

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф.ВЛАДИМИРСКОГО**

ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

КАФЕДРА НЕВРОЛОГИИ

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Котов А.С.



Москва

2011

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф.ВЛАДИМИРСКОГО**

ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

КАФЕДРА НЕВРОЛОГИИ

«Утверждаю»

Декан ФУВ МОНИКИ

проф. Б.В. Агафонов

Протокол № от

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Учебное пособие

Москва

2011

В учебном пособии с современных позиций рассмотрены вопросы сбора анамнеза, клинического осмотра и лабораторного исследования у пациентов с эпилепсией.

Пособие предназначено для неврологов, психиатров, а также для врачей других специальностей, работающих с больными эпилепсией.

Составитель:

Ассистент кафедры неврологии ФУВ МОНИКИ, к.м.н. А.С. Котов

Рецензенты:

докт.мед.наук, профессор А.С. Кадыков

докт.мед.наук, профессор П.Н. Власов

канд.мед.наук, доцент А.А. Холин

На обложке: картина Яна Стена «Визит врача»

СБОР АНАМНЕЗА И КЛИНИЧЕСКИЙ ОСМОТР ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Тщательное и детальное выяснение анамнеза было и остается краеугольным камнем для диагностики эпилепсии – заболевания, при котором беседа с больным является самым информативным методом исследования. Поэтому сбор анамнеза и клинический осмотр у пациентов с эпилепсией должны носить тщательный и системный характер (учитывая, впрочем, возрастные, интеллектуальные и поведенческие особенности обследуемых, например – детей младшего возраста). Тщательность и объем обследования зависят от серьезности болезни. В связи с тем, что эпилепсия – опасное заболевание, способное принести серьезный физический, и, что не менее важно, психологический вред пациенту, обследование больного с эпилепсией должно включать все методы, необходимые для подтверждения диагноза, определения прогноза и разработки стратегии лечения. Объем исследования зависит от клинических проявлений заболевания и не должен включать избыточного количества малоинформативных процедур. Бессистемное, поверхностное обследование, которое, как кажется в начале, может позволить сэкономить время, в конечном итоге может обернуться самыми серьезными последствиями и огромной потерей времени.

Расспрос больного об имевшем место ранее пароксизмальном событии требует соблюдения методики опроса, а также хорошего знания семиотики эпилептических приступов. Его целью является как можно более точное восстановление картины внезапного, короткого и неожиданного события, которое чаще всего имеет выраженную эмоциональную окраску, и может быть описано только частично, нередко в искаженной манере, как самим пациентом, так и окружающими. Целью клинического осмотра является выявление заболеваний, которые могут быть причиной приступов (например, нейрокожных синдромов, системных заболеваний, хромосомных мутаций и т.д.).

Сбор анамнеза у больных с эпилепсией не может строиться по единому алгоритму, следует учитывать клинику заболевания и индивидуальные особенности пациента. Строить беседу исходя из данных, которые сообщает больной, более информативно, чем задавать вопросы из заранее заготовленного списка. Как уже отмечалось выше, тщательность обследования зависит от тяжести заболевания, поэтому при эпилепсии сбор анамнеза должен быть максимально подробным. Нередко мелкие детали, сообщенные больным, оказывают решающую роль в верификации эпилептического синдрома.

Несмотря на то, что цели, которые преследует сбор анамнеза, всегда одинаковы, характер опроса зависит от целого ряда факторов: статус врача, проводящего беседу, уровень медицинского учреждения (первичное звено или специализированное учреждение), характерологические особенности пациента (кверулянтство, некомплаентность, беспечность), характер и эффективность предшествующей противосудорожной терапии. Следует

помнить, что именно при первой беседе закладывается основа для взаимодействия врач-пациент, от которой в огромной степени зависит эффективность лечения.

Для адекватного сбора анамнеза должны быть созданы соответствующие внешние условия: едва ли можно получить важную информацию в неподходящих местах и ситуациях. Помещение для общения с больным должно иметь соответствующее освещение и вентиляцию, следует избегать отвлекающих факторов, например, постоянных телефонных звонков или стука в дверь. Очень важно, чтобы пациент ощущал внимание врача к своему рассказу, поэтому во время беседы с больным категорически следует избегать спешки, даже если доктор имеет дело с тривиальным, на его взгляд, случаем. Кроме того, достаточное количество времени необходимо для выяснения деталей пароксизмального события, которые могут иметь ключевое значения для его правильной трактовки. Нередко для выяснения всех интересующих врача вопросов требуются повторные собеседования. Преимущество таких встреч (если они происходят через непродолжительное время) заключается в том, что и врач, и пациент помнят о деталях беседы и могут продумать интересующие их вопросы или вспомнить новые детали.

При сборе анамнеза у детей информация поступает главным образом от родителей, опекунов или свидетелей приступов. Вопросы, задаваемые врачом самому ребенку, должны быть максимально простыми. Дети старшего возраста и подростки могут сообщить недоступную для окружающих информацию (например, свои субъективные ощущения во время начала приступа), которая имеет большое значение для уточнения характера припадков, а также осознания у себя наличия эпилепсии.

Одной из опасностей, подстерегающих врача при выяснении особенностей пароксизмального события у третьих лиц, является их субъективное мнение о том, какими «должны на самом деле быть эпилептические припадки». Нередко разнообразные эпизоды, происходящие с больным, подгоняются под этот раз и навсегда установленный шаблон, что может повлечь за собой ошибочное представление о течении заболевания (трактовка неэпилептических приступов как эпилептических, комплексных парциальных – как генерализованных и т.д.).

Существенной проблемой, подстерегающей врача при сборе информации о приступах у ребенка, является расспрос только одного из родителей (чаще матери), что может отразиться на объективности полученных данных. С другой стороны, нередко родители сообщают совершенно противоположные данные об одном и том же эпизоде, имевшем место у их ребенка. В таких случаях вопрос о том, чьим словам верить, остается на усмотрение врача.

Крайне важным является детальный расспрос о наличии и характере приступов при каждом последующем визите к врачу (а не просто автоматическое повторение ранее полученных данных). Последнее – самая частая причина серьезных диагностических ошибок: врачи часто попадают в ловушку, основывая свой диагноз на неправильно полученных и/или

недостовверных данных предшественников. Нередко ошибочный диагноз, основанный на неправильно собранном анамнезе, сопровождается больного годами, отдаляя начало адекватного лечения.

Использование анамнестических данных, собранных врачами и медсестрами, потенциально более надежно, однако профессионалы имеют тенденцию описывать приступы такими, какими они должны быть теоретически, а не то, что происходит с больным на самом деле.

Вся информация, сообщаемая свидетелями приступов, должна подвергаться критическому анализу. Сведения из первых уст намного более информативны, чем пересказ чужих слов. Также обязательно следует выяснить у свидетелей, видели ли они весь эпизод от начала до конца или только его часть. Крайне важно задавать свидетелям приступов уточняющие вопросы и выяснять мелкие детали произошедшего события, чтобы составить собственное представление о степени их информированности и объективности.

Стиль беседы зависит от индивидуальных особенностей врача и пациента. В ряде случаев пациенту целесообразно дать возможность высказаться, а затем начать задавать наводящие вопросы. Однако нередко пациенты отличаются многоречивостью и излишней субъективностью сообщаемых ими данных. Таким больным целесообразно задавать конкретные вопросы, на которые можно ответить «да» или «нет». Используемые в беседе термины и определения должны быть максимально простыми, следует избегать «приучения» пациентов к специализированным медицинским терминам. Весьма плодотворным может быть предложение больному нескольких синонимов, из которых он может выбрать самый, на его взгляд, удачный. Последовательный опрос нескольких свидетелей одного и того же эпизода позволяет получить дополнительные данные, а также способствует появлению вопросов и неясностей, которые можно уточнить при повторной беседе. Получение описания картины приступа – самая важная часть сбора анамнеза, требующая большого внимания и существенных затрат времени. Однако все приступы происходят у конкретных людей и в конкретных ситуациях. В связи с этим, в сборе анамнеза выделяют 2 основных направления: анамнез пароксизмального события и анамнез жизни.

