перечень диагностических процедур	Кратность, раз в год	Стоимость, руб.	Сумма, руб.	Источник
1261	Приём офтальмолога лечебно-диагностический, первичный, амбулаторный	1	512	512	Поликлиника №220, Москва, 2004 г.
1321	Приём психиатра, первичный, амбулаторный	1	442	442	Поликлиника №220, Москва, 2004 г.
1301	Приём невролога, первичный, амбулаторный	1	37.	374	Поликлиника №220, Москва, 2004 г.
1550	Выписка рецептов без осмотра больного	11	74	814	Поликлиника №220, Москва, 2004 г.
Итого				2 142	

Таблица 23

Дополнительная инструментальная диагностика

Код услуги, МЭС	Перечень диагностических процедур	Кратность, раз в год	Стоимость, руб.	Сумма, руб.	Источник
35.630/??	КТ головного мозга/ МРТ головного мозга	1	1 140 2200	1 670*	ЦКВГ ФСБ России, Москва, 2004 г.
??	ЭЭГ с компьютерной обработкой	1	450	450	ЦКВГ ФСБ России, Москва, 2004 г.
Итого				2 120	

Примечание. * – среднеарифметическое от стоимости КТ и МРТ головного мозга; ?? – код услуги нам не удалось найти.

Таблица 24

Прочее

Код услуги, МЭС	Перечень диагностических процедур	Кратность, раз в год	Стоимость, руб.	Сумма, руб.	Источник
??	Терапевтический лекарственный мониторинг	3*	400	1 600	ГКБ №6, Москва, 2004 г.
??	Срок стационарного лечения (общая палата 3-х, 4-х местная), койко-дней	20**	455	9 100	ЦКВГ ФСБ России, Москва, 2004 г.
Итого				10 700	

Примечание.

* – минимальное количество при подборе терапии 2-3 раза в год. При смене терапии 2-3 раза в год минимум. Только для ПЭП-I или при совместном приёме ПЭП-I и ПЭП-II.

** – госпитализируются при постановке диагноза, подбора дозы или при смене схемы терапии.

?? – код услуги нам не удалось найти.

• *взрослые* = 146 736 чел. х (1527р. (табл. 20) + 1826р. (табл. 21) + 2142р. (табл. 22) = **806 314 320р.** или **\$28 143 606;**

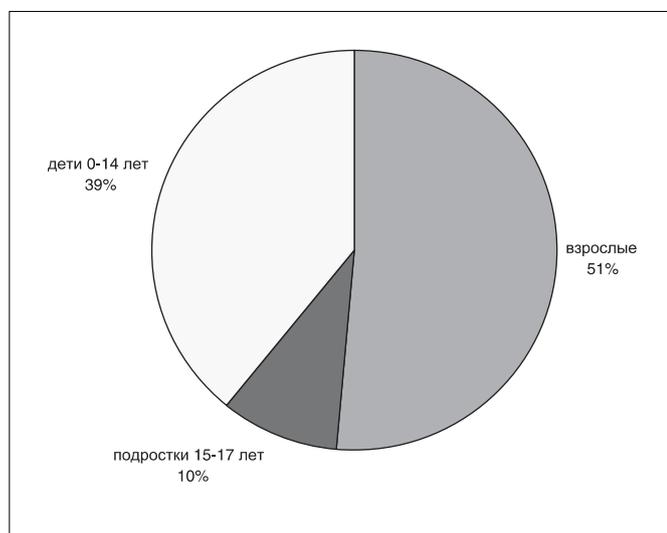
• *подростки 15-17 лет* = 25 083 чел. х (1527р. (табл. 20) + 1826р. (табл. 21) + 2142р. (табл. 22) = **137 831 085р.** или **\$4 810 858;**

Общая стоимость медицинских услуг в терапии эпилепсии в России в 2004 г.

Категория пациентов	Средняя стоимость в год для впервые диагностированных больных	Средняя стоимость в год для больных, состоящих на учёте	Сумма
взрослые	\$10 932 745 (28%)	\$28 143 606 (72%)	\$39 076 351 (51%)
подростки 15-17 лет	\$2 470 128 (34%)	\$4 810 858 (66%)	\$7 280 986 (10%)
дети 0-14 лет	\$11 658 952 (39,1%)	\$18 172 051 (60,9%)	\$29 831 003 (39%)
Итого	\$25 061 825 (32,9%)	\$51 126 515 (67,1%)	\$76 188 340 (100%)

Рис. 16

Процентное распределение средней стоимости в год на медицинское обслуживание



- *дети 0-14 лет* = 94 746 чел. x (1527р. (табл. 20) + 1826р. (табл. 21) + 2142р. (табл. 22)) = **520 629 270р.** или **\$18 172 051**;
- **итого: 1 464 774 675р.** или **51 126 516 \$США.**

На одного больного 5 495 руб./год (191 \$США). Наибольшие расходы приходятся на взрослых (55%); детей 0-14 лет и подростков 15-17 лет (36 и 9%, соответственно).

Общая стоимость медицинских услуг. Таким образом, стоимость медицинских услуг для пациентов, уже состоящих на учёте, а также впервые диагностированных больных, в РФ может достигать в год 76 млн. долларов США (табл. 25).

Наибольшие затраты на медицинское обслуживание приходятся на взрослых пациентов — 51% и детей в возрасте до 14 лет — 39% (рис. 16); на больных уже *состоящих на учёте* — 67%, из них на взрослую популяцию пациентов приходится до 55% расходов (табл. 25). У впервые диагностированных пациентов наибольшие медицинские расходы приходятся на детей в возрасте до 14 лет (47%) (табл. 25).

Прямые затраты (общие затраты на лекарственную терапию и медицинские услуги на лечение эпилепсии в России). Согласно приведённым данным (рис. 1 и 2) объём фармацевтического рынка ПЭП в Россию в 2003 г. достиг 17 122 851 Евро (21 407 894 \$США) или 634 744 087р. Стоимость амбулаторных и стационарных услуг по ценам 2004 г. в России может достигать 76 188 340\$ США или 2 182 795 941р. (табл. 24). Общая стоимость лекарственной терапии и медицинских услуг могут составлять **2 817 540 028р.** или **98 343 456\$ США.** На 1 больного в год — 321 \$США (9 214р.).

Как видно из табл. 26, Россия отличается от других стран более скромными прямыми затратами, что связано с низкой стоимостью медицинских услуг.

Затраты на терапию эпилепсии в России могут существенно возрасти за счёт увеличения «рационального потребления» ПЭП (табл. 16 и 25): при использовании I-II рядов терапии стоимость лекарственной терапии может вырасти до 1 744 373 672р. или 60 885 643\$ США (табл. 16), а общая стоимость терапии и медицинских услуг на лечение эпилепсии может достигнуть **3 927 169 613р.** или **137 073 983\$ США,** тогда на медицинские услуги будет приходиться около 56% затрат, однако при этом будет успешно пролечено до 90% зарегистрированных МЗ и СР РФ в 2000 г. пациентов с парциальной и генерализованной эпилепсией, что в свою очередь снизит расходы на госпитальные и, возможно, амбулаторные услуги, являющиеся сегодня основными источниками затрат (до 77%).

Однако пока объём рынка ПЭП в РФ невелик (рис. 1) наибольшие средства (до 77%) российское общество будет тратить на предоставляемые медицинские услуги больным эпилепсией (амбулаторные и госпитальные), а не на рациональную лекарственную терапию.

Всё это существенно увеличивает нагрузку на Фонды государственного социального и обязательного медицинского страхования. Расходы, связанные с эпилепсией, ложатся тяжёлым «бременем» на систему здравоохранения, социального обеспечения, на пациентов и их родственников.

Прямые затраты на эпилепсию в других странах

Исследование	Страна	Ср. год. стоимость/ пациент	Комментарии
Halpern, 2000	США	от \$1 192 до \$5 889	для первого года терапии
Halpern, 2000	США	от \$807 до \$2 066	для второго года терапии и последующие года
Cockerell, 1994	ВБ	\$1 109	для первого года терапии
de Zelicourt, 2000	ФР	\$2 153	для первого года терапии
Jacoby, 1998	ВБ	\$2 774	от \$784 до \$6,205 в зависимости от частоты приступов
Frost, 2000	США	\$3 122	случай-контроль
Halpern, 2000	США	\$1 591	\$1 858 у детей

Примечание. ВБ – Великобритания, США – Соединённые Штаты Америки, ФР – Франция

Непрямые затраты (экономические потери ВВП, связанные с эпилепсией). В одной из работ Baker G.A. 1997 г. [53] было показано, что эпилепсия нарушила работоспособность у 18% взрослых больных, у которых в течение года не было приступов, по сравнению с 45% больных, у которых в течение месяца, в среднем, имел место один приступ и более. В том же исследовании, 18% пациентов из группы, не имевших приступов, говорили о том, что эпилепсия негативно повлияла на уровень их общественной жизни, по сравнению с 55% больных, которые испытывали приступы более часто, а 23% больных, не имевших приступов, и 50% больных с одним или более приступом в месяц, отмечали, что их работоспособность, характер работы, общественная жизнь и качество жизни были затронуты эпилепсией некоторым образом или существенно.

Многие безработные больные занимают положение ниже уровня их способностей и образования. Степень нетрудоспособности имеет высокую корреляцию с частотой приступов [67].

Оценка потерь валового внутреннего продукта (ВВП) в РФ, связанная с нетрудоспособностью, проводилась на основе данных о заболеваемости эпилепсией в группах трудоспособного возраста и данных о среднем ВВП на душу населения Госкомстата РФ [24]. Не учитывались различия по полу и региону. Расчёт потерь ВВП проводился только для лиц трудоспособного возраста в течение одного года и учитывал потерю трудоспособности и, соответственно, ВВП за год по данным о безработице среди больных эпилепсией из эпидемиологических исследований [67]. При этом проводилась стратификация популяции по трём возрастным группам: взрослые; подростки (15-17 лет) и дети (0-14 лет) – не включены в анализ, т.е. включено только взрослое население.

Согласно опубликованным материалам Минздрава и Госкомстата РФ в 2000 г. о заболеваемости населения [24], состояло на учёте 146 736 взрослых больных эпилепсией, а впервые в жизни было выявлено у 17 102 взрослых больных (табл. 1 и 2).

Среди взрослых больных эпилепсией, физически способных работать, 20-30% остаются безработными [67], а это около 32 767 – 49 151 человек взрослого населения РФ в 2000 г. Средний ВВП в РФ в 2002 году составлял 7924\$ США на душу населения [24], поэтому только у этих больных эпилепсия приводит к недополученному ВВП в размере 259,654 – 389,472 млн. долларов США в год (в среднем около 324,5 млн. долларов США в год), если считать, что потеря работы связана с неэффективной терапией эпилепсии.

Стоимость эпилепсии (Cost-of-Illness/CoI). Суммируя затраты на лекарственные препараты, амбулаторные и госпитальные медицинские услуги и потерю ВВП оценочная стоимость болезни эпилепсии (Cost-of-Illness/CoI) для российского общества может достигать **10,256 – 13,975 млрд. рублей в год (357,989 – 487,815 млн. долларов США)**. На одного больного придётся от 33 541 руб. в год (1 170\$США) до 45 704 руб. в год (1 595\$США)

Прямые затраты общества в целом составят при этом: затраты на лекарственную терапию ПЭП всего 5-6%, на медицинские услуги – 16-21%; непрямые затраты – около 73-79% расходов от всех затрат. Следовательно, эпилепсия является достаточно серьёзной социально-экономической проблемой, приводящей к значительным экономическим потерям в обществе. Учитывая, что рационально подобранная терапия эпилепсии влечёт за собой сокращение прямых расходов, превышающих вложенные средства в лекарства, актуальность проблемы оптимизации лечения очевидна. Однако, для этого необходимо увеличить объём потребления ПЭП. При увеличении затрат на рациональную лекарственную терапию (хотя бы по II ряду терапии) эффективно будет пролечено около 90% больных с парциальными и генерализованными припадками (около 256 тыс. больных), что позволит прямо пропорционально снизить затраты на медицинские услуги (в основном на госпитализацию) и непрямые затраты, что позволит сэкономить для России колоссальные материальные ресурсы.

«Рациональная потребность» и истинное потребление ПЭП в РФ

Парциальные приступы. Как было сказано выше (см. рис. 11 и 12, табл. 10, 16, 17, 19), в терапии парциальных приступов наиболее фармакоэкономичными (по результатам СМА и СЕА), эффективными и предпочтительными являются препараты с I по II ряд терапии, позволяющие добиться 90% эффективности. К ним относятся карбамазепин и вальпроаты, а при неэффективности второго ряда терапии (около 7-10% больных) необходимо применять ламотриджин; при неэффективности третьего ряда (около 3% больных) – барбитураты, а лучше габапентин. Пациентам, которые рефрактерны к трём препаратам, следует рекомендовать хирургическое вмешательство или СБН. При отказе больных от операции можно применять барбитураты, габапентин или другие ПЭП-II (леветирацетам или топирамат).

