

*Медикаментозная терапия височной медиальной эпилепсии у детей: сравнительная оценка.
Болдырева С.Р.*

*Детская городская больница №1 г. Санкт-Петербурга
198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д.14. Тел. (812)735-97-36, факс (812)735-16-91. E-mail: spb-epi@mail.ru*

*Medical treatment of temporal medial epilepsy in children: comparative estimation
Boldyreva S.R.*

Child State Hospital N1, StPetersburg

An analysis of medical records of 205 children with temporal paleocortex epilepsy aged 5 mo – 17 yr revealed different effectiveness and safety of the first-term and new antiepileptic drugs (AEDs). Valproate (VPA) allowed gaining remission in more cases than carbamazepine (CBZ) and topiramate (TPM). CBZ more often aggravated epilepsy despite of avoidance of the drug in the high risk group. The adverse effects were more common in CBZ-group compared with VPA and TPM. On the other hand the risk of relapse after withdrawal of AEDs was higher in the VPA group than in CBZ group. Further investigations are needed to reveal the risk of relapse after withdrawal of the new AEDs.

Височная медиальная эпилепсия является одной из самых распространенных и трудно курабельных форм эпилепсии.

В настоящее время при парциальных эпилепсиях препаратом выбора считается карбамазепин, однако препарат имеет ряд ограничений, особенно в детском возрасте, так как может усиливать феномен вторичной билатеральной синхронизации и приводить к атипичной эволюции идиопатических парциальных эпилепсий детского возраста. В этих случаях приходится применять альтернативную терапию.

С целью сравнительной оценки эффективности и безопасности различных современных препаратов предпринят ретроспективный анализ амбулаторных карт больных эпилепсией со сроком наблюдения с момента последней коррекции терапии не менее 1 года. Пациенты, длительное время безуспешно получавшие неоправданную политерапию барбитуратами и гидантоинами до обращения к эпилептологу были исключены.

В исследование включено 205 детей (123 мальчика и 82 девочки), страдающих височной медиальной (палеокортикальной) эпилепсией. Диагноз был установлен на основании клинической картины приступов, данных ЭЭГ и МРТ. У 80 пациентов отмечались только сложные парциальные припадки (СП) (39%), только парциальные приступы (ПП) – у 2 пациентов (1%), сочетание ПП и СП – у 31 пациента (15%). Вторично-генерализованные судорожные припадки (ГСП) в сочетании с ПП и СП имелись у 2 (1%) и 81 пациента (40%) соответственно. В 9 случаях (4%) отмечалось сочетание ПП, СП и ГСП. Всего ПП отмечены у 44 пациентов (21%), СП – у 201 пациента (98%), ГСП – у 92 пациентов (45%).

Срок наблюдения после последнего изменения медикаментозной терапии составил от 1 до 5 лет ($2,5 \pm 1,3$ года).

Возраст пациентов на момент последней коррекции терапии составлял от 5 месяцев до 17 лет ($10 \pm 4,8$ лет): до 1 года – 13 человек (6%), от 1 до 3 лет – 11 человек (5%), от 4 до 6 лет – 27 человек (13%), от 7 до 10 лет – 40 человек (20%), от 11 до 14 лет – 68 человек (34%) и от 15 до 18 лет – 46 человек (22%).

Назначение медикаментозной терапии осуществлялось в соответствии с рекомендациями Международной Лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE). С учетом парциальной формы эпилепсии препаратом первого выбора являлся карбамазепин (CBZ). Исключение составляли случаи, когда имелись соматические противопоказания (14 случаев) и электроэнцефалографические феномены, указывающие на высокий риск аггравации эпилептического процесса при применении CBZ (феномен вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) – 64 случая, доброкачественные эпилептиформные нарушения детского возраста (ДЭНД) – 9 случаев). При неэффективности и/или появлении нежелательных эффектов CBZ применялись препараты второго ряда в качестве адъювантной терапии или монотерапии, а также в виде исключения - препараты второго поколения (барбитураты и гидантоины). Безопасность и эффективность лечения оценивалась при динамическом наблюдении с мониторингом клинических, электроэнцефалографических, нейропсихологических и лабораторных данных.