Анамнез приступов целесообразно собирать в виде описания определенных событий, а не «просто приступов». Практика показывает, что пациенты лучше всего помнят последний приступ, про который и следует их просить рассказать в первую очередь. Следует помнить, что у пациента может быть 2 и более разных типов приступов, в подобных случаях следует вести расспрос о последних приступах каждого типа.

Описание первого приступа также имеет большое значение, поскольку он часто отличается от последующих эпизодов. Например, нередко заболевание начинается с фебрильных судорог, за которыми следуют уже афебрильные комплексные парциальные приступы. Кроме того, реакция пациента на

первый приступ в определенной степени позволяет предположить его дальнейшее отношение к болезни.

Очень важным является и описание наиболее тяжелого приступа, на основании чего можно сделать вывод об опасности припадков для жизни и здоровья больного.

Наличие, продолжительность и обстоятельства возникновения постиктальных феноменов (паралич Тодта, афазия) могут дать ценную информацию для локализации очага эпилепсии.

Ключевым вопросом являются условия возникновения приступов. Как эпилептические припадки, так и имитирующие их неэпилептические приступы – часто неслучайные события, и выяснение обстоятельств, во время которых они происходят, может быть очень важным для дифференциальной диагностики, а также разработки плана обследования и ведения пациента. Большое значение имеет приуроченность приступов к циклу сон-бодрствование, например, при бодрствовании или во время сна случаются припадки, если второе, то в какое время ночи – после засыпания, в середине ночи или перед пробуждением. В случае дневных приступов – случаются ли они утром после пробуждения, вечером или в любое время дня. Также необходимо уточнить характер деятельности пациента, когда у него происходят приступы (отдых или упражнения, в кровати или в школе, во время игр или в ванной, во время еды или при длительном голодании, во время работы на компьютере, просмотре телевизора, во время стресса или в спокойном состоянии). Также необходимо выяснить общее состояние здоровья пациента во время приступов (текущие или недавно закончившиеся инфекционные заболевания или системные расстройства).

У детей следует уделять особо пристальное внимание регулярности приема антиэпилептических препаратов (АЭП): нередко приступы в данной когорте больных обусловлены отказом от приема одной или нескольких доз препарата, а также рвотой или другими желудочно-кишечными расстройствами.

Продромальные состояния могут быть предвестниками приближающихся пароксизмальных событий. Самыми типичными из описываемых пациентами с различными нозологиями продромальных состояний являются изменения поведения (возбудимость, сонливость, беспокойство), ощущение голода, потливость, гипотермия, чувства «отдаления» от окружающего и т.д. Однако при эпилепсии наличие продромальных состояний нехарактерно. Изменения поведения гораздо чаще предшествуют приступам мигрени, чем эпилептическим припадкам, а ощущение голода и гипотермия характерны для гипогликемии.

Выявление стимула, ассоциирующегося с возникновением припадков, является важнейшей диагностической задачей и должно быть максимально тщательным и последовательным. Подтверждения взаимосвязи приступов с определенным воздействием часто бывает более информативным, чем даже подробное описание самого пароксизма. При этом характер стимула может

быть важнейшим диагностическим фактором. Например, регулярное возникновение «приступов» при виде крови или проведении инъекций, длительном стоянии, нахождении в жарких или душных помещениях, незначительных травмах является практически облигатным признаком аноксических приступов, даже если внешне пароксизмы напоминают генерализованные эпилептические припадки. Напротив, такие провокаторы приступов, как, например, мелькающий свет, скорее говорят в пользу эпилептических приступов (разумеется, если исключены другие причины, например – гиперэкplexия). Некоторые физические воздействия, например – проба Вальсальвы – могут провоцировать приступы, которые клинически трудно отличить от эпилептических, если не знать о характере первичного воздействия на пациента.

Анализ ауры – первого симптома, с которого начинается приступ – является необычайно важной задачей и должен проводиться максимально подробно. При эпилептических приступах ауры могут быть чрезвычайно разнообразными – от трудноописываемых висцеральных ощущений до сложных моторных, сенсорных или психосенсорных феноменов. С другой стороны, ауры часто предшествуют и неэпилептическим пароксизмам – например, приступам мигрени и обморокам.

У детей младшего возраста информацию о наличии и характере ауры получить невозможно. В ряде случаев о наличии ауры можно судить по изменению поведения ребенка: внезапный испуг, плач, прекращение ранее начатой деятельности, озабоченный или сосредоточенный вид. Несмотря на то, что подобные наблюдения весьма субъективны, их регулярная фиксация перед началом приступа свидетельствует, что ребенок предчувствует его начало. Игнорирование информации о поведении ребенка непосредственно перед приступом может привести к ложному впечатлению, что припадок начинается с моторных проявлений, хотя в действительности они являются лишь следующим этапом начавшегося ранее эпизода.

Пошаговое воссоздание событий, происходящих во время активной фазы приступа, крайне затруднительно. Действительно, большинство эпилептических припадков – кратковременные события, во время которых происходит множество изменений различных признаков и симптомов. Даже самые хладнокровные и внимательные свидетели (в том числе и имеющие медицинское образование) вряд ли способны описать все аспекты приступа во взаимосвязанной последовательности. В связи с этим очень полезной бывает видеофиксация приступа, которую нетрудно осуществить в домашних условиях родственникам пациента. Однако видеозапись – не замена сбора анамнеза, так как по ней невозможно судить об уровне сознания и ощущениях пациента до и во время приступа, а также оценить уровень сознания, мнестические и речевые нарушения после его окончания.

Традиционными являются вопросы об упуске мочи или прикусе языка во время припадка, однако следует отметить, что данные феномены не являются ни специфическими, ни обязательными для установления диагноза

эпилепсии. Так, прикус языка может встречаться у пациентов с психогенными приступами или обмороками.

Большинство свидетелей преувеличивают истинную продолжительность эпилептического приступа. В связи с этим врач должен попытаться привязать длительность эпизода к определенным событиям: сколько минут прошло до того, как родственники вызвали скорую помощь, позвали на помощь соседей, позвонили доктору и т.д. Крайне важно отделить длительность собственно приступа от длительности постиктальной комы, спутанности или сна, которые многие свидетели считают продолжением припадка. Клинические особенности и продолжительность постиктальной фазы имеют огромное значение – в ряде случаев по ним можно судить о латерализации очага эпилепсии и тяжести приступов.

В ряде случаев свидетелей приступов следует просить «изобразить приступ», так как это помогает выявлять детали, недоступные при устном описании: асимметричная установка конечностей, изменение постурального тонуса и т.д. Врачу не следует стесняться и самому «изображать приступы», так как многие родители и свидетели припадков не осознают миоклонии, версивные приступы или инфантильные спазмы как эпилептические припадки, или не улавливают различия между очевидными для доктора проявлениями различных типов приступов.

Наконец, необходимо тщательно фиксировать регулярность, частоту приступов и их склонность к объединению в серии или кластеры. Разумеется, последнее должно быть сделано для каждого вида приступов в отдельности.

Анамнез жизни включает историю развития пациента, социальный, психический и когнитивный статус и семейный анамнез, особенно наличие приступов и других неврологических расстройств у кровных родственников.

История развития включает тщательное изучение перинатального периода, а также основные вехи развития ребенка (в каком возрасте ребенок начал ходить и говорить), для более старших детей важной является информация об их школьной успеваемости, на основании которой можно судить об их когнитивном статусе. Необходимо получить максимум информации о предшествующих заболеваниях, особенно таких, как менингит, энцефалит, фебрильные судороги (в последнем случае крайне важным являются данные об их продолжительности, возможной латерализации, наличии какого-либо постиктального дефицита и уровне сознания во время приступов). Также необходимо уделять внимание любым имевшим место в прошлом тяжелым или неизвестным заболеваниям.

Не следует забывать, что имевшие место ранее неврологические заболевания, в том числе и проявлявшиеся различными пароксизмальными расстройствами, не обязательно свидетельствуют о том, что наблюдающиеся в настоящее время у пациента приступы являются эпилептическими.