Какова же «рациональная потребность» в ПЭП при терапии парциальных приступов? Для этого мы рассчитали по СМА- и СЕА-схемам рациональной терапии парциальных приступов количество пациентов и среднегодовые затраты на каждый из ПЭП (табл. 27-30). Следует учесть, что 90% эффективности достигается

при применении I и II рядов терапии. Максимальная эффективность (97-100%) может быть достигнута при применении препаратов III и IV рядов терапии [6, 59].

Таким образом, для достижения 90% эффективности рациональной терапии парциальных приступов необходимо в оптовых ценах затратить на *карбамазепин* 13 657 434\$ США (табл. 27, сумма I и II рядов). Максимальная потребность в карбамазепине при парциальной эпилепсии составляет 15 252 798\$ США (табл. 27, сумма I-IV рядов).

Таким образом, для достижения 90% эффективности терапии парциальных приступов необходимо в оптовых ценах затратить на *вальпроаты* 17 293 689\$ США (табл. 28, ряд II). Максимальная потребность в *вальпроатах* при парциальной эпилепсии составляет 20 224 485\$ США (табл. 28, сумма II-IV рядов).

Максимальная потребность в *ламотриджине* при терапии парциальных приступов эпилепсии составляет 3 476 415\$ США (табл. 29, сумма III-IV рядов).

Пациентам, рефрактерным к трём препаратам, необходимо рекомендовать хирургическое вмешательство или СБН. При отказе больных от операции или СБН

Потребность в карбамазепине в год для терапии парциальных приступов

Таблица 27

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
I	42 289	\$4 243 701
II	93 809	\$9 413 733
III	11 129	\$1 116 795
IV	4 769	\$478 569
Итого:	151 996	\$15 252 798

Потребность в вальпроатах в год для терапии парциальных приступов

Таблица 28

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
II	93 809	\$17 293 689
III	11 129	\$2 051 631
IV	4 769	\$879 165
Итого:	109 707	\$20 224 485

Таблица 29

Потребность в ламотриджине в год для терапии парциальных приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
III	11 129	\$2 433 578
IV	4 769	\$1 042 837
Итого:	15 898	\$3 476 415

Таблица 30

Потребность в габапентине в год для терапии парциальных приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
IV	4 769	\$2 914 478
Итого:	4 769	\$2 914 478

Таблица 31

Потребность в вальпроатах в год для терапии тонико-клонических приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
I	33 175	\$6 115 811
II	63 141	\$11 640 043
III	7 491	\$1 380 965
IV	3 210	\$591 763
Итого:	107 017	\$19 728 582

Таблица 32

Потребность в карбамазепинах в год для терапии тонико-клонических приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
II	63 141	\$6 336 199
III	7 491	\$751 721
IV	3 210	\$322 123
Итого:	73 842	\$7 410 043

применять *барбитураты* или *габапентин*. Максимальная потребность в *габапентине* при парциальной эпилепсии составляет 2 914 478\$ США (табл. 30, ряд IV).

Общая «рациональная потребность» в ПЭП при терапии парциальных приступов составляет **30 951 123\$ США** (90% потребности и эффективности), при этом будет успешно пролечено **136 098 больных**; достигая «максимально желаемой ёмкости» рынка в **41 868 176\$ США** (табл. 27-30).

Генерализованные приступы. Как было сказано выше (см. рис. 13 и 15, табл. 9, 11-16, 18 и 19), в терапии генерализованных приступов наиболее СМА и СЕА экономичными, эффективными и предпочтительными являются препараты с I по II ряд терапии, позволяющие добиться 90% эффективности. К ним относятся *вальпроаты*, *этосуксимид* и *ламотриджин*; при неэффективности второго ряда терапии (около 7% больных) необходимо применять *ламотриджин* и *топирамат*; при

неэффективности третьего ряда (около 3% больных) — *топирамат*, *леветирацетам* и *бензодиазепины* (*клоназепам*). Пациентам, которые рефрактерны к трём препаратам, необходимо настойчиво рекомендовать хирургическое вмешательство или СБН; у детей с синдромами Леннокса-Гасто или Веста — кетогенную диету. При отказе больных от операции применять *бензодиазепины* (*клоназепам*), а лучше *топирамат* или *леветирацетам*.

Какова же «рациональная потребность» в ПЭП при терапии генерализованных приступов? Для этого мы рассчитали по СМА- и СЕА-схемам анализов терапии генерализованных приступов количество пациентов и среднегодовые затраты на каждый из ПЭП (табл. 31-51). Следует учесть, что 90% эффективности достигается при применении I и II ряда терапии. Максимальная эффективность (97-100%) может быть достигнута при применении препаратов III и IV рядов терапии [6, 59].

Тонико-клонические приступы

Таким образом, для достижения 90% эффективности и потребности при лечении тонико-клонических

Таблица 33

Потребность в ламотриджине в год для терапии тонико-клонических приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
III	7 491	\$1 638 056
IV	3 210	\$701 930
Итого:	10 701	\$2 339 986

Таблица 34

Потребность в топирамате в год для терапии тонико-клонических приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
IV	3 210	\$4 821 773
Итого:	3 210	\$4 821 773

Таблица 35

Потребность в этосуксимиде в год для терапии абсансных приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
I	1 895	\$265 754
II	3 607	\$505 845
III	428	\$60 022
IV	183	\$25 663
Итого:	6 113	\$857 284

приступов необходимо в оптовых ценах затратить на *вальпроаты* 17 755 854\$ США (табл. 31, сумма I и II рядов). Максимальная потребность в *вальпроатах* при тонико-клонических приступах эпилепсии составляет 19 728 582\$ США (табл. 31, сумма I-IV рядов).

Таким образом, для достижения 90% эффективности и потребности при лечении тонико-клонических приступов необходимо в оптовых ценах затратить на *карбамазепин* 6 336 199\$ США (табл. 32, ряд II). Максимальная потребность в *карбамазепине* при тонико-клонических приступах эпилепсии составляет 7 410 043\$ США (табл. 32, сумма II-IV рядов).

Максимальная потребность в *ламотриджине* при тонико-клонических приступах эпилепсии составляет 2 339 986\$ США (табл. 33, сумма III-IV рядов).

Пациенты, которые рефрактерны к трём препаратам, необходимо настойчиво рекомендовать хирургическое вмешательство или СБН. При отказе пациентов от операции применять *топирамат*. Максимальная потребность в *топирамате* при тонико-клонических приступах эпилепсии составляет 4 821 773\$ США (табл. 34, ряд IV).

Таким образом «рациональная потребность» в ПЭП при генерализованных тонико-клонических приступах составляет **24 092 053\$ США** (90% потребности и эффективности), при этом будет успешно пролечено **96 316 больных**; достигая «максимально желаемой ёмкости» рынка в **39 930 029\$ США** (табл. 31-34).

Абсансные приступы

Таким образом, для достижения 90% эффективности и потребности при лечении абсансных приступов необходимо в оптовых ценах затратить на *этосуксимид* 771 599\$ США (табл. 35, сумма I и II рядов). Максимальная потребность в *этосуксимиде* при абсансных приступах эпилепсии составляет 857 284\$ США (табл.35, сумма I-IV рядов).

Таким образом, для достижения 90% эффективности и потребности при лечении абсансных приступов необходимо в оптовых ценах затратить на *вальпроаты* 664 950\$ США (табл. 36, ряд II). Максимальная потребность в *вальпроатах* при абсансных приступах эпилепсии составляет 777 587\$ США (табл. 36, сумма II-IV рядов).

Максимальная потребность в *ламотриджине* при абсансных приступах эпилепсии составляет 133 606\$ США (табл. 37, сумма III-IV рядов).

Пациентам, рефрактерным к трём препаратам, необходимо настойчиво рекомендовать хирургическое вмешательство или СБН. При отказе больных от операции или СБН применять *леветирацетам*. Максимальная потребность в *леветирацетаме* при абсансных приступах эпилепсии составляет 138 959\$ США (табл. 38, ряд IV).

Таким образом «рациональная потребность» в ПЭП при абсансных приступах составляет **1 436 549\$ США** (90% потребности и эффективности), достигая «максимально желаемой ёмкости» рынка в **1 907 436\$ США**.

Таблица 36

Потребность в вальпроатах в год для терапии абсансных приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
II	3 607	\$664 950
III	428	\$78 901
IV	183	\$33 736
Итого:	4 218	\$777 587

Таблица 37

Потребность в ламотриджине в год для терапии абсансных приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
III	428	\$93 590
IV	183	\$40 016
Итого:	611	\$133 606

Таблица 38

Потребность в леветирацетаме в год для терапии абсансных приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
IV	183	\$138 959
Итого:	183	\$138 959

Таблица 39

Потребность в вальпроатах в год для терапии миоклонических приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
I	947	\$174 579
II	1 803	\$332 383
III	213	\$39 266
IV	91	\$16 775
Итого:	3 054	\$563 003

Миоклонические приступы

Таким образом, для достижения 90% эффективности и потребности при лечении *миоклонических приступов* необходимо в оптовых ценах затратить на *вальпроаты* 506 962\$ США (табл. 39, сумма I и II рядов). Максимальная потребность в *вальпроатах* при *миоклонических приступах* эпилепсии составляет 563 003\$ США (табл. 39, сумма I-IV рядов).

Таким образом, для достижения 90% эффективности и потребности при лечении *миоклонических приступов* необходимо в оптовых ценах затратить на *ламотриджин* 394 262\$ США (табл. 40, ряд II). Максимальная потребность в *ламотриджине* при *миоклонических приступах* эпилепсии составляет 460 736\$ США (табл. 40, сумма II-IV рядов).

Максимальная потребность в *топирамате* при *миоклонических приступах* эпилепсии составляет 456 641\$ США (табл. 41, сумма III-IV рядов).

Пациентам, рефрактерным к трём препаратам, необходимо настойчиво рекомендовать хирургическое вмешательство или СБН. При отказе больных от опера-

ции или СБН применять *клоназепам*. Максимальная потребность в *клоназепаме* при *миоклонических приступах* эпилепсии составляет 3 147\$ США (табл.42, ряд IV).

Таким образом «рациональная потребность» в ПЭП при *миоклонических приступах* составляет **901 224\$ США** (90% потребности и эффективности), достигая «максимально желаемой ёмкости» рынка в **1 483 527\$ США**.

Атонико/тонические приступы

Таким образом, для достижения 90% эффективности и потребности при лечении *атонико/тонических приступов* необходимо в оптовых ценах затратить на *вальпроаты* 1 014 293\$ США (табл. 43, сумма I и II рядов). Максимальная потребность в *вальпроатах* при *атонико/тонических приступах* эпилепсии составляет 1 126 930\$ США (табл. 43, сумма I-IV рядов).

Таким образом, для достижения 90% эффективности и потребности при лечении *атонико/тонических*

Таблица 40

Потребность в ламотриджине в год для терапии абсансных приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
II	1 803	\$394 262
III	213	\$46 576
IV	91	\$19 898
Итого:	2 107	\$460 736

Таблица 41

Потребность в топирамате в год для терапии миоклонических приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
III	213	\$319 949
IV	91	\$136 692
Итого:	304	\$456 641

Таблица 42

Потребность в бензодиазепинах (клоназепаме) в год для терапии миоклонических приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
IV	91	\$3 147
Итого:	91	\$3 147

Таблица 43

Потребность в вальпроатах в год для терапии атонико/тонических приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
I	1 895	\$349 343
II	3 607	\$664 950
III	428	\$78 901
IV	183	\$33 736
Итого:	6 113	\$1 126 930

приступов необходимо в оптовых ценах затратить на ламотриджин 788 742\$ США (табл. 44, ряд II). Максимальная потребность в ламотриджине при атонико/тонических приступах эпилепсии составляет 922 348\$ США (табл. 44, сумма II-IV рядов).

Максимальная потребность в топирамате при атонико/тонических приступах эпилепсии составляет 917 789\$ США (табл. 45, сумма III-IV рядов).

Пациентам, рефрактерным к трём препаратам, необходимо рекомендовать хирургическое вмешательство или СБН. При отказе больных от операции применять клоназепам. Максимальная потребность в клоназепаме при атонико/тонических приступах эпилепсии составляет 6 329\$ США (табл. 46, ряд IV).

Таким образом «рациональная потребность» в ПЭП при атонико/тонических приступах составляет 1 803 035\$ США (90% потребности и эффективности), достигая «максимально желаемой ёмкости» рынка в 2 973 396\$ США.

Синдромы Леннокса-Гасто или Веста

Таким образом, для достижения 90% эффективности и потребности при лечении синдромов Леннокса-Гасто или Веста, необходимо в оптовых ценах затратить на вальпроаты 562 082\$ США (табл. 47, сумма I и II рядов). Максимальная потребность в вальпроатах при синдромах Леннокса-Гасто или Веста составляет 624 391\$ США (табл. 47, сумма I-IV рядов).

