

СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРИЕМЕ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ У БОЛЬНЫХ С ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Усманова Д.Д., Латипова Н.К.

Андижанский государственный медицинский институт

Аннотация

Эпилепсия – хроническое неврологическое заболевание, которое является результатом непредсказуемых и неспровоцированных эпилептических припадков. Целью данного метода является возможность достижения состояния эпилептической ремиссии путем применения противоэпилептических препаратов (ПЭП). Важным аспектом в выборе препарата является выраженность побочных действий, в связи с этим, предпочтение отдается монотерапии с целью снижения риска побочных эффектов. Однако, при выборе фармакологического лечения существует вероятность непереносимости ПЭП или резистентности пациента к выбранной терапии, в связи с чем не удастся достичь уменьшения количества судорожных приступов.

Ключевые слова: фокальная эпилепсия, противосудорожные препараты, гиперчувствительность, тремор, судорожный синдром, побочные эффекты противосудорожных препаратов, профилактика.

FOKAL EPILEPSIYASI BO'LGAN BEMORLARDA ANTIKONVULSANTLARNI SA'LBIY REAKSIYALARNI OLDINI OLISH USULLARI

Usmonova D.D., Latipova N.K.

Andijon davlat tibbiyot instituti

Annotatsiya

Эпилепсия – surunkali nevrologik kasallik bo'lib, u oldindan aytib bo'lmaydigan va qo'zg'atmagan epileptik tutilishlar natijasida yuzaga keladi. Ushbu usulning maqsadi antiepileptik dorilarni (AED) qo'llash orqali epileptik remissiya holatiga erishish qobiliyatidir. Dori tanlashda muhim jihat yon ta'sirlarning og'irligidir, shuning uchun yon ta'sir xavfini kamaytirish uchun monoterapiyaga ustunlik beriladi; Biroq, farmakologik davolanishni tanlashda, AEDga nisbatan murosasizlik yoki tanlangan terapiyaga bemorning qarshilik ko'rsatish ehtimoli mavjud va shuning uchun konvulsiv hujumlar sonining kamayishiga erishish mumkin emas.

Kalit so'zlar: fokal epilepsiya, antikonvulsantlar, gipersezuvchanlik, qaltirash, talvasa sindromi, antikonvulsantlarning nojo'yi ta'sirlari, profilaktika.

METHOD OF PREVENTING ADVERSE REACTIONS WHEN TAKING ANTICONVULSANTS IN PATIENTS WITH FOCAL EPILEPSY

Usmanova D.D., Latipova N.K.

Andijan state medical institute

Abstract

Epilepsy is a chronic neurological disease that results from unpredictable and unprovoked epileptic seizures. The purpose of this method is the possibility of achieving a state of epileptic remission by using antiepileptic drugs (AEDs). An important aspect in choosing a drug is the severity of side effects, in this regard, preference is given to monotherapy in order to reduce the risk of side effects. However, when choosing pharmacological treatment, there is a possibility of intolerance to AEDs or patient resistance to the chosen therapy, due to which it is not possible to achieve a decrease in the number of seizures.

Keywords: focal epilepsy, anticonvulsants, hypersensitivity, tremor, convulsive syndrome, adverse effect of anticonvulsants, prevention.

Эпилепсия – хроническое неврологическое заболевание, которое является результатом непредсказуемых и неспровоцированных эпилептических припадков. В связи с широким распространением данного заболевания исследования по нему не теряют свою актуальность на сегодняшний день. Ссылаясь на данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире страдают эпилепсией около 50 миллионов человек. Ежегодно выявляется около 5 миллионов новых случаев. По оценкам, доля больных активной формой эпилепсии (с периодически повторяющимися припадками, требующими контроля и лечения) составляет от 4 до 10 на 1000 человек. Частота заболеваемости эпилепсией варьируется в зависимости от страны проживания [1, 2]. Таким образом, в странах с низким и средним уровнем дохода проживает около 80% от общего числа больных эпилепсией (43,4 случая на 100 000 человек), тогда как в странах с высоким уровнем дохода этот показатель гораздо ниже (68,7 на 100 000). Различия в распространенности заболевания заключается в различии популяции стран и установленных методах. Распространенность эпилепсии в популяции по разным данным составляет 0,8%, а с учётом детского населения эта цифра доходит до 2% [3, 4]. Соотношение проявления активной эпилепсии, определяемое лечением

