

тазона фураат ($p < 0,05$). Итоговая оценка эффективности использования топических кортикостероидов представлена в таблице.

По нашим данным, степень увеличения глоточной миндалины, выявляемая при задней риноскопии и пальцевом исследовании носоглотки, может быть обусловлена не только истинной гипертрофией лимфоидной ткани, но и воспалительными и аллергическими изменениями, которые уменьшаются на фоне лечения топическими кортикостероидами. Это утверждение совпадает с данными других авторов [3,6,7], в соответствии с которыми, в основу медикаментозного лечения хронического аденоидита у детей с отягощенным аллергоанамнезом в первую очередь следует ставить не антибактериальные средства, а десенсибилизирующую терапию, в том числе топические кортикостероиды. У детей, страдающих аллергическим ринитом, в процесс

может вовлекаться слизистая оболочка придаточных пазух носа, развивается отек аденоидных вегетаций, стимулируя их гипертрофию. Проводимая в таких случаях аденотомия не дает ожидаемого терапевтического результата, у больных вновь развивается затруднение носового дыхания из-за развития аллергического воспаления аденоидных вегетаций [3,6,7].

Таким образом, применение топического кортикостероида мометазона фураата в виде назального спрея в дозе 50 мкг однократно утром на протяжении 30 дней приводило к исчезновению симптомов воспаления, в том числе и аллергического, и значительно уменьшало объем лимфоидной ткани в носоглотке. В лечении хронического аденоидита с гипертрофией глоточной миндалины у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом рекомендован курс топических кортикостероидов как альтернатива аденотомии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антониев В.Ф., Аксенов В.М. Новый взгляд на гипертрофию глоточной миндалины: аденоиды или аденоидная болезнь? // Вестник оториноларингологии. — 2004. — № 4. — С.23-24.
2. Борзов Е.В. Факторы риска развития аденоидных вегетаций у детей // Вестник оториноларингологии. — 2003. — № 2. — С.22-23.
3. Быкова В.П., Антонова Н.А. Клинико-морфологический анализ аденоидных вегетаций у детей // Вестник оториноларингологии. — 2000. — № 5. — С.9-10.
4. Елагина И.Е., Богомильский М.Р. Распространенность патологии лимфоглоточного кольца у детей Московского региона // Педиатрия. — 2004. — С.97-101.
5. Маккаев Х.М. Клинико-патогенетические основы и эффективность сочетанной терапии хронического аденоидно-тонзиллита у детей: Автореф. дисс...докт. мед. наук. — М., 2003. — С.29-37.
6. Нейвирт Э.Г., Пухлик С.М. Аденоидные вегетации — состояние проблемы // Вестник мирской медицины. Украина. — 2000. — № 3. — С.21-27.
7. Саидов М.З. Клиническая значимость иммунологических исследований на примере аденоидных вегетаций у часто болеющих детей // Иммунология. — 2006. — № 4. — С.236-241.
8. Солдатов И.Б. Функциональные особенности лимфо-аденоидного глоточного кольца: Руководство по оториноларингологии. — М., 1997. — С.295-299.

Адрес для переписки:

г. Иркутск пер. Деповской 6А -15, тел. 59-47-04, врач-оториноларинголог Предеина Ирина Георгиевна, Дронова Марина Анатольевна врач-аллерголог.

© ГОЛЬТВАНИЦА Г.А., ШИРШОВ Ю.А., МАРУЕВА Н.А., КРИЦКАЯ Ю.А., ЛЕОНТЬЕВА Е.В., ПЕТРОВА.П. — 2008

ПРИЧИНЫ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (по данным Читинского областного ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА)

Г.А. Гольтваница, Ю.А. Ширшов, Н.А. Маруева, Ю.А. Крицкая, Е.В. Леонтьева, А.П. Петров

(Читинская областная детская клиническая больница, гл. врач — В.В. Комаров; Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин)