Таким образом, для достижения 90% эффективности и потребности при лечении синдромов Леннокса-Гасто или Веста, необходимо в оптовых ценах затратить на ламотриджин 457 121\$ США (табл. 48, ряд II). Максимальная потребность в ламотриджине при синдромах Леннокса-Гасто или Веста составляет 511 038\$ США (табл. 48, сумма II-IV рядов).

Максимальная потребность в топирамате при синдромах Леннокса-Гасто или Веста составляет 507 713\$ США (табл. 49, сумма III-IV рядов).

Родителям больных детей с синдромами Леннокса-Гасто или Веста, рефрактерным к трём препаратам, необходимо рекомендовать кетогенную диету. При от-

Таблица 44

Потребность в ламотриджине в год для терапии атонико/тонических приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
II	3 607	\$788 742
III	428	\$93 590
IV	183	\$40 016
Итого:	4 218	\$922 348

Таблица 45

Потребность в топирамате в год для терапии атонико/тонических приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
III	428	\$642 903
IV	183	\$274 886
Итого:	611	\$917 789

Таблица 46

Потребность в бензодиазепинах (клоназепаме) в год для терапии атонико/тонических приступов

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
IV	183	\$6 329
Итого:	183	\$6 329

Таблица 47

Потребность в вальпроатах в год для терапии синдромов Леннокса-Гасто или Веста

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
I	1 050	\$193 567
II	1 999	\$368 515
III	237	\$43 690
IV	101	\$18 619
Итого:	3 387	\$624 391

Таблица 48

Потребность в ламотриджине в год для терапии синдромов Леннокса-Гасто или Веста

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
II	1 999	\$437 121
III	237	\$51 824
IV	101	\$22 085
Итого:	2 337	\$511 038

Таблица 49

Потребность в топирамате в год для терапии синдромов Леннокса-Гасто или Веста

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
III	237	\$356 000
IV	101	\$151 713
Итого:	338	\$507 713

Таблица 50

Потребность в бензодиазепинах (клоназепаме) в год для терапии синдромов Леннокса-Гасто или Веста

Ряд терапии	Количество пациентов, чел.	Сумма, \$США
IV	101	\$3 493
Итого:	101	\$3 493

Потребность в ПЭП при эпилепсии (парциальные и генерализованные приступы)

Препарат	«Рациональная потребность»	Возможное количество рационально пролеченных больных	Ёмкость рынка, 2004 г., \$США	Существующий объём рынка ПЭП, 2003 г. [34]	Возможности будущего прироста, %
	«Максимально желаемая ёмкость»				
КБЗ	90%	199 239	19 993 633	5 814 214 Пуро 7 523 041 \$	+265
	Максимально	225 838	22 662 841		+301
ВПА	90%	205 033	37 797 830	7 159 680 Пуро 9 263 851 \$	+408
	Максимально	232 896	43 044 978		+464
ЛТД	90%	7 409	1 620 126	832 193 Пуро 1 076 767 \$	+150
	Максимально	35 872	7 844 129		+728
ГБП	90%	-	-	0 Пуро 0 \$	-
	Максимально	4 770	2 914 478		«открытие ниши» на рынке ПЭП
ТПМ	90%	-	-	314 528 Пуро 678 987 \$	-
	Максимально	4 463	6 703 416		«развитие ниши» на рынке ПЭП +987
ЭСМ	90%	5 502	771 599	220 913 Пуро 285 837 \$	+269, но пока тенденция к демаркетингу на рынке ПЭП
	Максимально	6 113	857 284		+299
ЛТЦ	90%	-	-	0 Пуро 0 \$	-
	Максимально	183	138 959		«открытие ниши» на рынке ПЭП
БЗП	90%	-	-	435 567 Пуро 563 567 \$	-
	Максимально	375	12 969		демаркетинг на рынке ПЭП
ИТОГО	90%	417 183 (1,3 пр-та на 1 б-го)	60 143 188	17 122 849 Пуро 22 155 113 \$	+271
	Максимально	510 510 (1,7 пр-та на 1 б-го)	84 179 553		+379

Примечание. КБЗ – карбамазепин; ВПА – вальпроаты; ЭСМ – этосуксимид; БЗП – бензодиазепины (клоназепам); ЛТД – ламотриджин; ТПМ – топирамат; ГБП – габапентин; ЛТЦ – левитирацетам

казе родителей от диеты, или при её неэффективности применять *клоназепам*. Максимальная потребность в *клоназепаме* при *синдромах Леннокса-Гасто или Веста* составляет 3 493\$ США (табл. 50, ряд IV).

Таким образом «рациональная потребность» в ПЭП при *синдромах Леннокса-Гасто или Веста* составляет **999 203\$ США** (90% потребности и эффективности), достигая «максимально желаемой ёмкости» рынка в **1 646 635\$ США**.

Общая «рациональная потребность» в ПЭП при *всех формах генерализованных приступов* составляет **29 232 206\$ США** (90% потребности и эффективности), достигая «максимально желаемой ёмкости» рынка в **42 311 378\$ США** (табл. 31-50).

С 90% вероятностью рынок ПЭП в РФ в 2003 г. был заполнен всего лишь на 37% от его «рациональной потребности» и на 26% от его «максимально желаемой ёмкости» (табл. 51). При увеличении «рационального потребления» ПЭП, сохранении современного темпа прироста фармрынка в РФ, отсутствия политических и экономических потрясений, рынок ПЭП может через три года увеличиться и стабилизироваться на уровне 60 млн. долларов США в год, при этом будет успешно и рационально пролечено большинство зарегистрированных МЗ и СР РФ в 2000 г. больных; на каждого больного эпилепсией как и в 2003 г. будет приходиться 1,3 препарата; при «максимально желаемой ёмкости» – до 1,7 препарата на одного пациента.

Большинство «рациональной потребности» в ПЭП приходится на препараты первого поколения – *вальп-*

роаты и карбамазепин. Этосуксимид вряд ли существенно повлияет на рынок ПЭП.

Из ПЭП-II наибольшие возможности (вероятность 7%) как с точки зрения фармакоэкономики, так и с точки зрения эпидемиологии, рациональной ПЭП-терапии и маркетинга существуют у *ламотриджина* в силу его относительно невысокой цены относительно других ПЭП-II и достаточно высокой эффективности. Однако, при неэффективности терапии парциальных приступов тремя ПЭП появляются небольшие перспективы у *габапентина* (вероятность 3%); при некоторых формах генерализованных приступов открывается незначительная «ниша» у *топирамата* (вероятность 3-7%). Новейший ПЭП-II – *леветирацетам*, хоть и является на сегодняшний день «золотым стандартом» в терапии эпилепсии во всём мире, в России будет иметь ограниченные возможности для внедрения в повседневную медицинскую практику, и вряд ли будет широко применяться врачами у больных. Поэтому *леветирацетам*, в ближайшие 3 года, не сможет претендовать на сколько-нибудь заметный сегмент рынка ПЭП в РФ.

Барбитураты, как и *бензодиазепины* (*клоназепам*), из-за своей дешевизны неоправданно заняли слишком большой сегмент рынка ПЭП (рис. 1), и в будущем их назначение будет значительно снижаться, при этом их место постепенно будут занимать *вальпроаты*, *карбамазепин* и *ламотриджин*.

Таким образом, проведённые нами анализы «минимизации затрат» (СМА), «эффективности затрат» (СЕА), анализ существующего потребления и «рациональной потребности» ПЭП показали те препараты, которые требуют наибольшего внимания при закупках оптовых и розничных фармацевтических сетей. С 90% вероятностью это *вальпроаты*, *карбамазепин* и *ламотриджин*. С 3-7% вероятностью это *топирамат* и *габапентин*. *Леветирацетам* имеет мало шансов высоких продаж и широкого массового потребления в силу своей высокой стоимости.

Поэтому, пока в большинстве прайс-листах дистрибьюторов и аптек из ПЭП должны присутствовать *вальпроаты* (41% в денежном выражении) и *карбамазепин* (33%); в меньшей степени – *ламотриджин* (4%); ещё меньше – *этосуксимид* (1%); другие препараты – *барбитураты*, *клоназепам*, *топирамат* и *габапентин* (в общей сложности 22% в денежном выражении).

Таким образом, у российских врачей в настоящее время в силу ограниченных финансовых возможностей имеется мало терапевтических альтернатив в лечении эпилепсии, а у большинства больных (63%) пока мало шансов получить рациональную и современную ПЭП-терапию. Доступными современными ПЭП являются *вальпроаты*, *карбамазепин* и *ламотриджин*. При условии широкой доступности бесплатного лечения часть фармакорезистентных к трём препаратам больных (3-7%) имеет шанс получить *топирамат* или *габапентин*.

Какие ПЭП назначать: генерики или инновационные препараты?

Любопытно, но факт! Несмотря на сравнительную дешевизну нескольких генериков вальпроатов, отечественные врачи назначают в основном оригинальные препараты — Депакин и его формы (фирмы Санофи-Авентис). Мы полагаем, что это можно объяснить не только маркетинговыми усилиями фармфирмы, но и существованием лишь «тонкой грани» между эффективностью и токсичностью, что делает существенным назначение пациенту точной дозы уже известного препарата. Это положение относится к большинству ПЭП-I и ко многим ПЭП-II. Такое предпочтение оригинальных (инновационных) ПЭП связано с отсутствием или неполной информацией практикующих врачей о фармакокинетической и терапевтической эквивалентности и биодоступности генериков ПЭП и их лекарственных форм по отношению к оригиналу воспроизведённых препаратов [5, 20, 73]. В обычных условиях эксперимента фармакокинетически эквивалентные оригиналу воспроизведённые препараты обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии [31]. Терапевтическая эквивалентность большинства ПЭП-генериков, обоснованная клиническими исследованиями и изучением профиля безопасности генерика, вообще неизвестна, а проведение таких исследований в РФ в настоящее время не является обязательным [5], есть лишь косвенные доказательства об их различиях [4, 73], поэтому вопрос о терапевтической эквивалентности ПЭП-генериков остаётся открытым [5], так как в настоящее время эффективность ПЭП-терапии определяется не только снижением частоты эпилептических приступов (а некоторые из генериков их и не снижают!), но и улучшением качества жизни больных эпилепсией [4, 5].

Зарубежные авторы, Koch в 1985 г. и Allen в 1987 г. одними из первых сообщили об усилении судорожной активности и/или неблагоприятных реакций, последовавших в результате перехода с Тегретола (фирма Новартис) на генерические карбамазепины, далее появились сообщения от Sachedeo, Belendiuk (1987 г.), затем Hartley и др. (1991 г.), Welty и др. (1992 г.). В 1993 г. Jain

указал, что в 20% случаев потеря эффективности вызвана снижением уровня сывороточного карбамазепина при переключении с Тегретола на генерики. Таких, описанных в медицинской литературе случаев с антиконвульсантами, немало [5].

В 1997 г. подкомитет по оценке лекарств и технологий при Американской Академии неврологии также подсчитал, что ежегодная экономия при применении генериковых ПЭП может быть в несколько раз перекрыта расходами на преодоление медицинских проблем, возникающих при лечении генериками [58].

Следовательно, необходимо стараться использовать только инновационные противоэпилептические препараты с доказанной эффективностью, безопасностью и переносимостью.

Таким образом, при назначении и расчётах экономических преимуществ тех или иных противоэпилептических средств, необходимо использовать:

- либо только инновационные ПЭП, прошедшие отечественные регистрационные или пострегистрационные клинические исследования;
- либо генерики, прошедшие пострегистрационные исследования терапевтической эквивалентности;
- либо, ПЭП-генерики, при регистрации которых в МЗ и СР РФ было проведено исследование на биоэквивалентность [8].

Так какие же препараты из нашего списка СМА и СЕА-анализов отвечают этим требованиям? Критериям поиска отвечают лишь оригинальные (инновационные) препараты и, возможно, несколько генериков. Поэтому, для применения у всех пациентов мы рекомендуем: во-первых, не переключать больных с инновационных препаратов на генерики, во-вторых, ограничиться использованием следующих основных и надёжных, с нашей точки зрения, препаратов:

- *карбамазепин* — оригинальный **Тегретол**, Новартис Фарма; генерик **Финлепсин**, АВД;
- *вальпроаты* — оригинальный **Депакин**, **Депакин-Хроно**, Санофи-Авентис;

- *этосуксимид* – оригинальный **Суксилеп**, Йена-фарм/Шеринг АГ;
- *ламотриджин* – оригинальный **Ламиктал**, ГлаксосмитКляйн;
- *топирамат* – оригинальный **Топамакс**, Янссен-Силаг;
- *габапентин* – оригинальный **Нейронтин**, Пфайзер;
- *леветирацетам* – оригинальный **Кеппра**, ЮСБ Фарма.

