

ФОКАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ РАЗНЫХ ПОКОЛЕНИЙ

Светлана Николаевна Сивкова^{1*}, Константин Юрьевич Мухин², Фания Мансуровна Зайкова¹,
Ольга Андреевна Милованова³

¹Детская городская больница № 8, г. Казань, ²Российский государственный медицинский университет, г. Москва, ³Российская государственная медицинская академия последипломного образования, г. Москва

Реферат

Цель. Проведение сравнительного клинического анализа эффективности лечения детей с фокальными формами эпилепсии антиэпилептическими препаратами разных поколений.

Методы. Обследовано 96 пациентов в возрасте от одного месяца до 17 лет с фокальными формами эпилепсии, леченных антиэпилептическими препаратами разных поколений (фенобарбитал, топирамат или ламотриджин).

Результаты. Положительные результаты в лечении в виде полного купирования приступов или уменьшения их частоты на 50% и более достигнуты у 87% пациентов, принимавших топирамат, у 71% — ламотриджин и у 38% — фенобарбитал.

Выводы. Новые антиэпилептические препараты — топирамат и ламотриджин показали более высокую эффективность в лечении детей с фокальными формами эпилепсии, чем фенобарбитал.

Ключевые слова: эпилепсия, антиэпилептические препараты топирамат, ламотриджин, фенобарбитал.

FORMS OF FOCAL EPILEPSY IN CHILDREN AND THEIR TREATMENT WITH ANTIEPILEPTIC DRUG OF DIFFERENT GENERATIONS S.N. Sivkova¹, K.Yu. Mukhin², F.M. Zaikova¹, O.A. Milovanova³. ¹Children's City Hospital № 8, Kazan city, ²Russian State Medical University, Moscow city, ³Russian State Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow city **Aim.** To conduct a comparative clinical analysis of the effectiveness of treatment with different generations of antiepileptic drugs in children with focal forms of epilepsy. **Methods.** Examined were 96 patients aged from one month to 17 years with focal forms of epilepsy treated with antiepileptic drugs of different generations (phenobarbital, topiramate or lamotrigine). **Results.** Positive results in the treatment (complete relief of seizures or reduction of their frequency by 50% or more) was achieved in 87% of patients receiving topiramate, in 71% — lamotrigine and in 38% — phenobarbital. **Conclusions.** New antiepileptic drugs — topiramate and lamotrigine showed a higher efficacy in the treatment of focal forms of epilepsy in children than phenobarbital. **Key words:** epilepsy, antiepileptic drugs, topiramate, lamotrigine, phenobarbital.

Симптоматические и предположительно симптоматические фокальные формы эпилепсии поражают человека наиболее часто в детском возрасте: распространенность их составляет 8,17 на 100 тысяч детей до 15 лет, доля этих форм эпилепсии достигает 68 — 77,1% [1]. Несмотря на широкий выбор антиэпилептических препаратов (АЭП), более чем 25% детей страдают приступами. В лечении фокальных форм эпилепсии применяются АЭП разных поколений. В 1912 г. был синтезирован первый АЭП фенобарбитал, который более 30 лет оставался единственным препаратом данной группы. В настоящее время он отнесен к препаратам «старой генерации», и его применение у детей ограничено вследствие выраженного седативного эффекта. В терапии фокальных форм эпилепсии у детей часто применяются АЭП нового поколения — топирамат (топамакс, Janssen-Silag) и ламотриджин (ламиктал, GlaxoSmithKlain).

Целью нашего исследования было проведение сравнительного клинического анализа эффективности лечения АЭП разных поколений у детей с фокальными формами эпилепсии.