Резюме. Проанализирована противосудорожная терапия у 228 детей с фармакорезистентными эпилепсиями, возраст от 4 месяцев до 15 лет. Уровень противосудорожных препаратов в плазме, не соответствующий терапевтическому, зарегистрирован у 160, иррациональная политерапия — у 69, неадекватность препарата форме эпилепсии и типу припадков — у 65 пациентов. Достижение терапевтического уровня концентрации в плазме привело к ремиссии припадков у 79, снижению частоты более чем на 50 % — у 30, менее чем на 50 % — у 17 пациентов. Перевод с режима политерапии на монотерапию сопровождался ремиссией — у 36, снижением частоты более чем на 50 % — у 11, менее чем на 50 % — у 7 пациентов. При назначении препарата соответственно форме эпилепсии и типу припадков ремиссия зарегистрирована у 21, снижение частоты более чем на 50 % — у 11, менее чем на 50 % — у 9 пациентов.

Ключевые слова: эпилепсия фармакорезистентная, терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов в плазме, иррациональная политерапия.

REASONS OF CHILDREN'S AND TEENAGERS' PHARMACOLOGY RESISTANCE TO EPILEPSY (ON THE DATA OF CHITA REGION ANTIEPILEPTIC CENTRE)

G.A. Goltvanitza, Yu.A. Shirshov, N.A. Maruyeva, Yu.A. Kritzkaya, E.V. Leontyeva, A.P. Petrov

(Regional Children's Clinical Hospital, Chita State Medical Academy)

Summary. Antiepileptic therapy of 228 children with pharmacology resistance to epilepsies, aged from 4 months to 15 years, has been analyzed. The level of antispasmodic preparations in plasma, not corresponding to therapeutic one, is registered in 160 cases; irrational polytherapy in 69 cases; no adequacy of preparation to the form of epilepsy and the type of attacks in 65 cases. The achievement of therapeutic level of concentration in plasma led to the remission of epileptic attacks in 79 cases; the reduction of frequency more than 50 % in 30 cases, less than 50 % in 17 cases. The transition from polytherapy to monotherapy caused remission in 36 cases; the reduction of frequency more than 50 % in 11 cases, less than 50 % in 7 cases. When the medicine was prescribed in accordance with the form of epilepsy and the type of attacks remission is registered in 21 cases, the reduction of frequency more than 50 % in 11 cases, less than 50 % in 9 cases.

Key words: pharmacology resistant epilepsy, therapeutic medicinal monitoring of anticonvulsive preparations in plasma, irrational polytherapy.

До внедрения новых антиэпилептических препаратов (АЭП) доля фармакорезистентных эпилепсий составляла 20–30% от всех форм заболевания [2,6,12]. Однако и после появления препаратов последнего поколения в клиническую практику (ламотриджин, топирамат, вигабатрин, леветирацетам), количество фармакорезистентных форм заболевания осталось практически на прежнем уровне [7]. Истинная лекарственная резистентность — отсутствие контроля приступов при последовательном применении монотерапии препаратами первой и второй очереди выбора в максимально переносимой дозе; отсутствие эффекта при политерапии в виде комбинации двух основных антиконвульсантов, либо от политерапии в виде комбинации основных АЭП с антиконвульсантами последнего поколения [10].

Особые трудности возникают при лечении эпилепсии в детском возрасте. В связи с ускорением метаболизма, высокой активностью микросомальных ферментов печени, традиционный расчет дозы на килограмм веса тела не всегда оправдан. У детей наряду с электроэнцефалографическим мониторингом требуется контроль уровня АЭП в сыворотке крови [9]. Мониторинг уровня препарата в сыворотке крови (терапевтический лекарственный мониторинг — ТЛМ) может оказать существенную помощь в подборе эффективных схем индивидуального лечения [1,4,8].