При применении этих препаратов и врачи и пациенты будут уверены в известной эффективности лекарственной терапии эпилепсии. Пока не будет проведено

прямых сравнительных исследований терапевтической эквивалентности генериков и оригинальных ПЭП у вновь диагностированных больных, назначение генериковых препаратов должно быть ограничено. Особенно недопустим переход с инновационного препарата на генерический (с целью экономии средств поликлиники или региона, из-за перерывов в поставке препарата фармдистрибьютором или из-за несвоевременных платежей и задолженности), так как это влечёт за собой возможность ухудшения состояния, увеличения частоты и тяжести приступов, снижения качества жизни и, в конечном итоге, увеличения стоимости медицинских услуг.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

Эпидемиология. По опубликованным материалам МЗ и СР РФ в 2000 г. в России лечение потребовалось 305 769 пациентам с эпилепсией: 192 785 чел. в возрасте от 15 и более лет; 112 984 чел. в возрасте до 14 лет.

Анализ эпидемиологических исследований показал, что существует значительная вероятность наличия в России гиподиагностики эпилепсии от 60 тыс. до 900 тыс. — в среднем, около 450 тыс. больных, т.е. больше, чем состоит на учёте по данным МЗ и СР РФ (!). При этом эти больные, возможно, не знают о своём заболевании, не обращаются за помощью к эпилептологам, не диагностируются, не лечатся и не попадают в статистическую отчётность МЗ и СР РФ.

Это может быть обусловлено различными факторами: периодом ремиссии, во время которого пациент обычно не обращается к врачу (известно, что в течение 20 лет с момента установления диагноза приблизительно 75% больных эпилепсией испытывают период ремиссии, который характеризуется, по меньшей мере, пятью последовательными годами без приступов); плохой обеспеченностью медицинских центров современным диагностическим оборудованием, что приводит к недостаточному определению этиологии эпилепсии и отрицательно сказывается на эффективности лечения; незнанием врачей современной классификации эпилепсии, вследствие чего в статистику эпилепсии МЗ и СР РФ не входят такие часто выставляемые диагнозы, как «эпилептиформный синдром», «судорожный синдром», которые не употребляются ни в одной стране мира, кроме России, а, по сути, являются тем же заболеванием — эпилепсией; малым количеством школ по эпилептологии для практикующих врачей; неэффективностью назначаемой терапии (например, только у $\frac{2}{3}$ пациентов приступы контролируются полностью или почти полностью с помощью ПЭП), вследствие чего пациенты перестают обращаться в муниципальные медицинские учреждения; плохой информированностью врачей общего профиля об эпилепсии, в результате чего легкие приступы остаются нераспознанными или маскируются сердечно-сосудистой патологией; длительным периодом отнесения эпилепсии к психиатрическим заболеваниям и сохранением до сих пор двойного курирования данных

больных психиатрами и неврологами, что также искажает статистику; несовершенством системы кодирования заболевания, когда в статистику амбулаторного приёма попадает только одно заболевание из всех, требованим «профильности» отделения или больницы при кодировании заболеваний; различными социальными причинами, которые заставляют пациентов не обращаться за медицинской помощью (боязнь огласки, нежелание лишиться водительских прав или получить ограничения по работе и т.д.).

Чтобы разобраться в этой проблеме — «пропаже» больных — необходимо проведение крупномасштабного эпидемиологического исследования во всех регионах России, а также создание единого Реестра больных эпилепсией.

Учитывая то, что 52% больных эпилепсией перенесли парциальные или вторично-генерализованные приступы; другие 39% перенесли первично-генерализованные приступы; у оставшихся 9% были эпилептические приступы, которые не удаётся классифицировать иным образом, в 2000 г. в РФ с эпилептическими приступами различных клинических форм было: парциальные — всего около 158 тыс. больных; генерализованные — всего около 119 тыс. больных; неклассифицируемые — всего около 27 тыс. больных.

Фармацевтический рынок. Согласно данным аналитической компании RMBC («Розничный аудит ГЛС в РФд» и «Анализ госпитальных закупок ГЛС в РФд») объём рынка противоэпилептических препаратов (ПЭП) в России в 2003 г. составлял 17,122 млн. евро (21,407 млн. \$ США). Предварительные расчёты показывают, что в 2004 г. рынок увеличится на 38,8% и достигнет 23,761 млн. евро (30,745 млн. \$ США).

Наибольший объём рынка в денежном выражении в 2003 г. занимают *вальпроаты* — 41%, *карбамазепин* — 33%, *барбитураты* — 13%, *ламотриджин* — 5%, *бензодиазепины* (3%), *прочие* — 2%, *этосуксимид* — 1% и *фенитоин* — 1%.

Согласно данным компании ДАЙМОНД ВИЖН объём импорта ПЭП в России в 2003 г. составил 16,074 млн. долларов США, что на 10,8% больше, чем в 2002 г.

В Россию для лечения судорожных расстройств преимущественно импортируются ПЭП-I: *вальпроаты*

(58% объёма импорта в денежном выражении) и *карбамазепин* (31%).

Таким образом, до 73% от всего объёма рынка ПЭП приходится на зарубежные препараты – в основном, на *вальпроаты* и *карбамазепин*.

На одного больного в среднем приходится около 1,3 препарата. Большинство больных с эпилепсией (55,9%) получают «устаревшие» ПЭП-I: барбитураты. Из более «новых» ПЭП-I на карбамазепин приходится 27,8% назначений. Вальпроаты назначаются всего 8,1% больных. Из группы бензодиазепинов *клоназепам* получают 3,2% больных. Фенитоин получают 3,1% пациентов. Из ПЭП-II – ламотриджин – назначается в 1% случаев. Этосуксимид имеет малую популярность у врачей – всего 0,4% назначений.

К сожалению, в России врачи слишком часто назначают *барбитураты* для лечения больных с эпилепсией. Они занимают 1-е место по количеству назначений. Барбитураты в 2003 г. были назначены 55,9% больных или 223 262 чел., причём в основном Фенобарбитал – 29,2% (116 640 чел.); Паглюферал – 8,8% (35 279 чел.) и Гексамидин – 1,8% (7 332 чел.). Общий объём фармацевтического рынка барбитуратов в 2003 г. в РФ достиг 13% от всех ПЭП, наибольший у Бензонала – 5,9%.

Карбамазепин в мире в среднем занимает 2-е место в ряду назначений ПЭП после вальпроатов. В России карбамазепин также занимает второе место по количеству назначений, но, к сожалению, только после барбитуратов – 27,8%. Наиболее популярным в РФ является Финлепсин (АВД), который занимал в 2003 г. 25,1% объёма рынка ПЭП в денежном выражении. Он был назначен 14,8% больных (59 238 чел.). Другие генерики карбамазепина заняли 7,2% объёма рынка и ими было пролечено 12,4% больных (49 383 чел.). Инновационный карбамазепин – Тегретол (Новартис Фарма) – не имеет столь большой популярности в России. Его объём рынка в 2003 г. составил 1,7%; было пролечено всего 0,6% больных или 2299 человек.

Вальпроаты широко признаны во всех развитых странах, как терапевтические средства с обширным спектром эффективности. Это привело к тому, что во многих странах вальпроаты постепенно превращаются в основной противосудорожный препарат, используемый в лечении в среднем у 38% больных эпилепсией. Такая популярность вальпроатов связана с тем, что вальпроаты эффективны в монотерапии как генерализованных, так и парциальных, а также неклассифицируемых приступов.

В России вальпроаты заняли в 2003 г. 41% объёма фармрынка ПЭП в денежном выражении, а ими, в общей сложности, было пролечено 32 206 пациентов или 8,1%. На долю оригинального препарата Депакин (Санофи-Авентис) из всех ПЭП приходится 40% объёма рынка в денежном выражении. Депакин в 2003 г. назначался 7,1% больным эпилепсией или 28 328 пациентам.

На долю генериковых вальпроатов – Конвулекс (Герот Фармацевтика); Конвульсофин (АВД) – приходит-

ся, соответственно, 0,9 и 0,3% объёма рынка в денежном выражении. Они так же значительно реже назначаются, соответственно, 0,7% (2855 больных) и 0,3% (1023 больных).

Этосуксимид – препарат Суксилеп производится фирмой Йенафарм/Шеринг. В 2003 г. в РФ он занял 1,3% объёма фармацевтического рынка ПЭП. Им было пролечено всего 0,4% больных с абсансами или 1780 человек.

В России *фенитоин* известен под названием Дифенин. Фенитоин в мире в среднем занимает третье место в ряду назначений ПЭП после карбамазепина. В России фенитоин имеет низкую популярность – объём рынка фенитоина в 2003 г. достиг 0,8% от всех ПЭП; его назначают 3,1% больных эпилепсией или 12204 чел.

Бензодиазепины занимают 2,9% российского фармацевтического рынка ПЭП. Основной представитель группы – клоназепам занимает ведущее место среди бензодиазепинов. Им в 2003 г. было пролечено 3,2% больных (12791 чел.).

Ламотриджин в мире в среднем занимает четвёртое место в ряду назначений ПЭП после фенитоина – 11%. Он является единственным из ПЭП-II, который занял 4,9% объёма фармацевтического рынка ПЭП в РФ в 2003 г. Из-за своей дороговизны инновационный препарат Ламиктал (ГлаксоСмитКляйн) в 2003 г. был назначен всего 1% больных (3969 чел.).

Топирамат занимает в мире в среднем пятое место в ряду назначений ПЭП после ламотриджина – 5%. Топамакс (Янссен-Силаг) применяется в РФ редко, он занимает 4% от объёма импорта ПЭП в РФ.

Габапентин (Нейронтин, Пфайзер) является новейшим зарегистрированным ПЭП-II в РФ. Однако, габапентин чаще применяется в медицинской практике и продвигается фирмой Пфайзер для лечения нейропатических болей.

Леветирацетам (Кеппра, ЮСБ Фарма) – ещё более новое противосудорожное средство – являющееся на сегодняшний день «золотым стандартом» противоэпилептических средств во всём мире.

Объём рынка противоэпилептических препаратов в РФ мог бы развиваться значительно быстрее: при увеличении потребления ПЭП-I и ПЭП-II; замещении «устаревших», хотя и дешёвых ПЭП-I (фенобарбитал, бензонал, гексамидин, дифенин и панглюферал) на «новые» ПЭП-I и новейшие ПЭП-II; появлении новых препаратов и включении их в монотерапию.

Однако стоимость большинства ПЭП-II ограничивает их широкое применение в РФ, а профилактической терапии пока не существует, что является препятствием для значительного увеличения потребления ПЭП в обозримом будущем и не может привести к существенным переменам на сложившемся фармацевтическом рынке.

Выявление недиагностированных, фармакорезистентных и некомплаентных больных, получение разрешения к применению в РФ новых ПЭП-II, использование

современных знаний генетики при открытии новых лекарств, а также информирование врачей и совершенствование существующих методов диагностики эпилепсии сможет обеспечить дополнительные возможности для оптимизации лечебного процесса в России.

Фармакоэкономика. По прайс-листу крупнейшей оптовой дистрибьюторской фирмы ЦВ «Протек» мы рассчитали среднегодовые стоимости основных противосудорожных препаратов по международным непатентованным названиям, провели анализ «минимизации стоимости» (СМА-анализ), уменьшая на 15% среднегодовую стоимость из-за возможной некомплаентности пациентов. Затем проведён анализ «эффективности затрат» (СЕА-анализ) схем терапии парциальных и генерализованных приступов эпилепсии. Далее оценена стоимость эпилепсии для общества (CoI).

Наименьшей средней годовой стоимостью обладают «древние» ПЭП – *барбитураты*, поэтому становится очевидным их широкое использование в российской медицинской практике.

Высокая среднегодовая стоимость ПЭП-II объясняет их второстепенное положение на рынке по отношению к ПЭП-I, поэтому во многих странах они выступают скорее в качестве дополнения, чем терапевтической альтернативы ПЭП-I.

При расчёте наиболее экономичных схем рациональной терапии парциальных и генерализованных приступов мы воспользовались общей схемой терапии эпилепсии, показаниями к применению зарегистрированных в России ПЭП, алгоритмами фармакологического лечения, учли выбор лекарств при рациональной политерапии с дополняющими механизмами действия и полученные данные анализа «минимизации стоимости».

Вероятно, что комбинация из двух или трёх ПЭП с множественными механизмами действия может снизить терапевтические дозы лекарств и, соответственно, стоимость терапии, однако, из-за усложнения общего анализа, в расчёт такие обстоятельства мы не брали.

Из-за спектра побочных реакций *барбитураты*, *бензодиазепины* и *фенитоин* всегда переносились в конце схемы, как альтернатива более «новым» ПЭП-I и ПЭП-II.