История заболевания должна быть восстановлена в мельчайших деталях. Возраст начала эпилептических приступов, их первые клинические проявления, изменения частоты и типа припадков, эпизоды статуса, периоды

стагнации или ухудшения когнитивных и/или психических функций, наличие и результаты предшествующих обследований – все это имеет огромное значение. Для разработки тактики лечения очень важна история предшествующей противоэпилептической терапии, которую, впрочем, очень трудно получить (пациенты могут не помнить названия, дозировки, кратность и длительность приема, эффективность и побочные эффекты предшествующих препаратов). Некоторые пациенты могут предоставить результаты определения концентрации противосудорожных препаратов в крови, что следует соотносить с имевшей место в то время частотой приступов и наличием побочных эффектов.

Семейная история эпилепсии очень важна для верификации эпилептического синдрома и определения прогноза, однако в большинстве случаев пациенты могут лишь сообщить, что у их родственников когда-то «были приступы» клиническое значение которых трудно оценить. В случае, если у пациента имеются результаты обследования их родственников (данные томографии, электроэнцефалографии, генетического обследования и т.д.), они должны быть изучены самым тщательным образом.

Важным аспектом диагностики является изучение личности больного. В связи с этим следует изучить историю жизни, привычки и интересы пациента, что может помочь в оценке степени влияния эпилепсии на его качество жизни. Люди с активным образом жизни (например, спортсмены), очевидно, в большей степени будут страдать от ограничений, накладываемых заболеванием (по крайней мере в их физическом аспекте), чем ведущие малоподвижный образ жизни. Изучение личности пациента поможет предсказать, как он отреагирует на установление диагноза эпилепсии. В свою очередь, социальный статус человека может помочь врачу дать больному понятные объяснения и приемлемые советы. Также следует изучить семейную ситуацию, сложившуюся у пациента, так как семья может как оказать существенную поддержку, так и послужить источником дополнительных стрессов и проблем (как, впрочем, и другие социальные группы, к которым принадлежит больной). Вся вышеуказанная информация будет иметь значение для правильного стиля общения с пациентом, способа сбора анамнеза и прогноза успешности дальнейшего лечения.

Влияние эпилепсии на эмоциональный, социальный и профессиональный статус пациента зависит от клинических проявлений заболевания, личности пациента и его образа жизни. Правильная оценка этого влияния во многом определяет дальнейшую тактику (например, направление на нейрохирургическое лечение) ведения пациента. У детей заболевание служит ударом не только для пациента, но и для его семьи. Отношение родителей к болезни ребенка и уровень их ожиданий влияют на эффективность лечения. Для детей и подростков школа является не только важной частью их жизни, но и во многом определяет их будущее. Поэтому оценка успеваемости и уровня адаптации к школе для детей с эпилепсией имеет ключевое значение. Дети с нормальным когнитивным статусом и не требующие постоянного

присмотра могут посещать обычную школу, однако в ряде случаев (особенно у детей с хорошим поведением) педагоги и родители не осознают серьезных проблем с обучением, обусловленных их заболеванием.

Клинический осмотр пациентов с эпилепсией прежде всего предполагает исследование неврологического статуса. В случае если он проводится спустя минуты или часы после приступа, следует уделить особое внимание поиску постиктальных феноменов, таких, как паралич Тодта или афазия, имеющих существенное значение для локализации очага эпилепсии. Впрочем, следует отличать постиктальную спутанность от истинной афазии. Будучи обнаружены, подобные симптомы служат подтверждением фокального характера приступов, описываемых окружающими как генерализованные. В случае, если осмотр проводится через значительное время после приступа, его главная цель заключается в выявлении перманентного неврологического дефицита, который может свидетельствовать о симптоматической этиологии эпилепсии и/или признаков острого повреждения головного мозга. Диагностическую ценность имеют только бесспорные неврологические симптомы. Столь часто выявляемая «рассеянная очаговая микросимптоматика» не может быть доказательством повреждения головного мозга.

К неврологическим симптомам, представляющим особый интерес у пациентов с эпилепсией относятся нарушения речи, а также признаки токсического воздействия противосудорожных препаратов: нистагм, атаксия, диплопия и тремор. В случае если это возможно, интерес представляет определение доминантного полушария. Пациенты с симптоматической эпилепсией обусловленной структурным поражением головного мозга, чаще бывают левшами или амбидекстрами, чем страдающие идиопатической эпилепсией.

Исследование кожи в ряде случаев обнаруживает нейрокожные синдромы – частую причину эпилепсии у детей. Следует уделять особенное внимание дерматологическим проявлениям туберозного склероза – очагам депигментации, участкам «шагреновой кожи» и фиброзным бляшкам, а также признакам синдрома Штурге-Вебера – плоским ангиомам на лице, располагающимся в зоне иннервации тройничного нерва. Также следует обращать внимание на линейные невусы на лице, кожные признаки нейрофиброматоза и нарушения пигментации (например, синдром недержания пигмента, или гипомеланоз Ито).

Рост и телосложение пациентов также могут быть источником важной диагностической информации. Эпилепсия часто является основным проявлением целого ряда дизморфий, например, болезни (синдрома) Ангельмана. Асимметрия тела при эпилепсии также имеет диагностическое значение – заболевание нередко ассоциируется с гемигипертрофией. Височная эпилепсия, в свою очередь, часто ассоциируется с асимметрией лица. Необычная форма или размер черепа могут быть признаком

краниосиностоза, гидроцефалии, хронической субдуральной гематомы или арахноидальных кист.

При оценке остроты и исследовании полей зрения следует обращать особое внимание на признаки отека диска зрительного нерва, а также наличие дефектов полей зрения, которые могут свидетельствовать об очаговом поражении головного мозга. Нарушение глазодвигательных функций нередко служат симптомом поражения мозгового ствола, третьего или четвертого желудочков.

У пациентов с эпилепсией не следует пренебрегать исследованием функции внутренних органов. Особое внимание должно быть уделено сердечнососудистой системе. Наличие у больного нарушений сердечного ритма позволяет предположить кардиогенную природу приступов. При подозрении на нарушения сердечного ритма и/или проводимости пациентам следует провести ЭКГ, при этом особое внимание должно быть уделено длительности интервала PQ. Измерение АД (которым часто пренебрегают, особенно у детей) может помочь в установлении этиологии приступов у больных с гипертензивной энцефалопатией.

Помимо соматического обследования, пациенты с эпилепсией нуждаются в оценке когнитивного, социального и психического статуса. Свое мнение относительно данного аспекта самочувствия пациента лечащий врач, как правило, формирует во время осмотра и расспроса больного. Следует уделить особое внимание оценке психических функций для выявления тревоги, депрессии, симптомов психоза и других типов расстройств, способных оказать большое влияние на течение заболевания. Кроме того, поведение пациента во время приема и его семейный статус важны для разработки правильной терапевтической тактики. Более подробное нейропсихологическое исследование обычно не показано пациентам, если семейная и профессиональная адаптация не нарушены. С другой стороны, если имеются признаки изменения или ухудшения поведенческих функций, весьма информативным может быть сравнение данных нейропсихологического тестирования в динамике.

Клинический диагноз у пациентов с эпилепсией – интеллектуальный процесс, требующий синтеза информации, полученной при беседе с больным, осмотре и проведении лабораторных и инструментальных исследований. Как и во всех областях медицины, анамнез и клинический осмотр являются основой диагноза, а дополнительные методы исследования лишь подтверждают и уточняют его. Вышеуказанные исследования бессмысленно проводить в случайном или, напротив, раз и навсегда установленном порядке, их назначение должно базироваться на клинической гипотезе. Если следовать по такому пути, количество времени и ресурсов, затраченных на ненужные или избыточные обследования, может быть серьезно уменьшено, а эффективность диагностики и лечения - повышена. Следует подчеркнуть, что в эпилептологии сбор анамнеза и клинический осмотр пациента являются еще более важными, чем в других областях

медицины – именно они являются наиболее важным этапом в дифференциальной диагностике пароксизмальных событий. По данным ряда экспертов, ошибочный диагноз эпилепсии устанавливается в 20-30% случаев, что во многом связано с ошибками врачей во время сбора анамнеза и клинического обследования больного.

ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

Проведение лабораторных исследований пациентам с эпилепсией показано по двум основным причинам:

- а) для измерения концентрации АЭП в плазме крови и
- б) для мониторинга возможных побочных эффектов терапии.

