

УДК 616.853-085.2-06-085.357-053.2

О. Ю. Сухоносова
**АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ,
 ТА ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ТЕРАПІЇ**

О. Ю. Сухоносова
**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ,
 И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ**

O. Yu. Sukhonosova
**ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT IN CHILDREN WITH EPILEPSY
 AND WAYS OF IMPROVEMENT TREATMENT**

У статті подано результати аналізу ефективності медикаментозного лікування 240 дітей, хворих на епілепсію, при довготривалому спостереженні, в залежності від форми епілепсії та дози антиконвульсантів. Показано, що в групі дітей, які отримували антиконвульсанти від мінімальної терапевтичної до середньої терапевтичної дози достовірна більшість дітей з ідіопатичними формами епілепсії — 66 % від усіх хворих на цю форму, а в групі хворих, які отримували антиконвульсанти від середньої до максимальної терапевтичної дози, переважали діти із симптоматичними формами (74 %). Виявлені фактори, які впливають на формування фармакорезистентності, та визначені шляхи оптимізації терапії.

Ключові слова: діти, епілепсія, протисудомні препарати, ефективність протиепілептичної терапії

В статье представлены результаты анализа эффективности медикаментозного лечения 240 детей, больных эпилепсией, при длительном наблюдении, в зависимости от формы эпилепсии и дозы антиконвульсантов. Показано, что в группе детей, получавших антиконвульсанти от минимальной терапевтической до средней терапевтической дозы достоверное большинство детей с идиопатическими формами эпилепсии — 66 % от всех пациентов с этой формой, а в группе больных, получавших антиконвульсанти от средней до максимальной терапевтической дозы, преобладали дети с симптоматическими формами (74 %). Выявлены факторы, влияющие на формирование фармакорезистентности, и определены пути оптимизации терапии.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, противосудорожные препараты, эффективность противосудорожной терапии

The article presents the results of analysis of the effectiveness of drug treatment of 240 children with epilepsy during long-term follow depending on the form of epilepsy and anticonvulsant doses. It is shown that in a group of children treated with anticonvulsants from minimal to moderate therapeutic dose significant majority of children with idiopathic epilepsy — 66 % of all patients with this form, and in patients treated with anticonvulsants from medium to maximum therapeutic dose was dominated by children with symptomatic forms (74 %). The factors influencing the formation of pharmacoresistant and identified ways to optimize therapy.

Keywords: children, epilepsy, anticonvulsants, the effectiveness of antiepileptic therapy

Епілепсії і судомні синдроми є одними з найбільш частих захворювань нервової системи. За даними ВООЗ, близько 60 мільйонів людей в світі страждає на епілепсію [1, 2]. Поширеність епілепсії в загальній популяції є досить високою і складає 5—10 випадків на 1000 населення. Частота епілепсії серед різних вікових груп коливається в межах від 0,3 до 2 % [2, 3].

За даними МОЗ України за 2013 р. в нашій країні поширеність епілепсії і епілептичних синдромів серед дітей склала 3,2 на 1000 дитячого населення. Серед дитячого населення Харківської області цей показник становить 310,97 на 100 тис. Показник інвалідності становить 10,2 на 10 тис. серед дітей віком до 18 років. Висока поширеність епілепсії з тенденцією до підвищення, соціальна дезадаптація й інвалідизація хворих, істотна питома вага пацієнтів з резистентним перебігом захворювання визначають необхідність покращання ефективності протиепілептичної терапії у дітей.

Епілепсія негативно впливає на всі сторони життя дітей, які страждають на епілепсію, спричиняє суттєві обмеження, які не дозволяють їм повноцінно реалізувати себе в усіх сферах життєдіяльності. Тому однією з найважливіших проблем є терапія епілептичних розладів з метою досягнення ремісії та поліпшення якості життя хворих.

Алгоритм діагностики епілепсії включає опис феноменології нападу, проведення диференціального діагнозу (епілептичний, неепілептичний), визначення (систематизація) нападу, локалізації епілептичного вогнища, етіології, встановлення форми епілепсії.

Диференціальна діагностика епілептичних нападів проводиться із застосуванням додаткових методів дослідження, таких як електроенцефалографія (ЕЕГ), ЕЕГ-відеомоніторинг, ультразвукова транскраніальна доплерографія, магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку, отоневрологічне обстеження, ендокринологічне обстеження, нейропсихологічне дослідження, лабораторні дослідження, генетичне дослідження, тривалий моніторинг артеріального тиску, ЕКГ-моніторинг.