Схема терапии парциальных приступов, основанная на анализе «минимизации затрат». В результате проведённого СМА-анализа в терапии парциальных приступов наиболее предпочтительными являются ПЭП-I с I по II ряд терапии: *карбамазепин* и *вальпроаты*. В последствии как терапию второй линии можно добавить ранее не применявшийся ПЭП-I или как дополнительную терапию – ПЭП-II (например, *ламотриджин*). Также можно перевести больного на монотерапию *ламотриджином*, *габапентином* или *топираматом*. *Левитирацетам* пока не разрешён к применению в монотерапии.

Так как 31% больных эпилепсией имеют положительный ответ на первый ПЭП, 59% положительный ответ на двух ПЭП, 7% – на 3-х, 3% – 4-х, у более чем

$\frac{2}{3}$ больных с парциальными приступами может понадобиться политерапия.

Стоимость рациональной лекарственной терапии парциальных приступов в России может достигать 43 млн. долларов США в год в оптовых ценах с учётом 15% на некомплаентность пациентов. Основным препаратом выбора при лечении парциальных приступов должен быть *карбамазепин*. При ограничении схемы терапии только I-м (*карбамазепин*) и/или II-м рядом (*вальпроаты*) будет эффективно пролечено 90% зарегистрированных больных с парциальной эпилепсией при затратах в 31,6 млн. долларов США в год. При неэффективности *карбамазепина* и *вальпроатов* дополнительное назначение *ламотриджина* обойдётся уже в 37,2 млн. долларов.

Следовательно, терапию парциальных приступов необходимо начинать с *карбамазепинов*, а при неэффективности добавлять *вальпроаты*; если приступы остаются, то можно назначить *ламотриджин*, при этом снизить дозы как *карбамазепина*, так и *вальпроатов*. Если приступы остаются, то надо предложить больному хирургическое лечение или стимуляцию блуждающего нерва (СБН). Те пациенты, которые не соглашались на оперативное вмешательство или СБН, могут быть дополнительно пролечены *барбитуратами*, а лучше *габапентином*.

Схема терапии генерализованных приступов, основанная на анализе «минимизации затрат». В результате СМА-анализа в терапии генерализованных приступов наиболее предпочтительными являются препараты с I по II ряд терапии: *вальпроаты*, *этосуксимид*, *карбамазепин* и *ламотриджин*. При всех генерализованных приступах врачами должны предпочитаться *вальпроаты* (за исключением абсансов), как препараты первой линии терапии. Во вторую очередь: тонико-клонические приступы – *карбамазепин*; абсансы – *вальпроаты*; миоклонии – *ламотриджин*; атонико/тонические – *ламотриджин*; синдром Леннокса-Гастро или Веста – *ламотриджин* и *топирамат*.

Из ПЭП-II как альтернатива и средства дополнительной терапии генерализованных приступов должен чаще назначаться *ламотриджин*; как препарат III ряда терапии при миоклониях и синдромах Леннокса-Гастро или Веста – *топирамат*. Барбитураты и клоназепам должны на практике применяться редко и чаще всего при эпилептическом статусе, хотя бензодиазепины (например, клоназепам) могут быть временно назначены в сочетании с другим ПЭП, доза которых должна быть уменьшена.

Таким образом, общая стоимость терапии генерализованных приступов в России может достигать 42,3 млн. долларов США в год в оптовых ценах с учётом 15% на некомплаентность пациентов. Наибольшие затраты приходятся на тонико-клонические приступы – 80%

Основным препаратом выбора при лечении генерализованных приступов должен быть *вальпроат*. При ограничении схемы терапии только I-м (*вальпроаты*)

и/или II-м рядом (*этосуксимид*, *карбамазепин*, *ламотриджин*) будет эффективно пролечено 90% зарегистрированных больных с генерализованной эпилепсией. Из ПЭП-II как альтернатива и средства дополнительной терапии генерализованных приступов должен чаще назначаться *ламотриджин*; как препарат III ряда терапии при миоклониях и синдромах Леннокса-Гасто или Веста — *топирамат*.

Общая стоимость рациональной лекарственной терапии парциальных и генерализованных приступов в России может достигать 85,4 млн. \$ США в год, что в 3,9 *раза!* превышает современный уровень потребления ПЭП, так как на самом деле *весь* объём фармацевтического рынка ПЭП в России в 2003 г. составил 17,122 млн. евро (21,407 млн. \$ США). Это наводит на мысль о том, что даже выявленные в РФ пациенты с эпилепсией не получают адекватной постоянной рациональной терапии ПЭП, при этом, как было сказано выше, имеется значительная вероятность наличия в России гиподиагностики эпилепсии (возможно, даже превышающая число зарегистрированных больных), поэтому существует огромная «ниша потребности» на фармацевтическом рынке противоэпилептических средств.

Основные затраты на ПЭП приходятся на лечение парциальных приступов (50,5%). Снизить затраты можно, если использовать только препараты с I по II ряд терапии (снижение затрат на 29% при потере эффективности у 10% пациентов) или только с I по III ряд (снижение затрат на 16% при потере эффективности у 3% пациентов), а при неэффективности I-III ряда терапии предлагать больным хирургическое лечение или стимуляцию блуждающего нерва (СБН), а родителям больных детей с синдромами Леннокса-Гасто или Веста — кетогенную диету.

Используя данную схему будет рационально пролечена большая часть (около 90%) больных эпилепсией в России.

Расчёт коэффициентов «стоимости/эффективности» разных схем терапии и форм приступов. Коэффициент «стоимость/эффективность» (СЕА) показывает, сколько будет стоить лекарственная терапия эпилепсии в год у 100 пациентов (с учётом эффективности, неэффективности, смены терапии, усреднённых оптовых цен и с 15% вероятностью некомплаентности к терапии).

Парциальные приступы. Так, у 31 из 100 больных (т.е. у 31%) с парциальными приступами эпилепсии затраты на лечение (без подбора терапии, расходов на госпитализацию и амбулаторные визиты и т.д.) препаратом первого ряда (*карбамазепин*) с учётом возможной неэффективности и смены терапии обойдётся в среднем в 1595\$ в год на каждого или 133\$ в месяц. У 59% больных успешная терапия препаратами первого и второго ряда (*карбамазепин* и *вальпроаты*) обойдётся уже в 4526\$ в год на каждого или 377\$ в месяц (в 2,8 *раз больше!*). В целом, стоимость I и II рядов терапии приемлема, учитывая то, что будет эффективно пролечено 90 из

100 больных. Однако уже при добавлении к терапии третьего препарата стоимость существенно возрастает и достигает 8002\$ в год или 666\$ в месяц, при этом будет успешно пролечено уже 97% пациентов, не говоря уже о четвёртом препарате.

Таким образом, для России в терапии парциальных приступов фармакоэкономически эффективно применение только первого и/или второго ряда терапии, а именно *карбамазепина* и/или *вальпроатов*. При использовании других препаратов эффективность в 97-100%, если и будет достигнута, то обойдётся чрезвычайно дорогой ценой.

В терапии парциальных приступов, соответственно, в России ещё долго будут оставаться препаратами первого выбора в основном *карбамазепин* и *вальпроаты*, а при неэффективности третьего ряда терапии — *ламотриджина* — необходимо предлагать больным хирургическое вмешательство или СБН, которые в любом случае будут более затратно-эффективнее, чем добавление препаратов IV ряда терапии. При отказе пациентов от операции, СБН или невозможности ее проведения следует дополнительно применять *барбитураты*, *габипентин*, *леветирацетам* или *топирамат*.

Генерализованные приступы. Так, у 31 из 100 больных (31%) с генерализованными приступами эпилепсии затраты на лечение (без подбора терапии, расходов на госпитализацию и амбулаторные визиты и т.д.) препаратом первого ряда (*вальпроаты*, кроме абсансных приступов, где СМА-эффективнее *этосуксимид*) с учётом неэффективности и смены терапии) обойдутся в среднем в 2290\$ в год на каждого или 191\$ в месяц. У 59% больных успешная терапия препаратами I и II рядов терапии (*карбамазепин* или *ламотриджин*) обойдётся уже в 3751\$ в год на каждого или 313\$ в месяц (увеличение в 1,6 *раз!*). Однако стоимость I и II рядов терапии приемлема, учитывая то, что будет эффективно пролечено 90 из 100 больных. Вместе с тем, уже при добавлении к терапии третьего препарата, стоимость существенно возрастает и достигает 8108\$ в год или 676\$ в месяц, при этом будет успешно пролечено уже 97% пациентов, не говоря уже о четвёртом препарате.

Таким образом, для России в терапии генерализованных приступов фармакоэкономически эффективно только применение первого и/или второго ряда терапии, а именно *вальпроатов*, *этосуксимида* (при абсансах), *карбамазепина* или *ламотриджина*. При использовании других препаратов эффективность в 97-100%, если и будет достигнута, то обойдётся чрезвычайно дорогой ценой.

Соответственно, в России ещё долгие годы будут оставаться препаратами первого выбора в терапии всех форм генерализованных приступов, в основном ***вальпроаты***:

- тонико-клонические — *вальпроаты* и/или *карбамазепин*;
- абсансы — *этосуксимид* и/или *вальпроаты*;
- миоклонии — *вальпроаты* и/или *ламотриджин*;

- атонико/тонические – *вальпроаты и/или ламотриджин*;
- синдромы Ленокса-Гасто или Веста – *вальпроаты и/или ламотриджин*.

При неэффективности третьего ряда терапии – *ламотриджина* – необходимо предлагать больным хирургическое вмешательство или СБН, у детей возможна кетогенная диета. При отказе пациентов от операции – дополнительно применять *клоназепам*, *топирамат* или *леветирацетам*.

Все приступы эпилепсии (кроме неклассифицируемых). У 31 из 100 больных (31%) эпилепсией затраты на лечение (без подбора терапии, расходов на госпитализацию и амбулаторные визиты и т.д.) препаратом первого ряда на каждого (с учётом неэффективности и смены терапии) обойдутся в среднем в 3885\$ в год, второго ряда уже в 8278\$ в год (более чем двухкратное увеличение!), учитывая то, что будет эффективно пролечено 90 из 100 больных. Однако уже при добавлении к терапии третьего препарата стоимость существенно возрастает и достигает 16111\$, при этом будет успешно пролечено уже 97% пациентов, не говоря уже о четвёртом препарате.

В то время как 31% больных эпилепсией довольно быстро и сравнительно низкой ценой достигают ремиссии (парциальные «стоят» 1595\$ в год на одного успешно пролеченного пациента; генерализованные приступы «стоят» 2290\$), 69% больных эпилепсией, трудно поддающиеся лечению, берут на себя большую часть прямых медицинских расходов на лекарства – до 86% (парциальные «стоят» от 4526\$ США до 19457\$ США в год на одного успешно пролеченного пациента; генерализованные – от 3751\$ США до 24677\$ США в год на одного успешно пролеченного пациента).

Таким образом, при расчёте коэффициентов «стоимость/эффективность» лечения парциальных и генерализованных приступов наиболее лучшие показатели у I и II ряда терапии.

В клинической практике цена становится более существенным вопросом для тяжёлых и фармакорезистентных больных – это меньший процент популяции (около 3-10%), который имеет немного подходящих терапевтических альтернатив. Эта отличительная особенность обусловила широкое использование во всём мире *ламотриджина* и других дорогостоящих ПЭП-II (*топирамата*, *габапентина* и *леветирацетама*) среди трудно излечимых больных и относительно узкое их применение у пациентов с легко контролируемыми приступами. Поэтому врачи, осознавая стоимость ПЭП-II, очень сильно стеснены ею при выборе лекарственной терапии.

Хотя специалисты говорят, что хотели бы видеть больше выполненных фармакоэкономических исследований «стоимости/эффективности» (SEA) и «стоимости/полезности» (CUA), эффект цены препарата в медицинской практике имеет большее влияние на третьем и четвёртом рядах терапии.

Применение более 3-х препаратов при терапии парциальных приступов имеет мало смысла, поэтому назначение IV-VII ряда терапии вряд ли оправдано как с точки зрения эффективности, так и с экономической точки зрения. Следовательно, возможность назначения *габапентина*, *леветирацетама* или *топирамата* у пациентов с парциальной эпилепсией без вторичной генерализации как в монотерапии, так и в политерапии должна быть подтверждена российскими клинико-экономическими исследованиями (анализ «стоимость/эффективность» и/или «стоимость/полезность»). Пока таких исследований проведено не будет, применение этих дорогостоящих ПЭП-II у пациентов с парциальными приступами должно быть ограничено теми пациентами, которые не соглашаются на хирургическое вмешательство или СБН или готовы самостоятельно платить за назначаемый им эффективный и малотоксичный ПЭП. В других случаях предпочтение следует отдавать *барбитура-там* или *габапентину*.