На момент последнего осмотра у 88% пациентов отмечался полный контроль над припадками (57% - медикаментозная ремиссия, 31% - на фоне отмены препарата в течение не менее 1,5 лет), у 8% больных достигнуто значительное улучшение (сокращение числа приступов более, чем на 75%, уменьшение глубины и длительности приступов), у 1% - умеренное улучшение (урежение приступов на 50-75%), и в 3% случаев после периода контроля над припадками в течение 6-14 месяцев на фоне неизменной терапии возник рецидив в виде учащения припадков до исходного уровня.

Всего монотерапию получали 184 пациента (91%), битерапию – 21 пациент (9%). Стабилизация состояния при монотерапии CBZ получена в 62 случаях (31%), вальпроатами (VPA) – в 95 случаях (47%), топамаксом (TRM) – в 22 случаях (11%), ламикталом (LTG) – в 3 случаях (1%) и барбитуратами (PB) – в 2 случаях (1%). В битерапии наиболее эффективной оказалась комбинация CBZ с VPA (11 наблюдений – 5%), также применялось сочетание TRM с VPA или CBZ (4 случая – 2% и 3 случая – 1%, соответственно). Только в 3 случаях применялась комбинация препаратов первого ряда со «старыми» противоэpileптическими средствами (таблица 1).

Таблица 1. Спектр применяемых АЭП

монотерапия		битерапия	
препарат	количество больных	препараты	количество больных
CBZ	62 (31%)	VPA+CBZ	11 (5%)
VPA	95 (47%)	TRM+VPA	4 (2%)
TRM	22 (11%)	TRM+CBZ	3 (1%)
LTG	3 (1%)	VPA+PB	2 (1%)
PHT	2 (1%)	CBZ+CLP	1 (1%)

Первоначально CBZ был назначен 125 пациентам. Низкие дозы препарата получали 55 человек (44%), средние – 52 человек (42%), высокие – 18 человек (14%). В 20 случаях (16%) из-за непереносимости препарат был отменен на начальных этапах лечения.

Полный контроль над приступами достигнут в 61% наблюдении (из них в 27% с возможностью отмены препарата), значительное улучшение - в 7%, умеренное улучшение - в 10% случаев. Экзацербация процесса и неэффективность составили по 10% наблюдений. У 2% больных через 6-14 месяцев после полного контроля над припадками отмечен рецидив. При попытке отмены терапии на фоне длительной ремиссии у 2 пациентов (7%) возобновились приступы, купированные назначением прежней дозы CBZ.

Нежелательные эффекты терапии CBZ отмечены в 24 случаях (19%), что у 20 человек потребовало отмены препарата. Наиболее часто отмечались нейротоксические эффекты: сонливость, снижение памяти, внимания, работоспособности отмечены у 11 пациентов (7%), экзацербация эпилептического процесса с появлением феномена вторичной билатеральной синхронизации – у 13 пациентов (10%), миоклонус – у 4 человек (3%), у 2 пациентов развился феномен насильственной нормализации ЭЭГ. Аллергические реакции появились у 6 пациентов (5%). Другие соматические осложнения (гепатит, лейкопения, атриовентрикулярная блокада) встречались редко – по 1 случаю. Все нежелательные эффекты возникли на относительно низких дозах препарата (до 15 мг/кг/сутки).

В качестве инициальной терапии VPA применялись у 78 пациентов, затем в связи с неэффективностью и/или непереносимостью других антиэпилептических препаратов (АЭП) - еще у 50 пациентов. Всего терапию VPA получали 128 человек. Низкие дозы препарата получали 46 человек (36%), средние – 63 человек (48%), высокие – 20 человек (16%). Из-за непереносимости препарат был отменен у 2 пациентов.

Полный контроль над приступами достигнут в 79% наблюдении (из них в 28% с возможностью отмены препарата), значительное улучшение - в 11%, умеренное улучшение - в 5% случаев. Экзацербация процесса и неэффективность составили по 1% и 2% наблюдений соответственно. У 2% больных через 6-14 месяцев после полного контроля над припадками отмечен рецидив. При попытке отмены терапии на фоне длительной ремиссии у 5 пациентов (12%) возобновились приступы, купированные назначением прежней дозы VPA.

Нежелательные эффекты VPA отмечены у 7 пациентов (5%). Наиболее частым и серьезным осложнением являлась тромбоцитопения – 3 случая (4%). Транзиторный нейротоксический эффект отмечен у 2 пациентов: у 1 пациента отмечалась экзацербация припадков, а у другого – транзиторное снижение работоспособности, копировавшееся при снижении дозы препарата. Избыточная прибавка массы тела, неподдающаяся диетической коррекции, и выпадение волос, резистентное к терапии фолиевой кислотой и местному лечению, отмечались редко (по 1 случаю) и не требовали отмены препарата. Все нежелательные эффекты наблюдались при средних и низких дозах препарата (до 25 мг/кг/сутки).