Были обследованы 96 пациентов с верифицированным диагнозом «симптоматическая фокальная эпилепсия» или «предположительно симптоматическая (криптогенная) фокальная эпилепсия». Все случаи эпилепсии были классифицированы по характеру приступов и форме заболевания в соответствии с Международной классификацией эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний (Нью-Дели, 1989). Возраст пациентов варьировал от одного месяца до 17 лет. Число лиц женского и мужского пола было одинаковым — по 48 человек. Период наблюдения варьировал от 6 месяцев до 5 лет 3 месяцев. Проводились подробный сбор анамнеза, оценка неврологического статуса, ЭЭГ в динамике (в некоторых случаях видео-ЭЭГ мониторинг с включением сна) по стандартной методике 10-20 на 19-канальном аппарате «Нейрон-спектр» фирмы «НейроСофт» (г. Иваново) или на аппарате «Энцефалан-131-03» (модификация II, фирмы «Медиком», г. Таганрог). Нейровизуализация осуществлялась путем компьютерной томографии головного мозга либо магнито-резонансной томографии (0,5 Tsl; 1,5 Tsl GE). Контролировали показатели общего и

* Автор для переписки: sivkova_s@mail.ru

биохимического анализов крови с целью исключения побочных эффектов терапии.

Проанализированы 34 истории болезней стационарных больных в возрасте от одного месяца до 11 лет 9 месяцев, получавших лечение с фенобарбиталом по поводу эпилепсии в 2000 – 2005 гг. В 94% случаев фенобарбитал применялся в виде стартовой монотерапии. Дозы препарата варьировали от 12 до 300 мг/сут (от 1,5 до 12 мг/кг/сут, в среднем 6,4 мг/кг/сут). Вторая группа пациентов состояла из 31 человека в возрасте от 24 месяцев до 16 лет и получала терапию топираматом. У 19 (61%) пациентов препарат применялся в составе комбинированной терапии. Дозы топирамата варьировали от 56 до 500 мг/сут, в среднем около 165 мг/сут (от 2,8 до 17 мг/кг/сут, в среднем 6,6 мг/кг/сут). Препараты ламотриджина применялись в лечении у 31 пациента в возрасте от одного года 10 месяцев до 17 лет. В 100% случаев он назначался в качестве дополнения к одному или двум АЭП. 3 (10%) пациента в процессе лечения были переведены на альтернативную монотерапию данным препаратом. Ламотриджин назначался в дозах от 25 до 250 мг/сут, в среднем 116 мг/сут (от 0,5 до 6 мг/кг/сут, в среднем 3,6 мг/кг/сут). Титрование препаратов производилось согласно общепринятым рекомендациям.

Клиническая эффективность оценивалась по изменению частоты приступов по стандартным критериям: полная клиническая ремиссия (купирование приступов на 100% в течение 12 месяцев и более), урежение частоты приступов на 50% и более, менее чем на 50% или отсутствие эффекта, аггравация приступов. Оценивалось влияние АЭП на качество приступов: их характер, длительность и интенсивность.

В группах пациентов 1, 2 и 3 большую часть составляли дети с симптоматически фокальными формами эпилепсии – 77%, 85% и 86% случаев соответственно. Эпилепсия чаще дебютировала в возрасте до 7 лет, в большинстве случаев первый приступ возник в возрасте от 3 лет 1 месяца до 4 лет 6 месяцев. Более ранний дебют заболевания выявлен у детей, матери которых имели отягощающие факторы во время беременности (угроза прерывания беременности, внутриутробные инфекции) и патологию во время родов ($p < 0,01$), и в группе с выраженными очаговыми нарушениями в неврологическом статусе ($p < 0,05$) и существенным отставанием в развитии на первом году жизни ($p < 0,05$).

В группе пациентов, получавших фенобарбитал, период от дебюта приступов до начала фармакотерапии был минимальным – в среднем один месяц 24 дня, у 94% он был первым АЭП, у 6% был использован после безуспешного лечения другими АЭП. У пациентов, принимавших топирамат, средний срок заболевания до включения препарата в протокол лечения составлял 4 года 8 месяцев, и практически все пациенты (94%) ранее получали терапию другими АЭП. В 61% случаев применялась комбинированная антиэпилептическая терапия. В группе леченных ламотриджином средний срок заболевания был в пределах 5 лет 2 месяцев; все пациенты до его назначения получали другие АЭП. В 90% случаев ламотриджин применялся в комбинации с другими АЭП. Стаж заболевания достоверно коррелировал с количеством АЭП ($p < 0,05$).