Під час діагностики треба пам'ятати про особливості дитячої епілепсії, а саме: наявність доброякісних форм, катастрофічних епілептичних енцефалопатій, еволюцію синдромів, високий зв'язок нападів і епілептичної активності з розвитком дитини.

Існують медикаментозний (прийом препаратів) та немедикаментозний (кетогенна дієта, нейрохірургічні втручання, вагусна стимуляція, психотерапія) варіанти терапії. Що стосується медикаментозної терапії, то на теперішній час FDA схвалено 24 протиепілептичні препарати для лікування епілепсії, це майже 105 комбінацій.

Вимоги до антиепілептичних препаратів (АЕП) — «ідеальний АЕП»:

- усувати напади в монотерапії;
- мати достатнє «терапевтичне вікно», по можливості широкий спектр;
- мати мінімальну токсичність;
- усувати міжнападні неврологічні, психічні та поведінкові розлади;
- мати нейропротекторний ефект;
- профілактика прогресування процесу.

Під час призначення протіепілептичних препаратів у дітей треба дотримуватися певної методології терапії:

1. Лікування епілепсії та епілептичних синдромів у дитячому віці доцільно починати з монотерапії;

2. При резистентних до монотерапії нападах (з попереднім використанням різних груп АЕП) використовують раціональну політерапію;

3. При політерапії враховують синергізм дії препаратів щодо певних типів нападів;

4. При політерапії особливу увагу приділяють фармакокінетичним і фармакодинамічним взаємодіям препаратів (ефективність, можливі побічні ефекти) [3—6].

Мета дослідження: проаналізувати ефективність протіепілептичної терапії у дітей при довготривалому спостереженні в залежності від форми епілепсії та дози антиконвульсантів та виявити фактори, які впливають на формування фармакорезистентності.

Під нашим спостереженням перебували 240 дітей у віці від 5 місяців до 17 років, які страждають на епілепсію. Усім пацієнтам проводили: збирання анамнезу, соматичний та неврологічний огляди; ЕЕГ, при необхідності — тривалий ЕЕГ-моніторинг у неспанні, ЕЕГ сну, магнітно-резонансну томографію або (і) нейросонографію, консультації та обстеження у суміжних спеціалістів (в тому числі генетиків). До початку терапії та кожні 6 місяців протягом нагляду проводили загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів, аналіз тривалості кровотечі, згортання крові, визначення АСТ, АЛТ, білірубину

крові. З метою верифікації діагнозу використовували таку медичну документацію: індивідуальні карти амбулаторного хворого, виписки із стаціонару, дані додаткових методів дослідження.

Ідіопатичну форму епілепсії було діагностовано у 62 дітей (26 %), криптогенну — у 27 (11 %) і симптоматичну — у 151 (63 %).

Призначення антиконвульсантів проводили відповідно до рекомендацій Міжнародної протіепілептичної ліги (ILAE, 2001—2004) з урахуванням клінічних проявів і даних ЕЕГ. Пацієнти, які були включені в наше дослідження, отримували такі препарати: карбамазепін, вальпроати, бензобітал, ламотриджин, топірамат, леветирацетам, окскарбазепін, фенобарбітал та клоназепам. До моменту початку дослідження 150 з 240 хворих перебували на монотерапії та 90 — на політерапії, з них два препарати отримували 86 пацієнтів і три антиконвульсанта — 4 хворих. Усіх пацієнтів було поділено на 4 групи в залежності від дози прийому антиконвульсантів, відповідно до [6]:

1-ша група — доза протіепілептичного препарату (ПЕП) нижче мінімальної терапевтичної, мг/кг/добу

2-га група — від мінімальної терапевтичної до середньої терапевтичної дози, мг/кг/добу

3-тя група — від середньої до максимальної терапевтичної дози, мг/кг/добу

4-та група — більш максимальної терапевтичної дози, мг/кг/добу (таблиця).