Причинами фармакорезистентности могут быть: некорректная дозировка АЭП, неправильный выбор препарата, иррациональная политерапия [3,12,13]. Иррациональная политерапией называется применение более одного противосудорожного препарата, при неправильном выборе, недостаточной дозе основного препарата, без учета особенностей их фармакокинетического взаимодействия [3,5,11]. Целью настоящего исследования явилось изучение причин фармакорезистентности эпилепсии у детей и подростков, для оптимизации лечения заболевания.

Материалы и методы

В исследование включено 228 детей и подростков обоих пола, направленных в областную противосудорожную

компьютерный электроэнцефалограф «Нейрон-Спектр-2» (Таганрог, Россия) по стандартной методике [2], в системе отведений Юнга (Jung J., 1953).

Всем пациентам при обращении за консультацией и при динамическом наблюдении проводили ТЛМ антиконвульсанта в плазме. Для этого использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовой детекцией. Изучали концентрацию следующих препара-

Таблица 2

Частота ошибок выбора АЭП при фармакорезистентных эпилепсиях

Форма эпилепсии	Число наблюдений	
	абс.	%
Генерализованная:	53	81,5
- тонико-клонические приступы	27	41,5
- абсансы	19	29,2
- миоклонические приступы	4	6,2
- атонические приступы	3	4,6
Парциальная	12	18,5
Всего	65	100,0

ратов: барбитуратов, фенитоина, сукцинимидов, карбамазепина, вальпроатов, бензодиазепинов. За терапевтические концентрации приняты следующие значения: для бар-

Таблица 3

Результаты фармакотерапии эпилепсии после коррекции дозы препарата с достижением терапевтического уровня в плазме

Отличный эффект *		Хороший эффект ^		Удовлетворительный эффект #		Отсутствие эффекта	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
79	49,4	30	18,8	17	10,6	34	21,3

Примечание: * — полное прекращение припадков; ^ — снижение частоты припадков на 50%; # — снижение частоты припадков менее чем на 50%.

битуратов 10–20 мг/л, фенитоина — 10–20 мг/л, сукцинимидов — 40–100 мг/л, карбамазепина — 6–12 мг/л, бензодиазепинов — 0,025–0,075 мг/л, вальпроатов — 40–120 мг/л [8]. По результатам ТЛМ проведена коррекция лечения путем изменения дозы АЭП до достижения терапевтической концентрации в плазме.

Таблица 1

Концентрация АЭП в плазме при фармакорезистентных эпилепсиях

Препарат	n	Концентрация АЭП					
		ниже нормы		норма		выше нормы	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
барбитураты	104	52	50,0	50	48,1	2	1,9
карбамазепин	62	41	66,2	21	33,8	-	-
фенитоин	39	24	61,5	15	38,5	-	-
сукцинимидов	17	11	64,7	6	35,3	-	-
вальпроаты	35	19	54,3	15	42,9	1	2,8
бензодиазепины	13	6	46,2	3	23,1	4	30,7
Всего	270	153	56,6	110	40,7	7	2,6

Примечание: n — число измерений.

кий центр (ОПЭЦ) с фармакорезистентными эпилепсиями. Возраст пациентов от 4 месяцев до 15 лет. Продолжительность заболевания составила от 2 месяцев до 10 лет. Срок катamnестического наблюдения от 6 месяцев до 3 лет. Использовалась нозологическая постановка диагноза согласно критериям диагностики Международной классификации болезней — МКБ-10. В группе наблюдения 113 (49,5%) пациентов страдали симптоматическими формами эпилепсии, 69 (30,3%) — идиопатическими, 46 (20,2%) — криптогенными. Когнитивные нарушения выявлены у 133 (58,3%) пациентов.

Неврологическое исследование проводили в соответствии с общепринятыми стандартами. Для диагностики когнитивных расстройств применяли нейропсихологическое тестирование. Для ЭЭГ использовали 16-канальный

Результаты и обсуждение

Исследование концентрации АЭП в плазме крови при первичной консультации выявило уровень АЭП, не соответствующий терапевтической норме у 160 (70,2%) детей (табл. 1).