У всех пациентов были выявлены выраженные неврологические нарушения в виде спастических парезов, патологии функций черепно-мозговых нервов, мозжечковой симптоматики, задержки развития психического развития – от 71 до 87%. Преобладали вторично-генерализованные судорожные приступы (40 – 50%). Чаше приступы регистрировались у детей с ранним дебютом заболевания ($p < 0,01$). Полное прекращение приступов при использовании препаратов «старого» (фенобарбитал) и «нового» поколений (ламиктал и топамакс) наблюдалось у одинакового числа пациентов – в 26% случаев в каждой группе. Однако отмечено значительное различие в показателях уменьшения частоты приступов на 50% и более. Наибольшее число пациентов с урежением приступов на 50% и более было в группе, принимавшей топирамат, – 61% (19 пациентов). В группе 3 (ламотриджин) аналогичное урежение приступов достигнуто у 14 (45%) пациентов. И всего в 12% (у 4) случаев частота приступов сократилась на 50% и более при использовании фенобарбитала. Соответственно в этой группе был самый высокий процент отсутствия эффекта или он был минимален – 62% (21 пациент). В целом наиболее выраженный положительный эффект в виде полного купирования либо урежения приступов на 50% и более был достигнут в группе пациентов, получавших топирамат, – 87% (27 пациентов). В группе пациентов, принимавших ламотриджин, частота благоприятных исходов составляла 71% (22 пациента), а фенобарбитал – лишь 38% (13 пациентов). Мы не выявили

существенного различия в регистрации положительной динамики на ЭЭГ во всех трех группах. Уменьшение индекса эпилептиформной активности отмечено у 8 (24%) пациентов, принимавших фенобарбитал, у 8 (26%) — топамакс и у 11 (35%) — ламиктал.

Полученные нами результаты коррелируют с данными исследований многих авторов. В своем наблюдении С.Р. Болдырева (2007) [2] отмечает полный контроль приступов у 33% пациентов. В обзоре О.А. Пылаевой и соавт. (2004) [8] эффективность фенобарбитала зафиксирована в 30% случаев терапии барбитуратами. В 75% случаев улучшение состояния пациентов на фоне приема барбитуратов было временным, в дальнейшем частота приступов вновь увеличилась. В исследовании W. Wang et al. (2006) [14] участвовали 2455 пациентов. Через 24 месяца от начала лечения фенобарбиталом у 26,2% приступы исчезли и у 31,3% уменьшились на 75% и более. В наблюдении Valvi C. et al. (2008) [13] хороший контроль над приступами был достигнут у 84,8% детей, леченных фенобарбиталом. В нашем наблюдении фенобарбитал не показал достоверного различия в эффективности при лечении детей с симптоматическими фокальными формами эпилепсии и криптогенными (предположительно симптоматическими) фокальными формами эпилепсии ($p > 0,05$). У пациентов, имевших длительный стаж заболевания, эффективность лечения была сравнима с таковой у лиц с непродолжительным стажем болезни ($p > 0,05$).

В группе пациентов, получавших топирамат, приступы прекратились полностью у 26% и уменьшились на 50% и более у 61%. Мы сравнили наши результаты с данными других авторов. В исследовании К.Ю. Мухина и соавт. (2008) [6] полное купирование приступов отмечалось у 19,5% и 16,5% (36% вместе) пациентов с симптоматическими фокальными формами эпилепсии, по данным Н. Bootsma et al. (2008) [10] — у 20%, Y. Cho et al. (2009) [11] — у 30,4%. Гехт А.Б. и соавт. (2007) [4] отметили медикаментозную ремиссию продолжительностью более года у 47,8% пациентов. К.В. Воронкова и соавт. (2006) [3] зарегистрировали полный контроль над приступами у 48% пациентов. Учащение приступов регистрировалось у 3 — 6% пациентов [2, 6], что сопоставимо с результатами нашего исследования — у 3%. Более высокий результат топирамат показал в лечении пациентов с криптогенными

фокальными формами эпилепсии. В наших исследованиях он оказался эффективным при частых серийных тонических аксиальных спазмах, возникающих во время ночного сна, фокальных гипермоторных приступах, а также при вторично-генерализованных судорожных приступах ($p > 0,05$). Эффективность терапии была выше у пациентов, имевших небольшой стаж заболевания до включения в терапию топамакса ($p = 0,006$).