Дози протіепілептичних препаратів по групах хворих

Назва препарату	1 група	2 група	Середня терапевтична доза, мг/кг/добу	3 група	4 група
Карбамазепін	20	20—25	25	25—30	30
Вальпроати	20	20—30	30	30—40	40
Бензобітал	3	3—4,5	4,5	4,5—6	6
Фенобарбітал	3	3—4,5	4,5	4,5—6	6
Ламотриджин з вальпроатами	1	1—2,5	2,5	2,5—5	5
Ламотриджин з ензиміндукуючими ПЕП	5	5—10	10	10—15	15
Топірамат	5	5—7	7	7—9	9
Клоназепам	0,1	0,1—0,15	0,15	0,15—0,2	0,2
Леветирацетам	10	10—35	35	35—60	60
Оскарбазепін	30	30—35	35	35—40	40

Тривалість спостереження склала 3 роки. Пацієнти або батьки вели щоденник обліку прийому препарату, нападів, корекції доз та зміни маси тіла.

При оцінці ефективності протисудомної терапії оцінювали такі показники: ремісія, скорочення нападів більш 50 %, скорочення нападів менш 50 %, частіші напади, відсутність ефекту. Позитивним результатом вважали ремісію та скорочення нападів більш 50 %, негативним — неефективність терапії (збільшення кількості нападів та відсутність ефекту). Також враховували утримання на терапії більш ніж 6 місяців, можливість відміни препарату після тривалого прийому та відсутність нападів без ПЕП.

Контроль концентрації препарату (у разі можливості проведення) в крові проводили при припиненні приступів, неефективності терапії, виникненні побічних ефектів, і при завершенні дослідження. Збір крові здійснювали до прийому ранкової дози препарату. У день забору

крові визначали масу тіла пацієнта і відносну дозу препарату (мг/кг).

Під час корекції терапії ми користувалися такими положеннями [5, 6]:

- У разі неефективності препарату першої черги — раціональний вибір другого препарату як монотерапії або в поєднанні з іншим препаратом. Перехід від одного виду терапії до наступного повинен пройти перехідну фазу, де обидва препарати приймаються в повній дозі.

- Протягом цієї фази (яка повинна бути настільки тривалою, щоб дозволити порівняти попередню монотерапію з наступною) ефект комбінації двох препаратів тестується.

- Виявлення або підтвердження низького рівня препарату.

- Попередження токсичної дії.

- Вплив на концентрацію у випадках комбінацій ліків.

На початку дослідження 1 групи пацієнтів склали 52 дитини. З них 26 пацієнтів (50 %) мали напади. Після корекції дози 14 пацієнтів перейшли до 2 групи — напади були відсутні, 12 дітей перейшли спочатку до 2, а потім до 3 групи, напади відсутні — 2 дитини, скорочення нападів більш 50 % — 2 дитини, відсутність ефекту та перехід на політерапію — 8 дітей. 26 пацієнтів не мали нападів, з них 7 було знято з терапії у зв'язку з тривалим прийомом ПЕП, нормалізацією ЕЕГ та відсутністю нападів більш ніж 3 роки. Таким чином, наприкінці терміну дослідження 1 групи склали 19 дітей.

На початку дослідження 2 групи пацієнтів склали 98 дітей. У 66 дітей відмічалася ремісія, проводилася корекція з урахуванням зміни маси тіла. 32 пацієнти (32,6 %) мали напади. Після корекції дози: 30 пацієнтів перейшли до 3 групи — напади були відсутні у 12 дітей, скорочення нападів більш 50 % — 6 пацієнтів, відсутність ефекту — заміна препарату та перехід на політерапію — 12 дітей. Таким чином, наприкінці терміну дослідження 2 групи склали 68 дітей. Звертає увагу той факт, що в цієї групі була достовірна більшість дітей з ідіопатичними формами епілепсії — 41 дитина (66 % від усіх хворих на цю форму). Контроль концентрації препарату (вальпроатів) в крові при неефективності терапії виявив достатню концентрацію у 52 % пацієнтів — була проведена заміна препарату або перехід на політерапію, недостатню концентрацію — у 48 % хворих — їм було збільшено дозу препарату і вони перейшли до 3 групи.

На початку дослідження 3 групи пацієнтів склали 76 дітей. У 56 % пацієнтів було досягнуто стійкої ремісії. 22 пацієнти (28,9 %) мали напади. Після корекції терапії напади були відсутні у 2 дітей, скорочення нападів більш 50 % — 4 пацієнти, відсутність ефекту — заміна препарату та перехід на політерапію — 16 дітей. Таким чином, наприкінці терміну дослідження 3 групи склали 60 дітей. Треба відмітити, у пацієнтів, які мали напади, терапевтично резистентні відмічалася вірогідно більш (98 %) симптоматичні форми епілепсії. Контроль концентрації препарату (вальпроатів) в крові при неефективності терапії виявив достатню концентрацію у 92 % пацієнтів — була проведена заміна препарату або перехід на політерапію, недостатню концентрацію 8 % хворих — їм було збільшено дозу препарату, але вона не перевищувала максимальну терапевтичну дозу.