Терапевтический лекарственный мониторинг необходим для определения дозы и концентрации препарата, эффективной у конкретного пациента, и поддержания этой концентрации на стабильном уровне. Это позволяет повысить эффективность терапии и избежать таких неприятных явлений, как приступы или токсические побочные эффекты.

Изменение концентрации АЭП в плазме может быть обусловлено множеством факторов:

- а) фармакологических (изменение лекарственной формы препарата, использование сопутствующих медикаментов, нелинейная фармакокинетика);
- б) физиологических (детский возраст, беременность, старение, соматическая патология);
- в) некомплаентностью пациента;

Рутинные лабораторные тесты направлены, в основном, на выявление бессимптомно протекающего лекарственного гепатита или нарушений гемопоэза. Следует учитывать, что проведение стандартного лабораторного обследования всем пациентам с эпилепсией требует огромных материальных затрат. В связи с этим врачам часто предъявляют требования максимально сократить объем лабораторных тестов таким больным. Не следует, однако, забывать, что расходы на лечение пациентов с тяжелыми побочными эффектами АЭП могут значительно превысить затраты на проведение лабораторного скрининга.

Мониторинг применения АЭП. Определение плазменной концентрации АЭП необходимо для контроля за лечением эпилепсии. Однако рутинное определение концентрации АЭП без определенной цели относится к неэффективным затратам и не рекомендуется ведущими экспертами. Каждое определение концентрации препарата должно проводиться с определенной целью. Целесообразным является определение концентрации АЭП в плазме после того, как пациент закончит титрацию и концентрация препарата станет стабильной (при этом, разумеется, должна быть достигнута и терапевтическая цель – прекращение приступов или сведение их к минимуму). Полученное значение называется *индивидуальный*

терапевтический уровень и имеет куда большее практическое значение, чем рекомендованные производителем препарата среднестатистические значения. Концентрация АЭП у соматически здоровых и комплаентных пациентов обычно не варьирует более, чем на 20%. Таким образом, при индивидуальном терапевтическом уровне в 13 мг/л колебания концентрации могут лежать в пределах от 10,4 до 15,6 мг/л.

Однако концентрация препарата в 18 мг/л (даже если она лежит в пределах среднего терапевтического уровня), очевидно, является в данном случае избыточно высокой. Очень важным для коррекции лечения может быть определение концентрации препарата после тяжелого приступа. В данном примере, если она окажется менее 10 мг/л, следует выяснить причину такого снижения. Напротив, если приступ произошел при концентрации в 13 мг/л, снижение «порога приступов» может быть объяснено прогрессированием процесса эпилептогенеза или провоцированием припадков (например, недосыпанием), каждая из этих причин требует определенных изменений в тактике лечения. В таблице 1 приведены клинические ситуации, когда целесообразно определение концентрации АЭП в плазме крови.

Таблица 1.

Показание к проведению лабораторных исследований у пациентов с эпилепсией

Определение концентрации АЭП:

1. Пациентам в стабильном состоянии при хорошем контроле над приступами и отсутствии токсических побочных эффектов – для определения индивидуального терапевтического уровня (целевого уровня)
2. Ежегодно, для оценки комплаентности
3. В случае развития у пациента нехарактерного для него ранее тяжелого приступа
4. При жалобах пациента на токсические эффекты препарата
5. В случае назначения или отмены препаратов, способных повлиять на метаболизм АЭП
6. При изменениях физиологического состояния пациента (беременность, соматическая патология, почечная недостаточность и др.).

Клинический и биохимический анализы крови

1. В начале лечения
2. Однократно в течение первых месяцев лечения
3. При появлении клинических симптомов, указывающих на аномалии в системе крови или функции печени
4. Один раз в год или реже для мониторинга состояния пациента

Существует много способов определения концентрации АЭП в плазме крови, сыворотке, слюне и других биологических образцах. Согласно рекомендациям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США, методика для определения

концентрации АЭП не должна обладать коэффициентом погрешности более 5%.

Несмотря на то, что все имеющиеся в продаже системы лабораторной диагностики соответствуют этим требованиям, нельзя полностью исключить риск получения недостоверных результатов, что в сомнительных случаях требует проведения контрольного измерения.

Рутинные лабораторные тесты определяют только общую концентрацию препарата (связанная + свободная фракции), однако для некоторых АЭП, отличающихся высоким процентом связывания с белками крови (вальпроаты, фенитоин), более информативным является определение концентрации свободной фракции. Это объясняется тем, что концентрация препарата в области мишени воздействия (рецепторов нейронов) прямо пропорциональна концентрации его свободной фракции в плазме крови, что было многократно доказано для «классических» АЭП как на животных моделях, так и при исследованиях у людей. В прочем, эти данные, очевидно, нельзя экстраполировать на ряд «новых» АЭП. Действительно, некоторые из этих препаратов обладают возможностью необратимо связываться с рецепторами-мишенями (подобный эффект был описан у вигабатрина и леветирацетама), что служит объяснением того, почему «фармакодинамический» период полужизни для них гораздо дольше «плазменного».

Несмотря на то, что для определения индивидуального терапевтического уровня АЭП в плазме может быть достаточно единичного измерения, целесообразны повторные динамические исследования для выявления возможных изменений концентрации препарата, которые могут быть обусловлены изменениями фармакокинетики, физиологическими причинами или некомплаентностью.

Изменения концентрации АЭП, обусловленные фармакокинетикой. На абсорбцию и элиминацию АЭП может влиять множество фармакокинетических факторов. Например, изменение формулы продукта может существенно повлиять на абсорбцию фенитоина. Если его биодоступность повышается, концентрация препарата может достигать токсического уровня. Изменения желудочной или кишечной абсорбции, связанные с приемом пищи или других препаратов, могут влиять на скорость или объем всасывания АЭП, что также было описано для фенитоина. Изменения почечного или печеночного кровотока, как правило, влияют на клиренс и/или концентрацию препарата в крови лишь в незначительной степени.

Время забора крови может оказать существенное влияние на полученный результат. В подавляющем большинстве случаев концентрация препаратов с длительным периодом абсорбции и элиминации колеблется незначительно и мало зависит от времени взятия анализа.

Например, фенитоин характеризуется относительно длительным периодом абсорбции (время достижения максимальной концентрации 9-12 часов), что объясняется особенностями всасывания (только в тонком кишечнике). Кроме

того, препарат отличается длительным периодом полужизни и нелинейной фармакокинетикой (более медленное выведение при более высокой плазменной концентрации). Таким образом, фазы абсорбции и элиминации в течение одного цикла приема фенитоина накладываются друг на друга, и разница между максимальной и минимальной концентрацией препарата в плазме обычно <2 мг/л.

С другой стороны, карбамазепин и вальпроаты отличаются более коротким периодом абсорбции, а период полувыведения данных препаратов (у пациентов, длительно получающих терапию) составляет от 6 до 14 часов. Подобные фармакокинетические особенности объясняют, почему разница между максимальной и минимальной концентрацией карбамазепина и вальпроатов может составлять 50% и более. Разработка пролонгированных форм данных АЭП позволила удлинить абсорбцию, и, следовательно, уменьшить колебания их плазменной концентрации.

Для большей информативности исследования как прием препаратов, так и забор крови желательно осуществлять в одно и то же определенное время. В противном случае (особенно в случае использования АЭП с коротким периодом полужизни, таких, например, как карбамазепин, вальпроаты или леветирацетам) могут быть получены парадоксальные результаты.

Например, если измерять концентрацию карбамазепина в плазме крови рано утром (до приема утренней дозы) она может быть ниже референсных значений, что создает ошибочное впечатление о некомплаентности. Но если осуществлять забор крови через 2 часа после приема препарата, результаты, как правило, оказываются совершенно иными.

Концентрация метаболизирующихся в организме АЭП может изменяться под воздействием назначения или отмены других препаратов, биодобавок или продуктов питания. Например, зверобой – популярный растительный препарат – является мощным индуктором цитохрома Р3А4, ответственного за метаболизм карбамазепина, что объясняет снижение плазменной концентрации последнего при назначении различных фитопрепаратов, содержащих зверобой.