Применение более 3-х препаратов при всех формах генерализованных приступов имеет также мало смысла, поэтому назначение IV-V ряда терапии вряд ли оправдано как с точки зрения эффективности, так и с экономической. Следовательно назначение ПЭП-II – *топирамата* при тонико-клонических приступах, *леветирацетама* при абсансах должно быть подтверждено российскими клинико-экономическими исследованиями (анализ «стоимость/эффективность» и/или «стоимость/полезность»). Пока таких исследований проведено не будет, применение этих дорогостоящих ПЭП-II должно быть ограничено: применять *топирамат* только как препарат III-го ряда терапии при миоклониях, атонико/тонических приступах и синдромах Леннокса-Гасто или Веста.

Стоимость госпитализации и амбулаторных посещений врача. При подборе стоимости медицинских услуг использованы следующие источники: прейскуранты цен 2004 г. на амбулаторные и стационарные медицинские услуги МСЧ №1 АМО ЗИЛ г. Москвы, городской поликлиники №220 г. Москвы, НМХЦ им. Н.И. Пирогова г. Москвы, ЦМСЧ №119 г. Москвы, поликлиники ЗАО «МЕДСИ» г. Москвы, ЦКВГ ФСБ РФ г. Москвы. При этом, из этих прейскурантов, мы выбрали наиболее дешёвые предложения.

Для расчёта стоимости амбулаторных и стационарных услуг для лечения эпилепсии, мы предположили, что большинство больных с впервые установленными диагнозами должны получить хотя бы раз следующие услуги: *обязательная лабораторная диагностика; обязательная инструментальная диагностика; обязательные консультации специалистов; дополнительная инструментальная диагностика*.

Основные затраты при обязательной лабораторной диагностике приходятся на общий анализ крови; при обязательной инструментальной диагностике – на ЭЭГ с функциональными пробами; при обязательной

консультации специалистов – на приём офтальмолога; на дополнительную инструментальную диагностику на КТ/МРТ головного мозга. Среди прочих затрат выделяется стоимость стационарного лечения.

Тогда, согласно статистическим данным МЗ и СР РФ, 2000 г., на госпитальные и амбулаторные затраты на впервые диагностированных больных придётся в ценах 2004 г. 718 021 260 руб. или 25 061 824 \$ США. Наибольшие расходы приходятся на детей 0-14 лет (46%); взрослых (44%), подростков 15-17 лет (10%).

Для расчёта стоимости амбулаторных и стационарных услуг для лечения эпилепсии, мы предположили, что большинство больных, уже состоящих на учёте, должны получать хотя бы раз в год следующие услуги: *обязательная лабораторная диагностика, обязательная инструментальная диагностика, обязательные консультации специалистов.*

Тогда, согласно статистическим данным МЗ и СР РФ, 2000 г., на госпитальные и амбулаторные затраты на состоящих на учёте больных (266 565 больных) придётся 1 464 774 675 руб., или 51 126 516 \$ США (в ценах 2004 г.). На одного больного это составит 5 495 руб./год (191 \$ США). Наибольшие расходы приходятся на взрослых (55%); детей 0-14 лет и подростков 15-17 лет (36 и 9%, соответственно).

Общая стоимость медицинских услуг. Таким образом, стоимость медицинских услуг для пациентов, уже состоящих на учёте, а также впервые диагностированных больных, в РФ может достигать в год 76 млн. \$ США.

Наибольшие затраты на медицинское обслуживание приходится на взрослых пациентов – 51% и детей в возрасте до 14 лет – 39%; на больных, уже состоящих на учёте – 67%, из них на взрослую популяцию пациентов приходится до 55% расходов. У впервые диагностированных пациентов наибольшие медицинские расходы приходятся на детей в возрасте до 14 лет (46%).

Следовательно, «львиная» доля расходов на медицинские услуги приходится в России на взрослую популяцию больных эпилепсией, уже состоящих на учёте.

Прямые затраты (*общая стоимость лекарственной терапии и медицинских услуг при лечении эпилепсии в России*). Согласно приведённым данным объём фармацевтического рынка ПЭП в Россию в 2003 г. достиг 17 122 851 Евро (21 407 894 \$ США) или 634 744 087 руб. Стоимость амбулаторных и стационарных услуг по ценам 2004 г. в России может достигать 76 188 340 \$ США или 2 182 795 941 руб. Общая стоимость лекарственной терапии и медицинских услуг составляет **2 817 540 028 руб.** или **98 343 456 \$ США**. На одного больного – 9214 руб. (321 \$ США). То есть до 77% прямых затрат приходится на медицинские услуги, а не на рациональную лекарственную терапию.

Россия отличается от других стран более скромными прямыми затратами, что связано с низкой стоимостью медицинских услуг, а также несовершенством

системы подсчёта непрямых и косвенных затрат, которые сложно подсчитать, однако они всё равно существуют.

Затраты на терапию эпилепсии в России могут существенно возрасти за счёт увеличения «рационального потребления» ПЭП: при использовании I-II рядов СМА- и СЕА-схем терапии стоимость лекарственной терапии может вырасти до 1 744 373 672 руб., или 60 885 643 \$ США, а общая стоимость терапии и медицинских услуг на лечение эпилепсии может достигнуть **3 927 169 613 руб.**, или **137 073 983 \$ США**, тогда на медицинские услуги будет приходиться около 56% затрат, однако при этом, будет успешно пролечено до 90% зарегистрированных МЗ и СР РФ в 2000 г. пациентов с парциальной и генерализованной эпилепсией, что в свою очередь снизит затраты на госпитальные и, возможно, амбулаторные услуги, являющиеся сегодня основными источниками затрат (77% от всех прямых затрат).

Однако, пока объём рынка ПЭП в РФ невелик, наибольшие средства (до 77%) российское общество будет тратить на постоянно увеличивающиеся в стоимости предоставляемые медицинские услуги больным эпилепсией (амбулаторные и госпитальные), а не на рациональную лекарственную терапию, способную снизить непрямые и косвенные затраты.

Всё это существенно увеличивает нагрузку на Фонды государственного социального и обязательного медицинского страхования.

Таким образом, затраты, связанные с эпилепсией, ложатся тяжёлым «бременем» в основном на систему здравоохранения и социального обеспечения, и в меньшей степени на пациентов и их родственников.

Непрямые затраты (*экономические потери ВВП, связанные с эпилепсией*). Оценка потерь валового внутреннего продукта в РФ, связанная с нетрудоспособностью, проводилась на основе данных МЗ и СР РФ о заболеваемости эпилепсией в группах трудоспособного возраста и данных Госкомстата РФ о среднем ВВП на душу населения. Не учитывались различия по полу и региону. Расчёт потерь ВВП проводился только для лиц трудоспособного возраста в течение одного года и учитывал потерю трудоспособности и, соответственно, ВВП за год по эпидемиологическим данным о безработице среди больных эпилепсией. При этом в расчёт было включено только взрослое население.

Так, по опубликованным материалам Минздрава и Госкомстата РФ в 2000 г. состояло на учёте 146736 взрослых больных эпилепсией, а впервые в жизни было выявлено у 17102 взрослых больных. Среди взрослых больных эпилепсией, физически способных работать, 20-30% остаются безработными, а это около 32767 – 49151 взрослых больных РФ в 2000 г. Средний ВВП в РФ в 2002 году составлял 7924 \$ США на душу населения, поэтому только у этих больных эпилепсией приводит к недополученному ВВП в размере 259,654 – 389,472 млн. долларов США в год (в среднем около 324,5 млн. долларов США в год).

Модель общей стоимости эпилепсии в России. Суммируя затраты на лекарственные препараты, амбулаторные и госпитальные медицинские услуги и потерю ВВП, оценочная стоимость эпилепсии (Cost-of-Illness/CoI) для российского общества может достигать 10,256 – 13,975 млрд. руб. в год (357,989 – 487,815 млн. \$ США). На одного больного это составит от 33541 руб. в год (1170 \$США) до 45704 руб. в год (1595 \$США).

Прямые затраты общества – затраты на лекарственную терапию ПЭП – составляют всего от 5 до 6%, на медицинские услуги – 16-21%; **непрямые затраты** – около 73-79% расходов от всех затрат. Следовательно, эпилепсия является достаточно серьёзной социально-экономической проблемой, приводящей к значительным экономическим потерям в обществе.

Учитывая, что рационально подобранная терапия эпилепсии влечёт за собой, прежде всего, сокращение непрямых расходов превышающих вложенные средства в лекарства, актуальность проблемы оптимизации лечения очевидна. Однако для этого необходимо увеличить объём «рационального потребления» ПЭП.

При увеличении затрат на рациональную лекарственную терапию (хотя бы по ряду терапии) эффективно будет пролечено около 90% больных с парциальными и генерализованными припадками (около 256 тыс. больных), что позволит прямо пропорционально снизить прямые затраты – на медицинские услуги (в основном на госпитализацию) и непрямые затраты (потерю ВВП), что приведёт к экономии для России колоссальных материальных ресурсов.

«Рациональная потребность» и истинное потребление ПЭП в РФ. Большинство потребности (вероятность 90%) в ПЭП-I как с точки зрения ФЭ, так и с точки зрения эпидемиологии, рациональной ПЭП-терапии и маркетинга приходится на – *вальпроаты* и *карбамазепин*. *Этосуксимид* вряд ли существенно повлияет на рынок ПЭП, т.к. его замещают вальпроаты.

Барбитураты, как и *бензодиазепины* (клоназепам), из-за своей дешевизны неоправданно заняли слишком большой сегмент рынка ПЭП, и в будущем их назначение станет стремительно снижаться, а их место постепенно будут занимать *вальпроаты*, *карбамазепин* и *ламотриджин*.

Из ПЭП-II наибольшие возможности (вероятность 7%) как с точки зрения фармакоэкономики, так и с точки зрения эпидемиологии, рациональной ПЭП-терапии и маркетинга существуют у *ламотриджина*. Однако при неэффективности терапии парциальных приступов тремя ПЭП появляются небольшие перспективы у *габапентина* (вероятность 3%); при некоторых формах генерализованных приступов открывается незначительная «ниша» у *топирамата* (вероятность 3-7%). Новейший ПЭП-II – *леветирацетам*, хоть и является на сегодняшний день «золотым стандартом» в терапии эпилепсии во всём мире, в России будет иметь ограниченные возможности для внедрения в повседневную медицинскую практику, поэтому в ближайшие

3-4 года он не сможет претендовать на сколько-нибудь заметный сегмент рынка ПЭП в РФ при сохраняющейся высокой цене на него.

С 90% вероятностью рынок ПЭП в РФ в 2003 г. был заполнен всего лишь на 37% от его «рациональной потребности» и на 26% от его «максимально желаемой ёмкости». При увеличении «рационального потребления» ПЭП, сохранения современного темпа прироста фармрынка в РФ (2003-2004 гг. – увеличение на 38,8%), стабильной политико-экономической ситуации, ПЭП-рынок может через 3 года увеличиться и стабилизироваться на уровне 60 млн. долларов США в год (вероятность 90%), при этом будет успешно и рационально пролечено большинство зарегистрированных МЗ и СР РФ в 2000 г. больных; на каждого больного эпилепсией, как и в 2003 г., будет приходиться в среднем 1,3 препарата (при «максимально желаемой ёмкости» – до 1,7 препарата на одного пациента).

Таким образом, проведённые нами анализы минимизации затрат (СМА), эффективности затрат (СЕА), анализ существующего потребления и «рациональной потребности» ПЭП показали те препараты, которые требуют наибольшего внимания при закупках оптовыми и розничными фармацевтическими сетями. С 90% вероятностью это *вальпроаты*, *карбамазепин* и *ламотриджин*. С 3-7% вероятностью это *топирамат* и *габапентин*. *Леветирацетам* имеет мало шансов продаж.

Поэтому, пока в большинстве прайс-листах дистрибьюторов и аптек из ПЭП должны в обязательном порядке присутствовать *вальпроаты* (41% в денежном выражении) и *карбамазепин* (33%); в меньшей степени – *ламотриджин* (4%); ещё меньше – *этосуксимид* (1%); другие препараты – *барбитураты*, *клоназепам*, *топирамат* и *габапентин* (в общей сложности 21% в денежном выражении).

Таким образом, пока у российских врачей имеется мало терапевтических альтернатив в лечении эпилепсии, а у большинства больных (63%) пока мало шансов получить рациональную и современную ПЭП-терапию. Доступными современными ПЭП являются *вальпроаты*, *карбамазепин* и *ламотриджин*. При условии включения в список жизненно необходимых лекарственных веществ *топирамата* и *габапентина*, часть рефрактерных к трём препаратам больных (3-7%) имеет шанс их получить, в противном случае эта группа пациентов вынуждена будет покупать их сама, что под силам далеко не всем больным.

Какие ПЭП назначать? Так как ежегодная экономия при применении генериковых ПЭП может быть в несколько раз перекрыта расходами на преодоление медицинских проблем, возникающих при лечении генериками, следовательно, необходимо стараться использовать только инновационные (оригинальные) противоэпилептические препараты с доказанной эффективностью, безопасностью и переносимостью. При назначении и расчётах экономических преимуществ

тех или иных противоэпилептических средств и схем терапии, нужно учитывать, в порядке убывания клинической релевантности:

либо только инновационные (оригинальные) ПЭП, прошедшие отечественные регистрационные или пострегистрационные клинические исследования;

либо генерики, прошедшие пострегистрационные исследования терапевтической эквивалентности;

либо ПЭП-генерики, при регистрации которых в МЗ и СР РФ было проведено исследование на биоэквивалентность.

