

В. О. Свистільник, канд. мед. наук, асистент каф. дитячої неврології та медично-соціальної реабілітації,

Т. В. Коноплянко, канд. мед. наук, доцент каф. дитячої неврології та медично-соціальної реабілітації

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (м. Київ)

ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПІЇ ЕПІЛЕПСІЙ У ДІТЕЙ

У статті подано результати дослідження ефективності терапії ламотриджином у дітей з різними формами епілепсій. Показана ефективність ламотриджина в монотерапії і в комбінованій терапії ідіопатичних і симптоматичних форм епілепсій у дітей.

Ключові слова: терапія, епілепсія, ламотриджин.

Успіх в лікуванні дитячих епілепсій, за визначенням Міжнародної протиепілептичної Ліги, значною мірою залежить від визначення форм епілепсій та епілептичних синдромів.

Діагностика форм епілепсій у дітей, особливо раннього віку, буває достатньо складною. Обумовлено це не тільки клінічними труднощами, а часто неможливістю зафіксувати на ЕЕГ фокальні епілептичні зміни внаслідок миттєвої генералізації епілептичного розряду в головному мозку. Епілептичні напади в ранньому дитячому віці, які мають атонічний, тонічний, міоклонічний характер, бувають фрагментарними і суттєво відрізняються від таких у дітей старших вікових груп, що також сприяє несвоєчасній діагностиці і терапії генералізованих форм епілепсій та епілептичних синдромів [2, 5].

Дебют ідіопатичних форм епілепсій (генералізованих та парціальних) — генетично детермінований і в більшості — вікозалежний. Відомо, що значна частина ідіопатичних епілепсій має сприятливий перебіг. Однак, їх терапевтична ефективність неоднакова. При роландичній епілепсії відбувається повна спонтанна ремісія після 13 років. При дитячій абсансній епілепсії повна терапевтична ремісія відбувається в 85 % випадків. При ювенільній абсансній епілепсії підкреслюється її недостатня терапевтична ефективність. При ювенільній міоклонічній епілепсії спостерігаються часті рецидиви захворювання після відміни протиепілептичної терапії [3].

Відповідно до рекомендацій Міжнародної протиепілептичної Ліги, терапія епілепсії має бути індивідуальною, безперервною і тривалою, ефективно контролюючи епіприпадки, при мінімізації побічних дій антиепілептичних препаратів (АЕП). Метою лікаря, який призначає терапію хворому на епілепсію, є не тільки досягнення контролю надпадів, але і допомога пацієнту в оптимізації якості його життя. Однак, на якість життя хворих з епілепсією впливає не тільки наявність або відсутність медикаментозної ремісії, але і психосоціальна адаптація дитини до захворювання, і пов'язані з ним щоденні обмеження.

Вибір АЕП у дітей з епілепсіями особливо відповідальний, тому що неадекватність терапії може призводити до рефрактерності епілепсій, часто — до інвалідизації хворих, обумовити соціальні й економічні

проблеми як для хворого, так і для його сім'ї і всього суспільства в цілому. Відомо, що у дітей і підлітків з епілепсіями часто визначаються емоційні порушення, які стосуються адаптивних можливостей особистості. Це виявляється підвищеною роздратованістю, чутливістю, слабкою керованістю хворих. Внаслідок цього у дітей і підлітків починаються труднощі зі спілкуванням в родині і в школі.

У зв'язку з цим доцільно використання комплексної програми лікування дітей з епілепсіями, до якої входить:

- 1) вибір оптимальної фармакотерапії епілепсії;
- 2) своєчасне виявлення і психологічна корекція емоційних порушень;
- 3) створення сприятливих умов для соціалізації дітей з епілепсією в суспільстві.

Особливо актуальною групою АЕП для дітей є такі, що мають мало побічних впливів, не пригнічують когнітивну сферу мозку, який розвивається. В зв'язку з цим в дитячій епілептіології група ламотриджинів має особливу цінність, насамперед у дітей з нормальним інтелектом. Вибір саме ламотриджину для лікування епілепсій у дітей також обумовлений такими факторами:

- 1) найменший рівень агравації нападів [6];
- 2) найбільший відсоток ремісії епілепсій в комбінованій терапії вальпроєвою кислотою і ламотриджином [6];
- 3) безпечність терапії ламотриджином резистентних форм генералізованих і парціальних форм епілепсій [7];
- 4) нормотимічний ефект ламотриджину [8];
- 5) відновлення нормального ритму ЕЕГ в міжіктальному періоді [9].

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності ламотриджину у дітей раннього віку і старших вікових груп.

Клінічні та інструментальні дослідження проводилися у 73 пацієнтів з епілепсією, серед яких 42 дитини з ідіопатичними формами епілепсій і 31 хворий з симптоматичними формами епілепсій та симптоматичними епілептичними синдромами. Діагноз епілепсії встановлювали на підставі міжнародних стандартів діагностики епілепсії, враховуючи вік її дебюту, характер і частоту нападів, неврологічний статус, електроенцефалографію (ЕЕГ) і магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку. Крім того, проведено аналіз емоційної сфери дітей з епілепсією методами спостереження (описання клінічної феноменології).

Кількість дітей з встановленими формами ідіопатичних та симптоматичних епілепсій, яким проводилося дослідження, подані в таблицях 1 і 2.