Проанализирована роль иррациональной политерапии и неадекватно выбранного препарата в формировании фармакорезистентности. Лечение эпилепсии в режиме политерапии проводилось у 77 (33,8%) пациентов, монотерапии — у 151 (66,2%). В группе политерапии 72 (93,5%) пациента получали два,

5 (6,5%) — три антиконвульсанта.

Проанализирована адекватность назначения АЭП форме эпилепсии и типу приступов (табл. 2). Неадекватный подбор АЭП, без учета формы эпилепсии и типа припадков выявлен у 65 (24,2%) пациентов.

Проведена коррекция лечения в виде замены АЭП на соответствующий форме эпилепсии и типу припадков, изменения дозы препарата, подбора рациональной политерапии. Коррекция дозы с достижением терапевтической концентрации препарата сопровождалась достижением ремиссии у 79 (49,4%), снижением частоты припадков на 50 % — у 30 (18,8%), менее чем на 50 % — у 17 (10,6%) (табл. 3).

Перевод больных с режима политерапии на моно-

терапию также позволил добиться положительной динамики. Так из 77 пациентов, получавших политерапию, монотерапию стали получать 69 (89,6%). Из них у 36 (52,2%) достигнута ремиссия припадков, у 11 (15,9%) — снижение частоты приступов более чем на 50%, у 7 (10,2%) — снижение частоты приступов менее чем на 50%, у 15 (21,7%) — эффекта не отмечалось. На политерапии осталось 8 (10,4%) пациентов, что обусловлено тяжестью заболевания, нежеланием родителей менять лечение.

Соответствующий форме эпилепсии и типу припадков препарат назначен 65 (28,5%) пациентам, что привело к ремиссии у 21 (32,3%), снижению частоты приступов более чем на 50% — у 11 (16,9%), менее чем на 50% — у 9 (13,8%), у 14 (21,5%) — состояние не изменилось.

Таким образом, коррекция противосудорожной терапии с достижением терапевтической концентрации в плазме привела к улучшению (полная ремиссия, уменьшение частоты приступов) у 126 (78,8%) пациентов, перевод на монотерапию — у 54 (78,3%), замена АЭП на соответствующий форме эпилепсии и типу припадков — у 41 (63,1%),

Приведем несколько примеров из группы наблюдения.

Больной Е.М., 7 лет. Диагноз: идиопатическая генерализованная эпилепсия.

Родился от первой беременности, во время которой у матери отмечались обмороки, масса при рождении 2140 г. Выписан из роддома с диагнозом натальная краниоспинальная травма. С четырех месяцев появились судорожные приступы с потерей сознания, частота — четыре в месяц, задержка психомоторного развития. Назначен фенobarбитал 25 мг на ночь — без эффекта. Добавление в лечение с трех лет депакина 300 мг в сутки также не сопровождалось улучшением.

Заключение ЭЭГ: на фоне умеренных общемозговых изменений биоэлектрической активности мозга во время фотостимуляции зарегистрированы разряды эпилептиформной активности в задних отделах полушарий. При исследовании концентрации препаратов в сыворотке крови обнаружены следующие значения: барбитураты (фенobarбитал) — 4,5 мкг/мл, вальпроаты (депакин) — 14,6 мкг/мл.

Проведена коррекция терапии: отмена фенobarбитала, наращивание дозы депакина (депакин хроно 450 мг 2 раза в

день). Концентрация вальпроата в сыворотке крови после подбора терапии составила 70 мкг/мл. Ремиссия припадков 3 года.

В этом наблюдении перевод с иррациональной политерапии на монотерапию депакином хроно с достижением терапевтической концентрации в сыворотке крови привело к прекращению приступов.

Больной Л.В., 12 лет. Диагноз при направлении: эпилепсия симптоматическая генерализованная, частота приступов 2 раза в месяц.

Мальчик от четвертой беременности, вторых родов, протекавших стремительно. Масса при рождении 4200 г. Развивался нормально. Перенес ушиб головы (удар качелями) без потери сознания.