Изменения концентрации АЭП, обусловленные изменениями физиологических параметров. Любые изменения гомеостаза способны повлиять на абсорбцию или элиминацию антиэпилептических препаратов. Наиболее типичным примером такого события является беременность. Плазменная концентрация фенитоина – классического препарата «старого поколения» - резко снижается уже в первом триместре беременности и достигает минимальных значений перед родами. Уровни концентрации карбамазепина и вальпроатов у беременных также снижаются, но в меньшей степени. Из «новых» АЭП наиболее драматичным представляется снижение уровня ламотриджина – до 200%.

К сожалению, до настоящего времени не существует общепризнанных рекомендаций по определению концентрации препаратов в плазме у беременных, но очевидно, ее целесообразно определять в начале

беременности, во втором триместре, а также незадолго до родов. Кроме того, разумеется, показанием к проведению подобного анализа служит учащение/утяжеление приступов или появление симптомов интоксикации.

Метаболизм фенитоина может ускоряться во время лихорадки или после прививок. В связи с тем, что большинство АЭП метаболизируется в печени, любое патологическое воздействие, затрагивающее этот орган, может привести к изменению концентрации препарата(ов). Следует учитывать, что влиянию различных заболеваний и нарушений обмена веществ на концентрацию противосудорожных препаратов посвящены лишь отдельные публикации, поэтому в клинической практике следует опираться в большей степени на собственный рациональный расчет. Серьезные ожоги могут существенно влиять на метаболизм фенитоина, фенobarбитала и диазепама, а ЧМТ – на метаболизм вальпроатов. Влияние нарушений гомеостаза на АЭП «нового поколения» практически не изучено.

Заболевания почек и возраст-зависимое снижение их функции требуют определения концентрации АЭП, чья элиминация осуществляется в основном через почки. Приведенные в инструкциях к препаратам (габапентин, леветирацетам) формулы расчета клиренса креатинина не заменяют фактического определения концентрации препарата в плазме, в связи с тем, что снижение мышечной массы у стариков может объяснять низкий уровень креатинина даже у лиц с нарушением почечной функции. Кроме того, при заболеваниях почек нарушается связывание препаратов с белками плазмы и для АЭП, которые находятся в крови в основном в связанном состоянии (вальпроаты, фенитоин) требуется определение их свободной (несвязанной) концентрации.

Изменения концентрации АЭП, обусловленные нарушением комплаентности. Нарушение схемы приема АЭП – одна из основных причин приступов у пациентов с эпилепсией (табл. 2). Не менее 50% от всех пациентов с эпилепсией в той или иной степени некомплаентны, что существенно снижает эффективность лечения. Согласно данным самых авторитетных исследований комплаентности, значительная часть «спорадических» приступов обусловлена пропусками приема препарата.

Таким образом, для эффективной помощи больным эпилепсией врачи должны идентифицировать некомплаентных пациентов, определять «степень» некомплаентности, а также разработать и затем постоянно контролировать стратегию по повышению приверженности пациентов к лечению.

Было проведено множество исследований, в которых у пациентов периодически измерялась концентрация фенитоина и карбамазепина в плазме крови. Согласно данным одного из них, изменения концентрации фенитоина в крови у госпитализированных больных составляли менее 10%. Среди комплаентных амбулаторных пациентов, у которых каждые 2 недели брали анализы крови на концентрацию препарата, были выявлены лица, сообщавшие о пропуске приема фенитоина незадолго до взятия анализа,

однако это не оказало существенного влияния на коэффициент вариации. В том же исследовании всех пациентов, пришедших на прием к эпилептологу, опрашивали с целью выяснения комплаентности. Была выявлена сильная корреляционная связь между некомплаентностью и высоким коэффициентом вариации.

Таблица 2.

Классификация поведения некомплаентных пациентов

Прием препаратов:

Перманентная «сверхкомплаентность» (прием избыточных доз препарата)

Перманентная «недокомплаентность» (прием низких доз препарата)

Нерегулярный прием АЭП:

- «Нерегулярная» нерегулярность

- «Спорадическая» нерегулярность

- «Циклическая» нерегулярность

Стиль жизни:

Нарушение режима дня (дефицит сна)

Употребление алкоголя и/или наркотиков

Постоянные стрессы

Провокация приступов громкой музыкой, мелькающим светом (стробоскоп)

Сознательное изменение схемы приема препаратов:

Рациональные причины (токсичность, заведомая неэффективность, многолетняя ремиссия)

Страх перед тератогенным эффектом АЭП (беременные женщины)

Желание получить социальные льготы (в связи с «неизлечимой эпилепсией»)

Иррациональные причины, в том числе:

- Страх перед приемом препаратов

- Суеверия

Объективные (некурабельные) причины:

Когнитивные расстройства/нарушения памяти

Финансовая несостоятельность

Данные ряда серьезных исследований свидетельствуют, что у самых комплаентных пациентов коэффициент вариации для карбамазепина составляет менее 20%.

Таким образом, данные о проценте отклонения от среднего уровня, определенного по 2 и более анализам, может использоваться для объективизации некомплаентности. Несмотря на то, что определение коэффициента вариации является более точным, расчет процента отклонения гораздо проще использовать на практике. В целом, для таких широко распространенных препаратов как вальпроаты, карбамазепин и фенитоин отклонение не более +/- 20% можно расценивать как индикатор того, что больной комплаентен. Даже если пациент однократно пропускает прием препарата, отклонение от среднего значения в его анализах составит менее 20%. Отклонения на 20-45% - серьезный повод заподозрить больного в некомплаентности. Если же колебания составляют 45% и более – это

практически облигатный признак нарушения схемы приема препарата (если исключены такие весомые причины нарушения фармакокинетики АЭП как прием нового препарата, болезнь или нарушение биодоступности). Также процент отклонения может использоваться как количественный параметр в оценке некомплаентности: пациент с отклонением +/-25%, например, более комплаентен, чем больной с отклонением +/- 45%. Оценка результатов процента отклонения может быть критерием необходимости серьезной коррекции тактики лечения.

Последовательное измерение уровня концентрации АЭП – эффективный инструмент для выявления некомплаентности. По мере увеличения юридического «давления» на врачей крайне важным является ответ на вопрос, насколько пациент соблюдает врачебные рекомендации. В случае если концентрация находится в пределах допустимых значений, но колеблется от верхней до нижней границы нормы – следует подозревать некомплаентность. Кроме того, у таких больных повышен риск интоксикации и/или приступов. Регулярное определение концентрации АЭП – менее эффективный способ контроля за комплаентностью, чем применение лекарственных упаковок с микрочипом (система MEMS), позволяющих фиксировать каждое открывание/закрывание флакона с препаратом, что, в свою очередь, может дать полезную информацию об уровне приверженности пациента лечению в интервале между визитами. Однако применение вышеописанного метода существенно затрудняет его высокая стоимость.

Использование лабораторных анализов для выявления побочных эффектов АЭП. Тяжелые побочные эффекты АЭП встречаются довольно редко. К ним относятся гепатотоксичность, синдром подавления костного мозга, панкреатит и эксфолиативный дерматит. Каждое из подобных осложнений, если его не обнаружить вовремя, может привести к смерти больного. Основной акцент в мониторинге лабораторных анализов пациентов с эпилепсией традиционно делается на уровень печеночных ферментов и картину периферической крови, что, теоретически, должно помочь вовремя распознать гепатотоксичность или антигемопоэтический эффект АЭП соответственно. В то же время у данной практики есть и существенные недостатки – регулярный контроль анализов весьма трудоемок и затратен. Кроме того, незначительное повышение печеночных ферментов и умеренная лейкопения очень часто регистрируются у лиц, получающих АЭП. Таким образом, постоянный мониторинг анализов, помимо материальных затрат, может обернуться еще и гипердиагностикой побочных эффектов, что ведет к назначению все новых обследований или необоснованной отмене лечения. В связи с этим в практической деятельности необходимо использовать таблицу, содержащую информацию о предельно допустимых отклонениях от нормы тех или иных лабораторных параметров (табл. 3). Достижение пороговых значений требует от лечащего врача немедленных и решительных действий. Стоимость рутинного лабораторного исследования, как уже отмечалось выше, является очень значительной.

Таблица 3.