TRM в качестве инициальной терапии использовался у 6 пациентов, затем в связи с неэффективностью и/или непереносимостью других антиэпилептических средств - еще у 29 пациентов. Всего TRM получали 35 пациентов. Низкие дозы препарата получали 22 человека (63%), средние – 9 человек (26%), высокие – 4 человека (11%). Из-за непереносимости препарат был отменен у 1 пациента.

Полный контроль над приступами достигнут в 53% наблюдении, значительное улучшение - в 14%. Препарат не оказал эффекта в 8% наблюдений. Экзацербация процесса отмечена в 3% случаев. У 22% больных через 6-14 месяцев после полного контроля над припадками отмечен рецидив.

Нежелательные эффекты отмечены у 3 пациентов на фоне применения предельно низких доз препарата (9%): феномен насильственной нормализации ЭЭГ, энурез и экзацербация эпилептического процесса – по 1 случаю.

LTG и дифенин (PHT) назначались лишь при неэффективности и/или непереносимости других АЭП, а фенобарбитал (PB) и клоназепам (CLP) – в качестве адьювантной терапии. Группы пациентов, получающих данные препараты оказались малочисленными: LTG и PHT получали по 5 человек, а PB и CLP – по 6 человек. Данные препараты применялись только в минимальных дозах.

Во всех случаях применения PB отмечались изменения поведения и снижение работоспособности, памяти и внимания; при этом во всех наблюдениях получено снижение числа приступов (полный контроль, значительное улучшение и умеренное улучшение - по 2 случая).

При применении CLP аналогичные нежелательные эффекты отмечены у 50% больных, антиэпилептический эффект не получен у 2 пациентов, значительное улучшение достигнуто у 3 больных и у одного – умеренное улучшение.

При применении PHT отмечались нежелательные эффекты в виде гингивита и лейкопении (по 1 случаю). Ремиссия была достигнута у 1 пациента, значительное улучшение у 2 пациентов и у 1 пациента – умеренное улучшение. У одного пациента эффекта не получено.

При применении LTG нежелательных эффектов зафиксировано не было. У 2 больных достигнута ремиссия, у 1 пациента значительное улучшение. У 2 пациентов эффекта не было.

Сравнительная оценка эффектов терапии различными АЭП представлена в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная эффективность АЭП

эффект	CBZ	VPA	TRM	LTG	PHT	PB	CLP
Ухудшение	10%	1%	3%	0%	20%	0%	0%
Без эффекта	10%	2%	8%	40%	20%	0%	33%
Умеренное улучшение	10%	5%	0%	0%	0%	33%	17%
Значительное улучшение	7%	11%	14%	20%	40%	33%	50%
Контроль над припадками	34%	51%	53%	40%	20%	33%	0%
Отмена АЭП	27%	28%	0%	0%	0%	0%	0%
Рецидив	2%	2%	22%	0%	0%	0%	0%
Осложнения	19%	5%	8%	0%	20%	100%	50%

Таким образом, при применении VPA чаще достигалась ремиссия, чем при применении CBZ ($p < 0,05$) и TRM ($p < 0,001$). Однако в последнем случае данные следует уточнить, так как в большинстве случаев TRM применялся при неэффективности и/или непереносимости других АЭП, а число наблюдений инициальной терапии TRM незначительно. Этим же объясняется, по-видимому, и более высокий процент рецидивов после периода контроля над припадками при применении TRM по сравнению с CBZ и VPA (различия статистически недостоверны). Кроме того, при применении CBZ достоверно чаще отмечалась аггравация эпилептического процесса ($p < 0,001$), несмотря на предварительное выделение «группы риска». Количество нежелательных эффектов при лечении CBZ также было достоверно выше, чем при применении VPA ($p < 0,001$). Однако при отмене АЭП после длительной медикаментозной ремиссии количество рецидивов, потребовавших возвращения медикаментозной терапии был выше в группе больных, получавших VPA по сравнению с группой, получавшей CBZ ($p < 0,05$). Требуются дальнейшие исследования для определения долгосрочного прогноза при отмене терапии после ремиссии, достигнутой на фоне лечения препаратами последнего поколения.