противоэпилептическим препаратами в течение 2-5 лет, составляет 6,4 случая на 1000, а в течение жизни 7,6 на 1000. В Узбекистане численность больных эпилепсией составляет 250 тысяч. Около 85% случаев эпилепсии у пациентов старше 18 лет составляют фокальные формы. Чаще заболеваемость отмечается в возрастном интервале 18- 20 лет, при этом данный показатель снижается в следующих возрастных группах, а затем снова отмечен рост регистрации патологии в возрасте старше 60 лет. Самым распространенным типом, как среди детей, так и среди взрослых является фокальная эпилепсия, (38% всех больных эпилепсией), причем связанной с нарушением сознания [5, 6]. Фокальная эпилепсия характеризуется парциальным возникновением судорог, ограниченных определенной локализацией и имеющие тенденцию к перемещению с одного участка тела на другой. Примером могут служить переходы судорог от лица к руке, от стопы к бедру и др. Причиной парциального возникновения судорог является то, что эпилептический очаг находится в одном полушарии головного мозга или может занимать ограниченные подкорковые структуры [7]. Важным фактором при выборе метода лечения для больных эпилепсией, является риск возникновения нежелательных побочных эффектов, и взаимодействие ПЭП с другими лекарственными препаратами у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями. Осторожность при выборе антиконвульсантов важна для групп населения с особыми потребностями, например, пациенты с туберкулезом, ВИЧ/СПИД. Благодаря достижениям современной медицины и науки в целом, количество препаратов, используемых для лечения судорожных приступов, растет с каждым годом. Подобный прорыв положительно сказывается на больных резистентных к терапии, улучшая качество их жизни, связанное со здоровьем путем сокращения числа эпилептических припадков. Из-за широкого выбора противосудорожных препаратов можно подобрать препарат, действие которого подходит для пациента с его типом эпилепсии. Это дает возможность подбора препарата или их комбинирования даже для пациентов резистентных к терапии [8, 9]. При правильном подборе с учетом этиологии заболевания и механизмом действия препарата возможно достижение ремиссии или урежения приступов эпилепсии. Таким образом, ценность каждого препарата на современном этапе заключается в оригинальности механизма действия, что дает возможность выбора ПЭП.

Способ профилактики основан на алгоритме действий направленных на профилактику НР у лиц с верифицированной эпилепсией. Алгоритм профилактики нежелательных реакций при приеме антиконвульсантов у больных с фокальной эпилепсией. Важным фактором при выборе метода лечения для больных эпилепсией, является риск возникновения нежелательных

побочных эффектов, и взаимодействие ПЭП с другими лекарственными препаратами у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями. Осторожность при выборе антиконвульсантов важна для групп населения с особыми потребностями, например, пациенты с метаболическими нарушениями [10, 11].

Благодаря достижениям современной медицины и науки в целом, количество препаратов, используемых для лечения судорожных приступов, растет с каждым годом. Подобный прорыв положительно сказывается на больных резистентных к терапии, улучшая качество их жизни, связанное со здоровьем путем сокращения числа эпилептических припадков. Из-за широкого выбора противосудорожных препаратов сложно, но можно подобрать препарат, действие которого подходит для пациента с его типом эпилепсии [12, 13]. Это дает возможность подбора препарата или их комбинирования даже для пациентов резистентных к терапии. При правильном подборе с учетом этиологии заболевания и механизмом действия препарата возможно достижение ремиссии или урежения приступов эпилепсии. Таким образом, ценность каждого препарата на современном этапе заключается в оригинальности механизма действия, что дает возможность выбора ПЭП. При применении одного карбамазепина, в сравнительной группе нами наблюдались частые (относительно основной группы) изменения в биохимическом и липидном анализах пациентов, что прогнозировалось как потенциальная опасность развития метаболических нежелательных реакций у пациентов с фокальной эпилепсией. Выбор антиконвульсанта не зря пал именно на карбамазепин. Данный препарат является самым доступным на фармацевтическом рынке нашей страны и зачастую выдается пациентам бесплатно в рамках социальных программ. Но наряду с доступностью он обладает рядом недостатков, среди которых самым главным является частота нежелательных реакций по сравнению с аналогами (тем же зонисамидом). Но полностью отказаться от него также не является целесообразным именно ввиду указанных выше причин. Так что при смене препарата следует учитывать не только побочные действия и противозипилептический эффект, но и финансовую составляющую данной проблемы. Частота приступов варьировала от одного в год до нескольких приступов в день [14, 15]. Как видно из рисунка 2, моторная форма наблюдалась у 41 (95,4%) пациентов, из которых у 7 (16,2%) наблюдались автоматизмы, у 4 (9,3%) атонические приступы, 7 (16,2%) клонические, 5 (11,6%) эписпазмы, 4 (9,3%) миоклонические, 5 (11,6%) гиперкинетические, у 4 (9,3%) тонические приступы. Меньший контингент составили пациенты с немоторной формой (6 пациентов – 14%), из которых у 2 (4,7%) пациентов дебют был в виде вегетативных нарушений, а у 4 (9,3%)