Пока не будет проведено прямых сравнительных исследований терапевтической эквивалентности генериков и оригинальных ПЭП у вновь диагностированных больных, назначение генериковых препаратов должно быть ограничено.

Особенно недопустим немотивированный клинической необходимостью переход с инновационного (оригинального) ПЭП на генерический, так как это может повлечь за собой ухудшение состояния, увеличение частоты и тяжести приступов, снижение качества жизни и увеличение стоимости медицинских услуг.

Рекомендации

Полученная предварительная информация указывает на необходимость создания Реестра больных с эпилепсией, по крайней мере в крупных городах. Наличие единой электронной базы данных позволит врачам всех профильных ЛПУ быстро получить информацию о пациенте, обеспечить надлежащую преемственность в диагностике и терапии, провести учёт больных эпилепсией в регионе, что позволит «найти» немало «потерянных» пациентов. Создание специализированных центров амбулаторной помощи больным эпилепсией, основными принципами работы которых будут комплексность, этапность, экономическая целесообразность, доступность для пациента, территориальная концентрация всех необходимых методов обследования, наличие обратной связи с поликлиниками по месту жительства пациента, позволит координировать работу диагностических и консультативных центров, более чётко формировать базы данных по заболеваемости и распространённости эпилепсии, организовать динамическое наблюдение за пациентами и осуществлять более строгий контроль за их лекарственным обеспечением.

Что касается экономических аспектов лечения, и здесь подобный Реестр окажет решающее влияние на оптимизацию терапии. Поскольку большинство пациентов с эпилепсией находятся на инвалидности, многие являются инвалидами с детства, и лишь 70–80% взрослых больных являются трудоспособными, очень сложно увидеть динамику перехода из одной категории в другую. Именно наблюдение и клинико-экономическая оценка больших однородных групп пациентов с эпилепсией, т.е. со сходными клиническими проявлениями, диагнозами, и что особенно важно — лечебны-

ми стратегиями, позволит выявить долгосрочные преимущества каждой из схем лечения, возможности восстановления трудоспособности и реабилитации больных эпилепсией. Наличие Реестра с точным числом больных эпилепсией позволит планировать затраты региона, позволит выявить группу «проблемных» (фармакорезистентных) больных и изыскать для них возможность адресного выделения дорогостоящих препаратов из группы ПЭП-II, особенно для лиц трудоспособного возраста.

Кроме того, необходимо:

- изучение терапевтической эквивалентности ПЭП-генериков у вновь диагностируемых больных;
- увеличить «рациональное потребление» ПЭП и довести объём рынка ПЭП за 3–4 года до 60 млн. \$США, что позволит эффективно пролечить 90% зарегистрированных МЗ и СР РФ больных эпилепсией;
- выявлять недиагностированных и фармакорезистентных больных;
- провести крупные эпидемиологические, фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования с опросом-анкетированием врачей — эпилептологов, неврологов, психиатров, а также больных эпилепсией и их родственников, для того, чтобы оценить реальные масштабы проблемы в РФ и выяснить все неудовлетворённые потребности в лечении этого заболевания.

Только при таком комплексном подходе возможно создание полной картины эпилепсии, улучшение качества медицинской помощи больным, снижение прямых и косвенных затрат российского общества в целом.

Список литературы

1. *Аванцини Д.* Клинические формы и классификация эпилепсии. В кн.: Международная конференция «Эпилепсия – медико-социальные аспекты, диагностика и лечение» во время XI Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 22 апреля 2004 г). М.: ЗАО «Светлица» - 241 с: 29-37.
2. *Аванцини Д.* Перспективы эпилептологии. В кн.: Международная конференция «Эпилепсия – медико-социальные аспекты, диагностика и лечение» во время XI Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 22 апреля 2004 г). М.: ЗАО «Светлица» - 241 с: 16-22.
3. *Белова Е.В.* «Клинико-эпидемиологический анализ эпилепсии и фармакоэкономическое обоснование помощи взрослому населению в городе Тюмени». Автореферат ... кандидата медицинских наук, М.: Москва, 2004 – 22 с.
4. *Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Белоусов Д.Ю., Быков А.В.* Клинико-экономическая оценка эффективности лечения больных с эпилепсией // Качественная клиническая практика, 2002; (3): 54-59.
5. *Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К.* «Генерики или бренды: pro et contra» // Качественная клиническая практика, 2003; (2): 95-100.
6. *Броди М.* Течение и рациональная терапия эпилепсии. В кн.: Международная конференция «Эпилепсия – медико-социальные аспекты, диагностика и лечение» во время XI Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 22 апреля 2004 г). М.: ЗАО «Светлица» - 241 с: 62-73.
7. *Вульф К.* Медикаментозное лечение эпилепсии. – В кн.: Темин П.А., Никанорова М.Ю. (ред.). Диагностика и лечение эпилепсии у детей. «Можайск-Терра», 1997; 581–631.
8. Генерики: национальное достояние или национальная беда. П-ой Пленум Российского общества клинических исследователей. XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 23 апреля 2004 г.
9. *Гехт А.Б.* Эпидемиологические и фармакоэкономические аспекты эпилепсии. В кн.: Международная конференция «Эпилепсия – медико-социальные аспекты, диагностика и лечение» во время XI Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 22 апреля 2004 г). М.: ЗАО «Светлица» - 241 с: 129-134.
10. *Гузева В.И., Скоромец А.А.* Медико-социальные аспекты детской эпилепсии. В кн.: Международная конференция «Эпилепсия – медико-социальные аспекты, диагностика и лечение» во время XI Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 22 апреля 2004 г). М.: ЗАО «Светлица» - 241 с: 148-151.
11. *Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б., Бондарева И.Б., Соколов А.В., Тищенко И.Ф.* Лечение эпилепсии: Рациональное дозирование антиконвульсантов. СПб., 2000 – 201 с.
12. *Гусев Е.И., Бурд Г.С.* Эпилепсия. - 1994, с.63.
13. *Дзугаева Ф.К.* Клинико-иммунологические, биохимические критерии и прогноз парциальной эпилепсии. Автореферат ... доктора медицинских наук. М.: Москва, 2003 – 45 с.
14. *Зенков Л.Р.* Лекарственное взаимодействие при лечении эпилепсии (лекция) // Неврологический журнал, 1999, т. 4 (№ 2): 4-11
15. *Зенков Л.Р.* Лечение некурабельных эпилепсий. 2-я Восточно-Европейская конференция «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология» (Ялта-Гурзуф 1-6 мая 2000): 194-196.
16. *Зенков Л.Р.* Лечение эпилепсии. Справочное руководство для врачей. – М.: «Р – врач», 2001. – 232 с.
17. *Зенков Л.Р., Притыко А.Г., Айвазян С.А., Харламов Д.А.* Синдром инфантильных спазмов: критерии диагностики, классификация, принципы терапии // Неврологический журнал, 2000; т.5 (№3): 28-33.
18. Импорт противоэпилептических средств в РФ (1998-2003 гг.), ДАЙМОНД ВИЖН, www.d-vision.ru
19. *Иоханнесен С.И.* Терапевтический лекарственный мониторинг. В кн.: Международная конференция «Эпилепсия – медико-социальные аспекты, диагностика и лечение» во время XI Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 22 апреля 2004 г). М.: ЗАО «Светлица» - 241 с: 156-162.
20. *Кроуфорд П., Холл У., Чеппелл Б., Коллингс Д., Сюарт А.* Аналоги оригинальных препаратов для лечения эпилепсии: безопасно ли их применение? // Журнал неврологии и психиатрии им.Корсакова 2001; 10.
21. *Кураш О.Я.* Проспективное исследование больных ишемическим инсультом: анализ эпилептических припадков. Автореферат... кандидата медицинских наук. М.: Москва, 2002 – 24 с.
22. *Мальмгрен К.* Хирургическое лечение эпилепсии у взрослых. В кн.: Международная конференция «Эпилепсия – медико-социальные аспекты, диагностика и лечение» во время XI Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 22 апреля 2004 г). М.: ЗАО «Светлица» - 241 с: 170-171.
23. *Мильчакова Л.Е.* Клинические и фармакоэкономические аспекты эпилепсии. Автореферат ... кандидата медицинских наук. М.: Москва, 2003 – 25 с.
24. Министерство здравоохранения и социального развития, Госкомстат РФ, 2000 г. www.gsk.ru
25. *Мухин А.Ю., Петрухин А.С.* Эпилепсия: основные принципы диагностики и лечения эпилепсии. http://www.nevromed.ru/epi/epi_muh.htm
26. Оптовый прайс-лист ЦВ «Протек» от 14.07.2004 г., www.protek.ru
27. *Перукка Э.* Фармакотерапия и динамика частоты эпилептических приступов. В кн.: Международная конференция «Эпилепсия – медико-социальные аспекты, диагностика и лечение» во время XI Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 22 апреля 2004 г). М.: ЗАО «Светлица» - 241 с: 206-212.
28. Приказ Правительства Москвы КЗ г.Москвы №163 от 24.03.97 г. «О Московских городских стандартах стационарной помощи для взрослого населения».
29. *Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С.* Побочные эффекты и осложнения антиэпилептической терапии // Фарматека, 2004; 9/10 (87): 33-41.
30. Симптоматическая посттравматическая эпилепсия. Клиника, диагностика, лечение: Методические рекомендации. Под редакцией академика РАМН, профессора Е.И. Гусева. М.: изд-во «Поматур». 2004. – 40 с.