Нормальные и критические значения основных показателей, характеризующих состоятельность гемопоэза и печеночной функции

Название параметра	Нормальные значения	Критические значения
Лейкоциты	4,5-10*10 ⁹ /л	<2*10 ⁹ /л
Нейтрофилы	1,5-6,7*10 ⁹ /л	<1*10 ⁹ /л
Тромбоциты	150-350*10 ¹² /л	<50*10 ¹² /л
Гемоглобин	115-150 г/л	<100 г/л
Гематокрит	34%-44%	<28%
Аспаратаминотрансфераза	15-40 Ед/л	>100 Ед/л
Аланинаминотрансфераза	9-31 Ед/л	>100 Ед/л
Лактатдегидрогеназа	60-200 Ед/л	>600 Ед/л
Щелочная фосфатаза	30-115 Ед/л	>300 Ед/л
Гамма-глутамилтранспептидаза	0-65 Ед/л	Нет
Билирубин общий	3,4-17,1 мкмоль/л	>25 мкмоль/л
Натрий	136-145 ммоль/л	<128 ммоль/л

Например, в США, где АЭП получают около 2,8 миллионов человек, а однократное проведение клинического и биохимического анализов стоит около 50 долларов, трехкратный мониторинг вышеуказанных параметров обойдется в год примерно в 420 миллионов долларов. На то, чтобы не отказываться от рутинных лабораторных анализов существуют 2 очень веские причины:

- лабораторные анализы могут дать указание на потенциальное развитие жизнеугрожающих побочных эффектов;
- они позволяют дополнительно обезопасить врача от судебного преследования, обусловленного развитием серьезных нежелательных реакций.

В то же время ряд авторитетных экспертов предлагает отказаться от рутинного мониторинга лабораторных анализов.

Точную частоту серьезных побочных эффектов, развивающихся вследствие приема АЭП, установить невозможно, что объясняется неадекватностью постмаркетинговых исследований препаратов. Большинство информации о неблагоприятных событиях черпается из 2-х источников:

- сообщения в медицинской литературе, и
- отчеты производителей препаратов, представленные в FDA.

Например, недавний поиск в базе данных Medline обнаружил несколько сотен сообщений о развитии гепатита на фоне приема фенитоина, вальпроатов, карбамазепина, фенобарбитала или других АЭП. В то же время подавляющее большинство из этих сообщений содержали описание единичных клинических наблюдений и без того соматически ослабленных пациентов. Гораздо меньше сообщений посвящено гематологическим

побочным эффектам АЭП. Таблицы 4 и 5 содержат информацию о приблизительной распространенности нарушений печеночной и кроветворной функции у больных, получающих АЭП.

Таблица 4.

Частота серьезных побочных эффектов АЭП

Название побочного эффекта	Карбамазепин	Фенитоин	Вальпроаты	Другие АЭП
Апластическая анемия	2/575000 (n=65, из них 61 - взрослые)	<1/100000 (n _(в т.ч. бессимптомно) ≈ 35)	<1/100000 (n=1-2)	<1/100000 (n=?)
Гепатит	<1/100000 (n _(в т.ч. бессимптомно) = 30)	<1/100000 (n ≈ 60)	см. табл. 5	<1/100000 (n _(в т.ч. бессимптомно) = 20)
Панкреатит	<1/100000 (n=единичные случаи)	<1/100000 (n=единичные случаи)	<1/100000 (n _(в т.ч. бессимптомно) = 10)	<1/100000 (n=0)
Эксфолиативный дерматит	<1/100000 (n=30)	<1/100000 (n=30)	<1/100000 (n=<5)	<1/100000 (n=30)

Таблица 5.

Частота развития фатального гепатита при применении вальпроатов

Монотерапия	Политерапия	Возрастная группа
1/7000	1/500	Младенцы
1/9000	1/6000	Дети
0	1/22000	Взрослые

В течение многих лет было распространено мнение, что карбамазепин ассоциируется с высоким риском развития апластической анемии в первые месяцы после начала лечения. Однако в детальном обзоре было выявлено лишь 2 случая (один из них – с летальным исходом) апластической анемии среди 575 тысяч пациентов, получавших карбамазепин. К сожалению, сообщения об апластической анемии в ответ на прием других АЭП: фенитоина, вальпроатов и фенобарбитала – носят единичный характер и не были подвергнуты статистической обработке. Таким образом, на основании доступных в настоящее время данных можно заключить, что самый большой риск развития апластической анемии у пациентов, получающих фелбамат, на «втором месте» находится карбамазепин, а об остальных АЭП данных недостаточно.

Интересно отметить, что в 61 из 65 сообщений об апластической анемии, индуцированной приемом АЭП, речь идет о взрослых.

В заключение можно добавить, что риск развития тяжелых гематологических побочных эффектов даже у лиц из группы риска является крайне низким.

Как уже отмечалось выше, одним из самых хорошо изученных побочных эффектов АЭП является гепатит. Его риск максимален у детей, получающих вальпроаты в составе политерапии. Это может объясняться тем, что в метаболизме вальпроатов участвует как цитоплазматическая система, так и митохондрии гепатоцитов и количество токсичных метаболитов зависит от количества препарата, «проходящего» через каждую из этих систем. Соотношение митохондриального и цитоплазматического метаболизма может быть нарушено приемом сопутствующих препаратов, а также возраст-зависимыми факторами. Дополнительным отягощающим фактором является наличие сопутствующих неврологических расстройств или нарушений метаболизма.

Точное число пациентов, умерших от фатального гепатита, вызванного приемом фенитоина, неизвестно, в литературе описано около 50 случаев. Карбамазепин и другие АЭП ассоциируются с низкой вероятностью развития гепатита. Таким образом, младенцы, получающие вальпроат, составляют единственную группу риска по развитию гепатита, вероятность развития подобного побочного эффекта у взрослых является крайне низкой.

Помимо гепатита и анемии, другими потенциально смертельными побочными эффектами АЭП являются панкреатит, сывороточная болезнь, синдром Стивенса-Джонсона и ряд других. Лабораторный мониторинг функции поджелудочной железы обычно не имеет смысла – анализы следует проводить при появлении характерных клинических симптомов – боли в животе и анорексии. Диагностика других редких побочных эффектов АЭП также основывается на клинических симптомах, а не на отклонениях лабораторных параметров.

Критические отклонения в лабораторных параметрах: феномен «ложной тревоги». В таблице 3 представлены стандартные лабораторные анализы, проводимые больным с эпилепсией, а также «критические уровни», достижение которых требует от врача немедленной реакции (чаще всего под этим подразумевается отмена препарата). Применение АЭП часто ассоциируется с теми или иными отклонениями лабораторных параметров от нормы. Исследование 610 больных эпилепсией в возрасте 20-40 лет позволило выявить целый ряд подобных находок. Характерным было снижение общего уровня лейкоцитов (в особенности – лимфоцитов), а также персистирующий в отсутствие анемии макроцитоз. В исследовании, включавшем более 1100 пациентов с эпилепсией, получавших преимущественно вальпроаты, карбамазепин, фенитоин и их комбинации в 17% случаев уровень лейкоцитов составил менее $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$, а у 8 человек – менее $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Во всех этих 8 случаях лейкопения протекала клинически бессимптомно, в 2 случаях лечащий врач, основываясь на данных лаборатории, отменил карбамазепин. В 1 случае отмена зидовудина привела к нормализации картины крови. У 5 пациентов терапия была продолжена. Самым низким уровнем лейкоцитов в данной когорте пациентов был $1,8 \cdot 10^9/\text{л}$. Основываясь на данных ряда обширных исследований можно

заклучить, что лейкопения выявляется более, чем у 12% пациентов (как детей, так и взрослых), получающих карбамазепин.

У многих пациентов с эпилепсией существенно повышается уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), однако это не является признаком нарушения печеночной функции. В данном случае более показательным является уровень аспартатаминотрансферазы (АсТ). В крупном исследовании пациентов с эпилепсией, включавшем более 1000 человек, уровень АсТ был повышен примерно у 33%, а у 12 человек – превышал 100 Ед/л (при референсных значениях 10-35 Ед/л). В 8 из этих случаев повышение уровня данного фермента было спорадическим (не менялся от анализа к анализу). В оставшихся 4 случаях (все пациенты принимали вальпроаты) имелись клинические проявления в виде снижения аппетита и тошноты, что и послужило поводом к назначению анализов. У 3 больных из этой группы доза препарата была снижена, а у 1 - произведена его полная отмена.