проходил с когнитивными нарушениями. У всех пациентов данной группы до начала приема препарата зонисамид проводили биохимический анализ крови и обследовался липидный спектр. При проведении биохимического исследования крови основными показателями были выбраны показатели АЛТ и АСТ, а также билирубин [16, 17].

У пациентов данной группы все эти показатели были в пределах нормы: АЛТ – от 5 до 36 ммоль/л, АСТ – от 6 до 46 ммоль/л, билирубин – от 3,4 до 29,1 мкмоль/л (прямой в пределах 0,1-12,8 мкмоль/л, непрямой – 2,9-22,6 мкмоль/л) [18].

Учитывая, что при отборе пациентов для исследования, мы исходили из того, что у них не должно было быть метаболических нарушений (в том числе липидного спектра), все показатели были в пределах нормы: Холщ от 2,9 до 8,1 ммоль/л, триглицериды – от 0,1 до 12,3 ммоль/л, ЛПВП – от 1,22 до 3,5 ммоль/л, ЛПНП – от 0 до 5,3 ммоль/л, ЛПОП – от 0,05 до 5,4 ммоль/л, ИА01 – от 0,38 до 6,58 ммоль/л соответственно и ИА02 – от 0,6 до 8,85 ммоль/л. Следует отметить, что пациенты сдавали анализы неоднократно, для исключения возможной погрешности в результатах, связанной с непредвиденными факторами и нарушениями в проведении исследования. В сравнительную группу мы включили 56 пациентов, принимавших карбамазепин в качестве противоэпилептической монотерапии. При гендерном распределении больных определено, что 24 (42,9%) пациента мужчины, 32 (57,1%) – женщины. Возраст варьировал от 18 до 40 лет. Средний возраст в сравнительной группе составил $31,2 \pm 6,1$ год. Среднее значение показателей глутаминовой кислоты в плазме крови составило $20,4 \pm 10,4$ мкмоль/л. Разброс показателей составил от 2 до 40 мкмоль/л. ИМТ у пациентов данной группы был в пределах нормы, у 14,3% наблюдался дефицит массы тела, у большинства – 30 пациентов (53,6%) масса тела была нормальной, у 18 пациентов (32,1%) наблюдался лишний вес без метаболических нарушений [19, 20]. Внедрение новизны в практику позволит принять объективное решение по выбору оптимального противоэпилептического препарата, что снизит случаи осложнений и нежелательных реакций, а также прогрессирования неврологического дефицита, улучшит показатели качества жизни больных и позволит снизить затраты на длительную реабилитацию, дополнительное стационарное и амбулаторное лечение осложнений вследствие раннего выявления факторов риска нежелательных реакций и принятия необходимых профилактических мер и коррекции проводимого лечения на индивидуальном уровне. Экономическая эффективность ($\mathcal{E}_{\text{пм}}$) применения “Способа профилактики нежелательных реакций при приёме антиконвульсантов у больных с фокальной эпилепсией” устанавливается следующим образом.