В 4 групі було 14 дітей. Напади відзначалися у 10 дітей. Корекція не мала позитивних результатів у 8 пацієнтів, це були діти з важкими симптоматичними формами епілепсії. Контроль концентрації препарату (вальпроатів) в крові при неефективності терапії не виявив перевищення допустимі концентрації препаратів в плазмі. Цим пацієнтам було проведено перехід на політерапію.

Таким чином, вдалося добитися позитивних результатів (ремісія та скорочення нападів більш 50 %) у 185 дітей (77 %), 7 дітей (3 %) знято з терапії. У 48 дітей (20 %) досягти ремісії не вдалося.

При проведенні кореляційного аналізу між неефективністю терапії та клініко-інструментальними ознаками була виявлена кореляційна залежність від таких факторів: частота нападів 7 і більше на добу (84 %), початок захворювання у віці до 3 років (43 %), супутні кардіологічні та ендокринологічні захворювання (24 %), наявність вогнищевих неврологічних симптомів (86 %), інтелектуально-мнестичні зниження (91 %), зміни фонової активності на ЕЕГ (67 %) (продовжене регіональне

уповільнення біоелектричної активності головного мозку та комплекси «спайк — хвиля»), наявність епілептиформних феноменів під час ЕЕГ сну (34 %), зміни при нейрорадіологічному дослідженні — 76 % (особливо скронева локалізація), етіологічний чинник (перинатальні ураження ЦНС, вроджені аномалії розвитку, метаболічні порушення).

Таким чином, досягнення ремісії можливо при тривалому нагляді (моніторингу) за дитиною з епілепсією, в тому числі амбулаторно, при можливості використання аналізу концентрації ПЕП в плазмі крові, забезпеченні протисудомними препаратами, при правильній тактиці лікування та виконанні протоколів лікування дітей, хворих на епілепсію. Тому на сьогоднішній день у Харківській області актуальні такі завдання з удосконалення неврологічної допомоги дітям з епілепсією:

1. Створення реєстру дітей з пароксизмальними станами;
2. Створення дитячого протипароксизмального центру та/або консультативної ради;
3. Забезпечення можливості проведення лікарського моніторингу ПЕП у дітей;
4. Забезпечення дітей протисудомними препаратами;
5. Впровадження в практику охорони здоров'я Наказу МОЗ України 17.04.2014 № 276 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при епілепсіях» — Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дітей».

Виконання зазначених завдань, дотримання методологічно правильної тактики терапії епілепсії, максимальна індивідуалізація лікування дозволяють досягнути найкращого ефекту у найбільшій кількості хворих.

Список літератури

1. ILAE Commission report. Commission of European Affairs: Appropriate Standards of Epilepsy Care across Europe / [M. J. Brodie, S. D. Shorvon, R. Canger, P. et al.] // *Epilepsia*. — 1997. — Vol. 38 (11). — P. 1245—1250.
2. Евтушенко С. К. Клиническая электроэнцефалография у детей / С. К. Евтушенко, А. А. Омеляненко. — Донецк, 2005. — С. 585—593.
3. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes / [Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al.] // *Epilepsia*. — 2006. — Vol. 47 (7). — P. 1094—1120.
4. Гузева В. И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей / В. И. Гузева. — М.: «МИА», 2007. — 568 с.
5. The treatment of epilepsy / Edited by S. Shorvon, E. Perucca, G. Engel. — Wiley-Blackwell, 2009. — Vol. 1. — Vol. 2. — 1978 p.
6. Наказ МОЗ України від 17.04.2014 р. № 276 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при епілепсіях» «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги епілепсії у дітей».

Надійшла до редакції 12.08.2014 р.

СУХОНОСОВА Ольга Юрївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії та дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків; e-mail: vladol2007@mail.ru

SUKHONOSOVA Olga Yuriivna, MD, PhD, Associate Professor of Department of Pediatrics and Child Neurology of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv; e-mail: vladol2007@mail.ru