В группе пациентов, получавших ламотриджин, стойкая клиническая ремиссия была достигнута в 26% случаев и урежение частоты приступов на 50% и более — в 45%. В 6% случаев наблюдалось их учащение. В целом положительный эффект констатирован у 71% пациентов. Эффективность была выше в группе пациентов с более поздним дебютом заболевания ($p = 0,037$). Дети с высокой частотой приступов ($p = 0,031$), получавшие предшествующую терапию несколькими АЭП ($p = 0,008$), имели меньший эффект в лечении.

В исследовании S. Zubcevic et al. (2008) [15] ламотриджин у детей применялся в комбинированной терапии. В результате уменьшение частоты приступов на 75 — 100% отмечалось у 37,7% пациентов, на 50 — 75% — у 21,3%. Ch. Song et al. (2009) [12] при применении ламотриджина у 114 пациентов в дополнительной терапии достиг купирования приступов на 50% и более у 57%. Миронов М.Б. и соавт. (2006) [5] использовал ламотриджин в комбинированной терапии с вальпроатами у лиц женского пола (средний возраст — 14,3 года) — положительный эффект наблюдался в 73,8% случаев: полная терапевтическая ремиссия — в 36,9%, снижение частоты приступов на 50% и более — в 26,9%. Высокую эффективность на фоне приема ламотриджина (100% купирование приступов у 54% пациентов) зарегистрировали Н. Arif et al. (2010) [9]. В нашем наблюдении ламотриджин показал хороший результат в лечении лобной эпилепсии — у 58% пациентов отмечалось значительное уменьшение частоты приступов и у 17% полное их купирование. Большую эффективность ламотриджин показал у больных с фокальными моторными гемиклоническими приступами, а также при вторично-генерализованных судорожных приступах ($p > 0,05$). Н.Ю. Перунова и соавт. (2006) [7] отметили эффективность терапии у пациентов с парциальными приступами в 8% случаев и с вторично-генерализован-

ными в 12%. В наблюдении S. Zubcevic et al. (2008) [15] ламотриджин оказался менее эффективен при парциальных приступах.