Экономическая эффективность ($\Theta_{\text{пм}}$) при применении предложенной методики:

1. Сначала рассчитывается стоимость лечения ($S_{\text{тм}}$) без учета вышепредложенных факторов:

$$S_{\text{тм}} = A_6 * (T_{\text{м}} + Z_{\text{зп}}) = 102 * (370\,000 + 120\,000) = 49\,980\,000 \text{ сум}$$

$$T_{\text{м}} = D_J * C_J + M_N = (D_1 * C_1 + D_2 * C_2 + D_3 * C_3) + M_N = 370\,000 \text{ сум}$$

D_J – Средняя стоимость курса лечения по типам медикаментов ($J = 1, 2, \dots, N$);

C_J – Средняя стоимость клинических исследований по типам проведенных анализов:

$T_{\text{м}}$ – средняя стоимость инструментального обследования и лечения пациентов с эпилепсией.

$Z_{\text{зп}}$ - Расходы на специалиста для обработки полученных данных:

$Z_{\text{зс}}$ – заработная плата невропатолога в единицу времени;

$Z_{\text{зсмп}}$ - заработная плата среднего медицинского персонала

2. Теперь рассчитаем экономическую эффективность предложенной методики:

$$S_{\text{пм}} = A_6 * T_{\text{м}} = 102 * 370\,000 = 37\,740\,000 \text{ сўм [21].}$$

В данной ситуации экономическая эффективность ($\Theta_{\text{пм}}$) рассчитывается за счет разности применения традиционных методик и предложенной методики:

$$\Theta_{\text{прог}} = S_{\text{тм}} - S_{\text{пм}} = 49\,980\,000 - 37\,740\,000 \text{ сўм} = \mathbf{12\,240\,000 \text{ сум}}$$

Таким образом, экономическая эффективность применения предложенной методики составляет в среднем **120 000** сум на курс лечения и реабилитации на пациента.

Использованная литература:

1. Маджидова Ё.Н., Рахимбаева Г.С., Азизова Р.Б. Нейроиммунопатогенетические механизмы эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016. №1. с.15
2. Рахимбаева Г.С., Сагатов Д.Р., Наджимитдинов С.А. Нейрофизиологические особенности катамениальной эпилепсии // Медицинские новости. 2020. №5 (308). С.79-82
3. André-Obadia N, Lamblin MD, Sauleau P. French recommendations on electroencephalography. Neurophysiol Clin. 2015 Mar;45(1):1-17.
4. Billakota S, Devinsky O, Kim KW. Why we urgently need improved epilepsy therapies for adult patients. Neuropharmacology. 2020 Jun 15;170:107855.

5. Devinsky O, Elder C, Sivathamboo S, Scheffer IE, Koepp MJ. Idiopathic Generalized Epilepsy: Misunderstandings, Challenges, and Opportunities. *Neurology*. 2024
6. Foit NA, van Velthoven V, Schulz R, Blümcke I, Urbach H, Woermann FG, Bien CG. Lesional cerebellar epilepsy: a review of the evidence. *J Neurol*. 2017 Jan;264(1):1-10.
7. Guerrini R, Balestrini S, Wirrell EC, Walker MC. Monogenic Epilepsies: Disease Mechanisms, Clinical Phenotypes, and Targeted Therapies. *Neurology*. 2021 Oct 26;97(17):817-831.
8. Lo Barco T, Kaminska A, Solazzi R, Cancés C, Barcia G, Chemaly N, Fontana E, Desguerre I, Canafoglia L, Hachon Le Camus C, Losito E, Villard L, Eisermann M, Dalla Bernardina B, Villeneuve N, Nabbout R. SYNGAP1-DEE: A visual sensitive epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2021 Apr;132(4):841-850.
9. Lüders H, Vaca GF, Akamatsu N, Amina S, Classification of paroxysmal events and the four-dimensional epilepsy classification system. *Epileptic Disord*. 2019 Feb 1;21(1):1-29.
10. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol*. 2016 Mar;15(3):304-16.
11. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521.
12. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, Provini F, Scheffer IE, Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016 May 10;86(19):1834-42.
13. von Ellenrieder N, Dubeau F, Dudley RWR, Dufresne D "Generalized-to-focal" epilepsy: stereotactic EEG and high-frequency oscillation patterns. *Epileptic Disord*. 2022 Dec 1;24(6):1087-1094. English.