Таким образом, за время 24-месячного исследования более 1100 пациентов посетили врача более 5000 раз, лейкопения и повышение АсТ были обнаружены примерно в двух с половиной тысячах анализов, однако серьезная лейкопения (менее $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$) составила лишь 6,6 на 1000, а доза АЭП была подвергнута коррекции в связи с лейкопенией лишь в 2 случаях.

Частота критического повышения уровня АсТ была выше. Тем не менее, во всех случаях клинические проявления нарушения печеночной функции послужили причиной назначения анализов, которые позволили выявить отклонения.

Из всего массива пациентов скрининговое исследование позволило выявить лишь 2 случая асимптомного критического отклонения лабораторных показателей, которые повлекли за собой отмену терапии. Напрашивается вывод о том, что экономическая эффективность рутинного лабораторного исследования весьма сомнительна. Это подтверждается также и тем, что большинство обнаруженных критических отклонений от нормы были «ложной тревогой» и не повлекли за собой отмены АЭП, а были лишь поводом для назначения дополнительных исследований. В другом исследовании авторы проводили лабораторный скрининг в начале лечения, через 1, 3 и 6 месяцев, а затем – каждые 6 месяцев. Не было выявлено никаких серьезных клинических проявлений, но лабораторные тесты повторно были проведены в 6% случаев в связи с клинически незначимыми отклонениями в лабораторных показателях.

При обследовании 662 взрослых, которым было начато лечение фенитоином, карбамазепином, фенobarбиталом или примидоном, ни в одном случае по истечении 6 месяцев не было выявлено клинически значимых отклонений от нормы.

Помимо вышеперечисленных осложнений, прием АЭП может ассоциироваться с целым рядом других проблем. Так, при приеме вальпроатов может возникнуть тромбопения, которая, впрочем, обычно протекает бессимптомно. В то же время следует учитывать повышения риска

кровотечений при травмах или оперативных вмешательствах у таких пациентов. При приеме карбамазепина встречается гипонатриемия, которая также редко имеет клинические проявления. Повышение концентрации в крови аммиака и его производных также описано при приеме вальпроатов, однако эти изменения обычно не имеют клинического значения в отсутствие других признаков нарушения функции внутренних органов.

Рутинный лабораторный скрининг: есть ли альтернатива?

Лабораторный скрининг целесообразно проводить перед началом приема АЭП для выявления нераспознанных соматических заболеваний или отклонений в анализах, которые могут быть в дальнейшем ошибочно связаны с началом приема препарата. В редких случаях полученные результаты служат противопоказанием к назначению противосудорожных препаратов. В табл. 6 представлены стандартные исследования, которые рекомендуется проводить перед началом лечения всем больным.

Очевидно, имеет смысл проводить исследование гемограммы пациентам, получающим карбамазепин, и количества тромбоцитов – получающим вальпроаты через 2-6 месяцев после начала терапии для исключения лейкопении и тромбопении соответственно. В случае если больные не предъявляют активных жалоб в более углубленном лабораторном обследовании обычно нет необходимости. Пациенты из группы высокого риска должны обследоваться более тщательно. Очевидно, что самая эффективная стратегия обследования пациентов – знать о потенциальных побочных эффектах конкретного препарата, сообщать больным о симптомах, которыми они могут проявиться, а также оперативно реагировать на информацию о потенциальном развитии серьезных побочных эффектов. Тем не менее, тотальный лабораторный мониторинг всех больных может быть для врача менее трудоемким, чем потенциальная ответственность в случае развития летальных осложнений медикаментозной терапии.

Мониторинг уровня АЭП в плазме не требуется проводить на каждом визите. Наиболее разумно определить концентрацию препарата у пациента в состоянии стойкой ремиссии (и при отсутствии метаболических нарушений), чтобы принять ее за точку отсчета. С этим (целевым) уровнем целесообразно сравнивать последующие анализы, чтобы гарантировать, что пациент получает лечение, и оно адекватно. Также определение концентрации препарата показано в случае развития тяжелых и/или неожиданных припадков или при появлении симптомов интоксикации. Кроме того, подобное исследование может быть целесообразным при назначении или отмене других препаратов, влияющих на метаболизм АЭП.

Лабораторный скрининг пациентов перед назначением АЭП

Все пациенты:**Клинический анализ крови, в том числе:**

- Развернутая гемограмма с подсчетом количества тромбоцитов

Коагулограмма:

- Протромбиновое время
- АЧТВ

Биохимический анализ крови:

- Глюкоза
- Мочевина
- Кальций
- Фосфор
- Магний
- Креатинин
- Билирубин
- АлТ
- АсТ
- Общий белок
- Альбумин

Пациенты из группы риска (при наличии жалоб или сопутствующих заболеваний)

- Лактат
- Пируват
- Газы крови
- Органические кислоты
- Аммиак
- Карнитин
- Другие специфические тесты (по показаниям)

Лабораторный скрининг должен проводиться до начала терапии АЭП с целью выявления тяжелых соматических заболеваний и/или нарушений метаболизма. Пациентам, получающим карбамазепин и вальпроаты целесообразно проводить общий анализ крови и подсчет количества тромбоцитов соответственно через 2-6 месяцев после начала терапии. При отсутствии жалоб со стороны больного более углубленного исследования обычно не требуется за исключением лиц из группы риска.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. При сборе анамнеза у больного эпилепсией:
 - А) Надо задавать вопросы по заранее заготовленному плану
 - Б) Задавать вопросы в зависимости от сведений, сообщаемых больным
 - В) Все перечисленное
 - Г) Ничего из перечисленного
2. Типичные ошибки при сборе анамнеза у пациента:
 - А) Слепое доверие к полученным другими врачами данным
 - Б) Приучение пациента к медицинским терминам
 - В) Получение информации только у одного из членов семьи
 - Г) Все перечисленное
3. При неврологическом осмотре пациента с эпилепсией надо обращать внимание:
 - А) На наличие очаговой неврологической симптоматики
 - Б) На изменения кожи
 - В) На асимметрию черепа
 - Г) На асимметрию тела
 - Д) На все перечисленное
4. При осмотре пациента после приступа локализационное значение имеет:
 - А) Прикус языка
 - Б) Паралич Готта и/или афазия
 - В) Все перечисленное
 - Г) Ничего из перечисленного
5. При исследовании детей с эпилепсией следует обращать внимание:
 - А) На отношения в семье
 - Б) На школьную успеваемость
 - В) На результаты нейропсихологического тестирования
 - Г) На все перечисленное
6. Лабораторное исследование у пациентов с эпилепсией имеет своей целью:
 - А) Определение концентрации препарата(ов) в плазме крови
 - Б) Мониторинг потенциальных побочных эффектов
 - В) Все перечисленное
 - Г) Ничего из перечисленного
7. Клинический и биохимический анализы крови показаны:
 - А) В начале лечения
 - Б) Однократно в течение первых месяцев лечения
 - В) При появлении клинических симптомов, указывающих на аномалии в системе крови или функции печени
 - Г) Один раз в год или реже для мониторинга состояния пациента
 - Д) Все перечисленное

8. Основные причины изменения концентрации препаратов в плазме крови

А) Изменение физиологических параметров

Б) Некомплаентность

В) Все перечисленное

Г) Ничего из перечисленного

9. Токсический гепатит чаще всего выявляется

А) У детей, получающих вальпроаты в режиме монотерапии

Б) У детей, получающих вальпроаты в режиме политерапии

В) У взрослых, получающих вальпроаты в режиме монотерапии

Г) У взрослых, получающих вальпроаты в режиме политерапии

10. Альтернатива рутинного лабораторного скрининга:

А) Определение гемограммы пациентам, получающим карбамазепин

Б) Определение уровня тромбоцитов пациентам, получающим вальпроаты

В) Все перечисленное

Г) Ничего из перечисленного

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Котов А.С. Комплаентность у больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 11. С. 46-48.
2. Котов А.С., Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов С.В. Затылочная эпилепсия у взрослых Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 7. С. 4-8.
3. Котов А.С., Рудакова И.Г., Морозова О.С. Факторы, снижающие общую оценку связанного со здоровьем качества жизни у больных эпилепсией. Неврологический журнал. 2011. Т. 16. № 1. С. 10-14.
4. Котов А.С., Толстова Н.В. Провокаторы приступов у взрослых больных с симптоматическими и криптогенными фокальными эпилепсиями. Клиническая неврология. 2010. № 1. С. 17-21.
5. Котов С.В., Рудакова И.Г., Котов А.С. Эпилепсия у взрослых Москва, 2008.
6. Котов С.В., Рудакова И.Г., Морозова О.С. Влияние современных антиэпилептических препаратов на качество жизни больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. № 3. С. 36.
7. Рудакова И.Г., Котов А.С., Белова Ю.А. Применение дженериковых препаратов в лечении эпилепсии на примере топирамата Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 3. С. 38-43.
8. Рудакова И.Г., Котов А.С., Котов С.В., Белова Ю.А., Лаврентьева Н.С. Леветирацетам (Кеппра) в лечении различных эпилептических синдромов у взрослых Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 10. С. 25-29.
9. Рудакова И.Г., Котов С.В., Котов А.С. Возрастные аспекты эпилепсии у взрослых Нервные болезни. 2007. № 4. С. 2-9.
10. Aicardi J. *Epilepsy in Children*, 2nd ed. New York: Raven Press; 1994:361.
11. Aicardi J. The future of clinical child neurology. *J Child Neurol*. 1987;2:152-159.
12. Andermann F, Keene DL, Andermann E, et al. Startle disease or hyperekplexia: further delineation of the syndrome. *Brain*. 1980;103:985-997.
13. Anderson GD, Gidal BE, Hendryx RJ, et al. Decreased plasma protein binding of valproate in patients with acute head trauma. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37(6):559-562.
14. Barlow CF. *Headaches and Migraine in Childhood*. London: Spastics International Medical Publications; 1984.
15. Bowdle TA, Neal GD, Levy RH, et al. Phenytoin pharmacokinetics in burned rats and plasma protein binding of phenytoin in burned patients. *J Pharmacol Exp Ther*. 1980;213(1):97-99.
16. Burkhart RT, Leppik IE, Blesi K, et al. Lower phenytoin (PHT) serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2004; 63(8):1494-1496.
17. Camfield P, Camfield C, Dooley J, et al. Routine screening of blood and urine for severe reactions to anticonvulsant drugs in asymptomatic patients is of doubtful value. *Can Med Assoc J*. 1989;140:1303-1305.
18. Cascino GD, Luckstein R, Sharbrough FW, et al. Facial asymmetry, hippocampal pathology and remote symptomatic seizures: a temporal lobe epileptic syndrome. *Neurology*. 1993;43:725-727.
19. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, et al. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA*. 1989;261:3273-3277.
20. Del Giudice E, Aicardi J. Hypertensive encephalopathy in children. *Neuropediatric*. 1979;10:150-157.
21. Desai P, Talwar D. Nonepileptic events in normal and neurologically handicapped children: a video-EEG study. *Pediatr Neurol*. 1992;8:127-129.
22. Dosing M. Effect of acute and chronic exercise on hepatic drug metabolism. *Clin Pharmacokinet*. 1985;10:426-431.
23. Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA, et al. Valproic acid hepatic fatalities. II. U.S. experience since 1984. *Neurology*. 1989;39:201-207.
24. Gomez MR. *Neurocutaneous Diseases: A Practical Approach*. London: Butterworths; 1987.
25. Graves NM, Holmes GB, Leppik IE. Compliant populations: variability in serum concentrations. *Epilepsy Res*. 1988;1(Suppl):91-99.
26. Gupta AK, Jeavons PM, Hugues RC, et al. Aura in temporal lobe epilepsy: clinical and electroencephalographic correlation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983;46:1079-1083.
27. Hammond EJ, Perchalski RJ, Villarreal HJ, et al. In vivo uptake of valproic acid into brain. *Brain Res*. 1982;240(1):195-198.
28. Jeavons PM. Non-epileptic attacks in childhood. In: Rose CF, ed. *Research Progress in Epilepsy*. London: Pitman; 1993:224-230.
29. Krause KH. Side effects of antiepileptic drugs in long-term treatment. *Klin Wochenschr*. 1988;66:601-604.
30. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol*. 1994;36:233-237.

31. Leppik IE, Cloyd JC, Sawchuk RJ, et al. Compliance and variability of plasma phenytoin levels in epileptic patients. *Ther Drug Monit.* 1979;1:475-483.
32. Leppik IE, Fisher J, Kriel R, et al. Altered phenytoin clearance during febrile illness. *Neurology.* 1986;36(10):1367-1370.
33. Leppik IE, Jacobs MP, Loewenson RB, et al. Detection of adverse events by routine laboratory testing. *Epilepsia.* 1990;31:640.
34. Leppik IE, Ramani V, Sawchuk RJ, et al. Increased clearance of phenytoin during infectious mononucleosis. *N Eng J Med.* 1979;300:481-482.
35. Leppik IE, Schmidt D, eds. Summary of the First International Workshop on Compliance in Epilepsy. *Epilepsy Res.* 1988;1(Suppl):179-182.
36. Leppik IE, Sherwin AL. Anticonvulsant activity of phenobarbital and phenytoin in combination. *J Pharmacol Exp Ther.* 1977;200:570-576.
37. Leppik IE, Wolff DL. The place of felbamate in the treatment of epilepsy. *CNS Drugs.* 1995;4:294-301.
38. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Connective tissue changes, hypersensitivity rash and blood laboratory test changes associated with antiepileptic drug therapy. *Ann Neurol.* 1986;20:119-120.
39. Metrick HE, Ritter FS, Gates JR, et al. Nonepileptic events in childhood. *Epilepsia.* 1991;32:322-328.
40. Nuwer MR, Browne TR, Dodson WE, et al. Generic substitutions for antiepileptic drugs. *Neurology.* 1990;40(11):1647-1651.
41. O'Donohoe NV. *Epilepsies of Childhood*, 2nd ed. London: Butterworths; 1985.
42. Pellock JM, Willmore LJ. A rational guide to routine blood monitoring in patients receiving antiepileptic drugs. *Neurology.* 1981;41:961-964.
43. Pellock JM. Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia.* 1987;28 (Suppl 3):S64-S70.
44. Ramsay RE, Hammond EJ, Perchalski RJ, et al. Brain uptake of phenytoin, phenobarbital, and diazepam. *Arch Neurol.* 1979;36(9):535-539.
45. Rasmussen T, Milner B. The role of early left brain damage in determining the lateralization of cerebral speech function. *Ann N Y Acad Sci.* 1977;299:355-369.
46. Scheffner D, Konig S, Rauterberg-Ruland I, et al. Fatal liver failure in 16 children with valproate therapy. *Epilepsia.* 1988;29:530-542.
47. Seetharam MN, Pellock JM. Risk benefit assessment of carbamazepine in children. *Drug Safety.* 1991;6:148-158.
48. Shope J. Intervention to improve compliance with pediatric anticonvulsant therapy. *Patient Counsel Health Educ.* 1980;21:135-141.
49. Sinclair DB, Berg M, Breault R. Valproic acid induced pancreatitis in childhood epilepsy: case series and review. *J Child Neurol.* 2004;19(7):498-502.
50. Stephenson JBP. *Fits and Faints*. London: MacKeith Press; 1990.
51. Tinuper P, Plazzi G, Provini F, et al. Facial asymmetry in partial epilepsies. *Epilepsia.* 1992;33:1097-1100.
52. Tyrer JH, Eadie MJ, Sutherland JM, et al. Outbreak of anticonvulsant intoxication in an Australian city. *Br Med J.* 1970;4:271-273.
53. Wilder BJ, Leppik IE, Hietpas TJ, et al. Effect of food on absorption of Dilantin Kapseals and Mylan extended phenytoin sodium capsules. *Neurology.* 2001; 57(4):582-589.
54. Willmore LJ, Triggs WJ, Pellock JM. Valproate toxicity: risk-screening strategies. *Child Neurol.* 1991;6:3-6.
55. Zori RT, Hendrickson J, Woolven S, et al. Angelman syndrome: clinical profile. *J Child Neurol.* 1992;7:270-280.