Таким образом, АЭП нового поколения, обладая комплексным механизмом воздействия на процессы эпилептогенеза, показали более высокую эффективность в лечении детей с фокальными формами эпилепсии. Создание новых АЭП широкого спектра действия позволит расширить терапевтические возможности в лечении эпилепсии, в особенности фокальные и фармакорезистентные ее формы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян Г. Н., Бадалян О. Л., Бурд С. Г. Гендерные особенности применения ламотриджина // Ж. неврол. и психиатр. — 2006. — Вып. 1. Прил. Эпилепсия. — С.31 — 35.
2. Болдырева С. Р. Сравнительная оценка современных антиэпилептических препаратов при височной медиальной эпилепсии у детей // Клин. эпилептол. — 2007. — № 1. — С. 23 — 27.
3. Воронкова К. В., Пылаева О. А., Петрухин А. С. Эффективность топирамата (топамакса) у больных эпилепсией разного возраста // Ж. неврол. и психиатр. — 2006. — Т. 106, № 6. — С. 34 — 37.
4. Гехт А. Б., Мильчакова Л. Е., Гусев Е. И Опыт применения топамакса: клинический и фармакоэкономический аспекты // Ж. неврол. и психиатр. — 2007. — Т. 107, № 12. — С. 40 — 45.
5. Миронов М. Б., Мухин К. Ю., Петрухин А. С. Эффективность и переносимость дополнительной терапии ламикталом при эпилепсии у женщин // Ж. неврол. и психиатр. — 2006. — Вып. 1. Прил. Эпилепсия. — С. 59 — 63.
6. Мухин К. Ю., Тысячина М. Д., Мухина Л. Н. Сравнительная эффективность и переносимость топирамата, вальпроатов и карбамазепина в монотерапии эпилепсии у детей и молодых взрослых // Рус. ж. детск. неврол. — 2008. — Т. 3, № 2. — С. 3 — 48.
7. Перунова Н. Ю., Сорокова Е. В., Шершевер А. С. Эффективность ламиктала в лечении резистентных форм эпилепсии // Рус. ж. детск. неврол. — 2006. — Т. 1, № 1. — С. 33 — 37.
8. Пылаева О. А., Петрухин А. С., Воронкова К. В. Эффективность и безопасность антиэпилептической терапии у детей (сравнительная оценка препаратов вальпроевой кислоты и барбитуратов) // Ж. неврол. и психиатр. — 2004. — Т. 104, № 8. — С. 61 — 65.
9. Arif H., Buchsbaum R., Pierro J., Whalen M. et al. Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy // Arch. Neurol. — 2010. — Vol. 67, № 4. — P. 408 — 415.
10. Bootsma H. P., Ricker L., Diepman L., Gehring J. et al. Long-term effects of levetiracetam and topiramate in clinical practice: A head-to-head comparison // Seizure. — 2008. — Vol. 17, № 1. — P. 19 — 26.
11. Cho Y. J., Heo K., Kim W. J., Jang S. H. et al. Long-term efficacy and tolerability of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: an observational study // Epilepsia. — 2009. — Vol. 50, № 8. — P. 1910 — 1919.
12. Song Ch., Chen H., Xiaoyong Wang X. The efficacy and tolerability of lamotrigine adjunctive/monotherapy in patients with partial seizures refractory to poly-AEDs // J. Nanjing Med. Univ. — 2009. — Vol. 23. — Issue 5. — P.322 — 327.
13. Valvi C., Daga S., Kabade U., Agarwal M. Childhood epilepsy: Management in resource-limited setting // Ann. Indian Acad. Neurol. — 2008. — Vol. 11, № 1. — P. 33 — 36.
14. Wang W. Z., Wu J. Z., Dai X. Y., Wang T. P. et al. Evaluation of the efficacy of phenobarbital in treatment of epilepsy in rural areas: study of 2455 patients in rural China // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 2006. — Vol. 86, № 19. — P. 1297 — 1300.
15. Zubcevic S., Cengic A., Catibusic F., Uzicanin S. Use of lamotrigine in medically intractable epilepsies in children // Med. Arh. — 2008. — Vol. 62, № 3. — P. 162 — 164.

УДК 616.36-002.2:[615.281.8+615.37]

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СОЧЕТАННОЙ HBV/HCV-ИНФЕКЦИЕЙ

Оксана Львовна Соболевская*, Ольга Владимировна Корочкина

Нижегородская государственная медицинская академия

Реферат

Цель. Оценка эффективности тритерапии больных с хронической сочетанной HBV/HCV-инфекцией с высокой репликативной активностью обоих вирусов α -интерфероном короткого действия (альтевир) в комбинации с рибавирином и атипичными нуклеозидами (телбивудин или энтакавир).

Методы. 12 больных получали альтевир в комбинации с рибавирином и телбивудином, 5 — альтевир в комбинации с рибавирином и энтакавиром. Лечение альтевиром и рибавирином продолжалось 48 недель, атипичные нуклеозиды больные получали еще 4 недели. Динамическое обследование включало оценку активности аминоксифераз, наличия HBeAg/antiHBe, HBV ДНК и HCV РНК.

Результаты. Положительный эффект от противовирусной терапии в отношении хронического гепатита В в виде стойкого исчезновения HBV ДНК и сероконверсии HBeAg в antiHBe наблюдался у 53% больных, хроническо-го гепатита С (стойкое исчезновение HCV РНК) — у 82,4%. Формирование мутантного штамма HBV зарегистриро-вано лишь у одного больного.

Выводы. При хронической сочетанной HBV/HCV-инфекции с высокой репликативной активностью лечение можно дополнять α -интерфероном короткого действия в сочетании с рибавирином и препаратами из группы атипичных нуклеозидов.

Ключевые слова: сочетанная HBV/HCV-инфекция, противовирусная терапия, атипичные нуклеозиды.

* Автор для переписки: vad5584@yandex.ru