Первые приступы с тоническими генерализованными судорогами и потерей сознания начались с двух лет шести месяцев, длительностью до 30 секунд, с частотой 1-2 в неделю. Назначен дифенин 117 мг по 2,5 таблетки в сутки, фенobarбитал 100 мг в сутки, депакин 900 мг в сутки. На фоне терапии приступы сохранялись с прежней частотой, стали несколько короче.

После обращения к нам проведено исследование. Заключение ЭЭГ: при гипервентиляции зарегистрирована эпилептиформная активность с акцентом в левой центральной области. В плазме концентрация фенитоина (дифенин) — 3,8 мкг/мл, барбитуратов (фенobarбитал) — 9,9 мкг/мл, вальпроатов (депакин) — 54,0 мкг/мл. Проведена коррекция терапии: отмена фенobarбитала, дифенина. Рекомендовано лечение: вальпроаты (конвулекс 300 мг), 900 мг в сутки, ламотриджин (ламолеп 100 мг), 150 мг в сутки. Ремиссия припадков 6 месяцев.

В представленном наблюдении иррациональная политерапия тремя препаратами была заменена на дуотерапию с положительным эффектом.

Таким образом, факторами риска формирования резистентности эпилепсии явились: низкая терапевтическая концентрация АЭП в сыворотке крови (70,2% случаев), иррациональная политерапия (30,3%), неадекватный подбор препарата без учета формы эпилепсии и типа припадков (28,5%). Коррекция противосудорожной терапии с достижением терапевтической концентрации в плазме привела к улучшению в 78,8%, замена АЭП на соответствующий форме эпилепсии — в 63,1%, перевод с иррациональной политерапии на монотерапию — 78,3 % случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гехт А.Б. Современная стратегия лечения эпилепсии // Фарматека. — 2002. — № 1. — С.15-23.
2. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология. — М.: МИА, 2002. — 416 с.
3. Зенков Л.Р. Лечение фармакорезистентных эпилепсий // Русский медицинский журнал. — 2001. — Т.9, № 7-8. — С.300-304.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. — М.: Арт-Бизнес Центр, 2000. — 319 с.
5. Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов // Фарматека. — 2002. — № 1. — С.56-64.
6. Студеникин В.М., Маслова О.И., Шелковский В.И. Эпилепсия у детей и ее лечение // Фарматека. — 2002. — № 1. — С.34-37.
7. Формулярный подход к назначению антиэпилептических препаратов в нейрорепедиатрии (методическое пособие для врачей) / Под ред. А.А. Баранова. — М.: Медицина, 2003. — 28 с.
8. Эди М.Ж., Тайпер Д.Х. Противосудорожная терапия. — М.: Медицина, 1983. — 384 с.
9. Chadwick D. Standard approach to antiepileptical drug treatment in the United Kingdom // Epilepsia. — 1994. — Vol. 4. — P.3-10.
10. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition // Seizure. — 2002. — Vol. 11. — P.77-84.
11. Mattson R.H., Cramer J.A. Crossover from polytherapy to monotherapy in primary generalized epilepsy // The American journal of Medicine. — 1988. — Vol. 84, 1a. — P.23-28.
12. Reunolds E.H., Shovron S.D. Monotherapy or polytherapy? // Epilepsia. — 1981. — Vol. 22. — P.110.
13. Shorvon S.D., Reunolds E.H. Reduction in polypharmacy for epilepsy // Br. Med. J. — 1979. — Vol. 2. — P.1023-1025.

Адрес для переписки:

г. Чита, Северный мкр., 6-17.

г. Чита, ул. Бабушкина дом 31, кв. 39, 672039; мобильный тел: 8 914 455 65 13; дом. тел: 8 (3022) 41 68 09; e-mail: goltyv91@mail.ru.

Галина Анатольевна Гольтваница, к.м.н., заведующая областной детской поликлиники, руководитель областного противоэпилептического центра,