31. Соколов А.В. Проведение исследований биоэквивалентности лекарств // Вестник РГМУ, 2001; №3 (18): 12-17.
32. Старых Е.В. Эпилепсия и неспецифическая резистентность. Диссертация...доктора медицинских наук. М.: Москва, 2003.
33. Ушкалова Е.А. Фармакотерапия нервно-психических заболеваний у беременных // Фарматека, 2003; 4 (67): 65-79.
34. «Розничный аудит ГЛС в РФд» и «Анализ госпитальных закупок ГЛС в РФд» www.RMBC.ru, 2004 г.
35. Aboukasm A.G. Nocturnal Vertebral Compression Fracture. A Presenting Feature of Unrecognized Epileptic Seizures // Arch Fam Med, 1997; 6:185.
36. Anonymous, [untitled], R & D Focus Drug News, 19 Feb 2001.
37. Anonymous, «Carabersat (SB 204269),» Adis Insight online: 2 pp, 11 Jul 2001.
38. Anonymous, «Carabersat,» Pharmaprojects online, 29 Jun 2001.
39. Anonymous, «CoCensys commences catamenial epilepsy study,» R & D Focus Drug News, 3 May 1999.
40. Anonymous, «DP-VPA (SPD 421),» Adis Insight online: 2 pp, 11 Jul 2001.
41. Anonymous, «Ganaxolone (CCD 1042),» Adis Insight online: 5 pp, 5 Mar 2001.
42. Anonymous, «Ganaxolone (CCD 1042),» R & D Focus online: 3 pp, 3 May 1999.
43. Anonymous, «Harkoside (ADD 234037, SPM 927, SPM 929),» Adis Insight online: 3 pp, 11 Jul 2001.
44. Anonymous, «Healthy first-half earnings growth for Germany's Schwarz Pharma,» Marketletter, 13 Aug 2001.
45. Anonymous, «IVAX acquires epilepsy drug from Lilly,» Marketletter, 12 Feb 2001.
46. Anonymous, «Purdue boosts early-stage neuroscience research with CoCensys buy,» FDC Rep—Pink Sheet» 61 (32), 9 Aug 1999.
47. Anonymous, «Retigabine (D 20443, D 23129),» Adis Insight online: 4 pp, 21 Jun 2001.
48. Anonymous, «SmithKlineBeecham has suspended development; product may be available for outlicensing,» R & D Focus Drug News, 17 May 1999.
49. Anonymous, Pharmaprojects online, 3 Nov 2000.
50. Anonymous, Pharmaprojects online, 3 Nov 2000 (citing 8th BioPartner Eur, London, 2000). The product is still listed on Shire's Website as being in Phase I development (Shire Pharmaceuticals Group, «Research and development projects,» undated text consulted on Shire Pharmaceuticals Website 17 Oct 2001; available at <http://www.shire.com/shire/ListCustom1.shtml>).
51. ASTA Medica Health Products, «ASTA Medica takes on full responsibility for future development of anti-epileptic substance retigabine [press release]:» 1 p, 10 Aug 2001; available at www.astamedica.com/presseservice/pressemitteilungen.cfm?key=69.
52. Atlas: country resources for neurological disorders, World Health organization, 2004 — 60; available at http://www.who.int/mental_health
53. Baker G.A. Current Issues in the Management of Epilepsy: The Impact of Frequent Seizures on Cost of Illness, Quality of Life, and Mortality // Epilepsia, 1997; 38 (suppl 1): 1.
54. Beenen L.F.M., Lindeboom J., Kastelajjn-Nolst Treonite D.G.A., et al. Comparative double-blind clinical trial of phenitoin and sodium valproate as anticonvulsant prophylaxis after craniotomy: efficacy, tolerability, and cognitive effects // J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999; 67: 474-480.
55. Begley C.E., Annegers J.F., Lairson D.R., Reynolds T.F., Hauser W.A. Cost of epilepsy in the United States: a model based on incidence and prognosis // Epilepsia 1994; 35: 1230-1243.
56. Bergmann A., Schmidt D., Hutt H.J., Elger C.E. Epilepsy treatment with a sustained-release formulation of valproate - experience with 1172 patients // Actuelle Neurologie, 1999; (26): 1-5.
57. Brodie M.J., Mumford J.P. and the 012 Study Group. Double-blind substitution of vigabatrin and valproate in carbamazepine-resistant partial epilepsy // Epilepsy Res 1999; 34: 199-205.
58. Brodie M.J., Johnson F.N. Carbamazepin in the Treatment of Seizure Disorders: Efficacy, Pharmacokinetics and Advers Event Profile // Rev Contemp. Pharmacother., 1997; 8: 87-122.
59. Brodie M.J., Mohanraj R. Response to treatment in newly diagnosed epilepsy // Epilepsia 2003; 44 (suppl 9): 14.
60. Brodie M.J., Yuen A.W.C. and the 105 Study Group. Lamotrigine substitution study: synergism with sodium valproate? // Epilepsy Res 1997; 26: 423-32.
61. Brodie M.J., French J.A. Role of levetiracetam in the treatment of epilepsy // Epileptic disord 2003; 5 (Suppl.1): 65-72.
62. California Healthcare Institute, «Current biomedical research projects in Orange County/Los Angeles: February 2000»: 9 pp. Available at http://www.chi.org/pdf/rd_losangeles.pdf
63. Carpay H.A. Disability Due to Restrictions in Childhood Epilepsy // Dev Med Child Neurol, 1997; 39: 521
64. Chang B.S., Lowenstein D.H. Practice parameter: Antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology, 2003; 60: 10-16
65. Chapman M., Smith M., Hirsch M. Status epilepticus // Anaesthesia, 2001; 56: 648-659
66. Власов П.Н. Опыт клинического применения ламотриджина, топирамата и леветирацетаму у взрослых за рубежом и в России. Фарматека 2004; 19/20 (96)
67. Cockerell O.C. «Mortality from Epilepsy: Results from a Prospective Population-Based Study.» Lancet, 344:918, 1994.
68. Cockerell O.C. «The Mortality of Epilepsy.» Current Opinion in Neurology, 9:93, 1996.
69. Cockerell O.C., Johnson A.L., Sander J.W.S., et al. «Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study.» Epilepsia. 1997; 38:31-46.
70. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 22:489-501, 1981.
71. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 30:389-399, 1989.
72. CONTINUUM. Epilepsy. A program of the American Academy of Neurology, 1993. — 84.
73. Crawford P., Hall W.W., Chappell B., Collings J., Stewart A. Seizure 1996; 5: 1-5.
74. Engel J. et al. «Practice Parameter: Temporal Lob and Localized Neocortical Resections for Epilepsy» Epilepsia, 2003; 44 (6): 741-751.
75. Engel J., Wiebe S., French J., et al. Practice parameter: temporal lobe and localised neocortical resections for epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of neurology in association with the American Association of neurological Surgeons //Neurology 2003; 60: 538 - 547
76. Engel J.Jr., Pedley T.A., et al. Epilepsy: a comprehensive textbook. Vols 1, 2 and 3. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven Publishers, 1997: 297
77. Epilepsy. Cognos Study #52. 1999, Decision Resources, Inc. www.dresources.com
78. Epilepsy. DecisionBase 4. March 2000, Decision Resources, Inc. www.dresources.com
79. Fariello R., Smith M.C. Valproate: mechanisms of action. In: Levy R. Mattson R., Meldrum B., Penry J.K., Dreifuss F.E., eds. Antiepileptic drugs. 3-rd ed. New York, NY: Raven Press; 1989: 567-75.
80. Ferrari M., Barabas G., Matthews W.S. Psychologic and behavioral disturbance among epileptic children treated with barbiturate anti-convulsants // Am J Psychiatr, 1983; 140: 112-113.
81. Fisher R.S., Handforth A. Reassessment: Vagus nerve stimulation for epilepsy: A Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology, Sep 1999; 53: 666.
82. Franceschetti S., Hamon B., Heineman U. The action of valproate on spontaneous epileptiform activity in the absence of synaptic transmission and on evoked changes in [Ca⁺⁺] and [K⁺] in the hippocampal slice // Brain res. 1986; 386: 1-11.

83. French J.A., Kanner A.M., Bautista J., Abou-khalil B., Browne T., Harden C.L., et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Neurology*, 2004; 62: 1252-1260.
84. Genton P., Bauer J., Duncan S., et al. On the association Between Valproat and Polycystic Ovary Syndrome // *Epilepsia*, 2001; 42: 295-304
85. Genton P., et al. Valproic acid. Adverse effect in Antiepileptic Drugs/Fifth edition, Lippincott Williams&Wilkins 2002: 837-51.
86. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy // *Neurology* 2002 Apr 23; 58 (Suppl 5): 9-20.
87. GlaxoSmithKline, «Research & development: product pipeline,» undated text consulted on SmithKlineBeecham Website 17 Oct 2001; available at http://corp.gsk.com/tomorrow/product_pipeline.htm
88. Greenblatt D.J., Divoll M. Diazepam vs lorazepam: relationship of drug distribution to duration of clinical action. In: Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ, eds. Status Epilepticus: Mechanisms of Brain Damage and Treatment. New York: Raven Press, 1983: 48791.
89. Harbord M.G. Significant anticonvulsant side-effects in children and adolescents // *J Clin Neurosci*, 2000; 7: 213-116.
90. Hauser W.A. Recent developments in the epidemiology of epilepsy // *Acta Neurologica Scandinavica*, 1995; 162: 17-21.
91. Hauser W.A., Hesdorffer D.C. Epilepsy: frequency, causes and consequences. New York, Demos Press, 1990.
92. Heaney D.C., Shorvon S.D., Sander J.W. An economic appraisal of carbamazepine, lamotrigine, phenytoin and valproate as initial treatment in adults with newly diagnosed epilepsy// *Epilepsia*, 1998; 39 (Suppl 3): 19-25.
93. International League Against Epilepsy Commission. The epidemiology of the epilepsies: future directions // *Epilepsia*, 1997; 38: 614-618.
94. IVAX Corporation, «IVAX Corporation acquires drug in advanced clinical development to treat seizure disorders [press release],» Business Wire, 7 Feb 2001.
95. IVAX Corporation, «IVAX distributes letter to shareholders,» Business Wire, 2 Sep 2001.
96. Jallon P., Loiseau P. Epileptic seizures and epilepsies in the elderly. Syntelabo-Winthrop, 1995.
97. John M. Freeman, Eileen P. G. Vining, Diana J. Pillas, Paula L. Pyzik, Jane C. Casey, and LCSW; and Millicent T. Kelly The Efficacy of the Ketogenic Diet - 1998: A Prospective Evaluation of Intervention in 150 Children // *Pediatrics*, 1998; 102: 1358-1363.
98. Kotsopoulos L.A., van Merode T., Kessels F.G., de Krom M.C., Knotterus J.A. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures // *Epilepsia*, 2002 Nov; 43: 1402-1409.
99. Lamictal monograph. Glaxo-Wellcome, 1998.
100. Leppik I.E., Derivan A.T., Homan R.W., Walker J., Ramsay R.E., Hatrick B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus // *JAMA*, 1983; 249: 1452-1454.
101. MacDonald B.K., Johnson A.L., Goodridge D.M., et al. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures // *Ann Neurol*, 2000; 48: 833-841.
102. Malmgren K., Flink R., Guekht A.B., Michelucci R., Neville B., Pedersen B., Pinto F., Stephani U., Ozkara C. ILAE Commission of European Affairs, Subcommittee on European Guidelines. The provision of epilepsy care across Europe // *Epilepsia*, 2003 May; 44 (5): 727-731.
103. Meinardi H. et al., on behalf of the ILAE Commission on the developing World. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward // *Epilepsia*, 2001; 42: 136-149.
104. Morrell M.J., Montouris G.D. Reproductive disturbances in patients with epilepsy // *Cleveland Clin J Med*, 2004; 71 (Suppl. 2): 19-24.
105. Nilsson, L. Cause-Specific Mortality in Epilepsy: A Cohort Study of More than 9000 Patients Once Hospitalized for Epilepsy // *Epilepsia*, 1997; 38: 1062.
106. Noyer M., Gillard M., Matagne A., Henichart J.P., Wulfert E. The novel antiepileptic drug levetiracetam appears to act via a specific binding site in CNS membranes // *Eur J Pharmacol*, 1995; 36 (Suppl. 2): 137-146.
107. Pisani F., Otero G., Russo M.F., et al. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction // *Epilepsia*, 1999; 40: 1141-1146.
108. Poindexter A.R., Kolstoe P.D. Effects of barbiturate withdrawal on behavior. Results from a barbiturate discontinuation program // *Habilitative Mental Healthcare Newsletter*, 1992; 11: 63-70.
109. Sachdeo R.C., et al. Topiramate monotherapy for partial onset seizures // *Epilepsia*, 1997; 38: 294-300.
110. Sander J.W.A.S. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review // *Epilepsia*, 1993; 34: 1007-1016.
111. Sander J.W.A.S., Shorvon S.D. Epidemiology of the epilepsies // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996; 61:433-443.
112. Schwarz Pharma, «08/2001 - Interim report: Schwarz Pharma to show positive earnings trend [press release],» 4 pp, 1 Aug 2001; available at <http://www.schwarzpharma.com/news/1971.html>
113. Schwarz Pharma, «Epilepsy and neuropathic pain: harkoseride,» undated text consulted on Schwarz Pharma Website 17 Oct 2001; available at <http://www.schwarzpharma.com/strategy/1289.html>
114. Scussa, «Reaching the turning point,» Med Ad News 20 (9): 30, Sep 2001.
115. Shackleton D.P. Mortality in Patients with Epilepsy: 40 Years of Follow Up in a Dutch Cohort Study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999; 66: 636.
116. Shafer S.Q., Hauser W.A., Annegers J.F., Klaus D.W. EEC and other early predictors of epilepsy remission: a community study // *Epilepsia*, 1988; 29: 590-600.
117. Shire Pharmaceuticals Group, «Research and development projects,» undated text consulted on Shire Pharmaceuticals Website 17 Oct 2001; available at <http://www.shire.com/shire/ListCustom1.shtml>
118. Shire Pharmaceuticals Group, «Shire announces increase of 72% in pre-tax income for second quarter 2001 [press release],» PR Newswire, 23 Jul 2001.
119. Shorvon S., Stefan H. Overview of the Safety of newer antiepileptic drugs // *Epilepsia*, 1997; 38 (suppl. 1): 45-51.
120. Stephen L.J., Sills G.J., Brodie M.J. Lamotrigine and topiramate may be a useful combination // *Lancet* 1998; 351: 958-959.
121. Tassinari C., Michelucci R., Chauvel P., et al. Double-blind placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy // *Epilepsia*, 1996; 37: 763-768.
122. Temkin et al. // *New England Journal of Medicine*, 1990; 323: 497-502.
123. Trimble M.R., Cull C. Children of school age: The influence of antiepileptic drugs on behavior and intellect // *Epilepsia*, 1988; 29 (suppl): 15-19.
124. Trimble M.R., Cull C.A. Antiepileptic drugs, cognitive function, and behavior in children // *Cleveland Clin J Med*, 1989; 56 (suppl 1): 140-146; discussion 147-149.
125. Van Hout B., Gagnon D., Souktré E., Ried S., Remy C., Baker G., Genton P., Vespignani H., McNulty P. Relationship between seizure frequency and costs and quality of life of patients with partial epilepsy in France, Germany and the United Kingdom. *Epilepsia*, 1997; 38 : 1221-1226.
126. Wallace H., Shorvon S.D., Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy // *Lancet*, 1998; 352: 1970-1973.
127. Walton N.Y., Nreiman D.M. Valproic acid treatment of experimental status epilepticus // *Epilepsy Research* 1992; 12: 199-205.
128. Wolf P. Epileptic seizures and syndromes. London 1994.
129. Zarrelli M.M., Beghi E., Rocca W.A., Hauser W.A. Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota: 1980-1984. *Epilepsia*, 1999; 40: 1708-1714.