Таблиця 1

Клінічні форми ідіопатичних епілепсій

Форми епілепсій	n
Генералізована епілепсія	25
Дитяча абсансна	11
Ювенільна міоклонічна	2
Ювенільна абсансна	1
Епілепсія з генералізованими тоніко-клонічними нападами	9
Парціальна епілепсія	17
Роландична епілепсія	12
Епілепсія в формі простих, складних парціальних та вторинно-генералізованих тоніко-клонічних нападів	2
Доброякісна парціальна епілепсія з потиличними пароксизмами	2
Доброякісна парціальна епілепсія з афективними симптомами	1
Всього	42

Клінічні форми симптоматичних епілепсій та симптоматичних епілептичних синдромів подано в таблиці 2.

Таблиця 2

Клінічні форми симптоматичних епілепсій та симптоматичних епілептичних синдромів

Форми епілепсій	Кількість
Парціальна лобна	11
Парціальна скронева	5
Парціальна лобно-скронева	9
Синдром Веста	6
Всього	31

При нейропсихологічному дослідженні у 22 (30 %) обстежених дітей зафіксовано різноманітні поведінкові порушення й емоційні розлади, що мали місце як під час нападу, так і в міжнападковому періоді.

Структура емоційних порушень: у 5 пацієнтів — на початку випадку відчуття (аура) — від легкої знервованості до фобії; у 8 дітей — різноманітні фобії поза нападом; у 10 пацієнтів — симптоми тривоги в міжнападковому періоді; у 5 дітей відзначено агресивну поведінку; у 3 пацієнтів — емоційна лабільність: симптоми загальмованості, млявості змінювались збудливістю і розгальмованістю.

Слід сказати, що емоційні розлади у дітей з епілепсією можуть бути пов'язані не тільки з основним захворюванням. На розвиток дитини також впливають спадкові і соціальні (виховання, освіта, сім'я) чинники. Крім того, необхідно враховувати вікові особливості емоційного розвитку дітей. Всі ці фактори мають велике значення при плануванні і проведенні корекційних заходів.

Медикаментозну терапію призначали відповідно до рекомендацій Міжнародної протиепілептичної Ліги в залежності від форми епілепсії. Перед призначенням АЕП, а також на етапі підбору терапії (1 раз на 2 тижні) проводили моніторинг біохімічних показників крові: рівень глюкози, амілази, сечовини, креатинину, білірубину, АЛТ, АСТ.

Результати призначеного лікування оцінювали відповідно до міжнародних критеріїв ефективності терапії АЕП [1]:

- повний медикаментозний контроль нападів — 100 % ефективність;
- 75 % зниження частоти нападів — 75 % ефективність;
- зменшення частоти нападів на 50 % — 50 % ефективність;
- зменшення частоти нападів менше, ніж на 50 % — терапія неефективна.

Лікування епілепсій розпочинали з монотерапії АЕП в стандартному титруванні дози.

У пацієнтів з симптоматичними парціальними формами епілепсії (лобна, скронева, лобно-скронева) використовували широку лінійку АЕП — вальпроати, карбамазепіни, латригіл, топірамат, левітірацетам, бензодіазепіни. Із групи ламотриджинів призначали препарат Латригіл виробництва STADA, Німеччина. Вибір препарату Латригіл обумовлений сприятливими характеристиками діючої речовини ламотриджин, а також зручністю використання у дітей диспергованих таблеток і їх приємний апельсиновий смак. Використання Латригілу в формі диспергованих таблеток (таблетки швидко розпадаються при контакті з рідиною) дозволяє мінімізувати ризик негативної емоційної реакції у дитини.

У дітей з симптоматичними парціальними формами епілепсії монотерапія вальпроатом (доза 20—30 мг/кг на добу), карбамазепіном (доза 20 мг/кг на добу), латригілом (доза 5—10 мг/кг на добу), топіраматом (доза 5—10 мг/кг на добу), левітірацетамом (доза 30—50 мг/кг на добу), клоназепамом (доза 0,1 мг/кг на добу) виявилася неефективною. Зниження частоти випадків більше, ніж на 75 % у 9 хворих з симптоматичною парціальною лобною епілепсією і у 7 хворих з симптоматичною парціальною лобно-скроневою епілепсією зафіксовано при застосуванні комбінованої терапії: вальпроат — латригіл, а також у 4 хворих з симптоматичною парціальною скроневою епілепсією при використанні вальпроату в сполученні з карбамазепіном. Призначена доза латригілу складала від 2,5 до 4 мг/кг на добу; вальпроату — від 20 до 30 мг/кг на добу; карбамазепіну — 20 мг/кг на добу.

При синдромі Веста терапію розпочинали з призначення синактена депо в дозі 1—150 мг на добу, при неефективності якого запроваджувався вальпроат в монотерапії. У 1 дитини з синдромом Веста повний контроль над випадками отримано в терапії синактеном депо. У 5 хворих з синдромом Веста монотерапія АЕП виявилася неефективною, тому була призначена комбінована терапія: вальпроат + латригіл, вальпроат + клоназепам, вальпроат + топірамат. Сполучення вальпроат + латригіл виявилось найбільш ефективним: призначення вальпроату в дозі 15—20 мг/кг на добу і латригілу в дозі 1—5 мг/кг на добу сприяло зниженню частоти епілептичних нападів більше, ніж на 75 % у 5 із 6 хворих з синдромом Веста.

У дітей з роландичною епілепсією призначення латригілу в монотерапії виявилось ефективним в усіх обстежених пацієнтів: отримано повний контроль над епілептичними випадками. Початкова доза латригілу в монотерапії складала 2 мг/кг на добу.

У 9 із 11 хворих з дитячою абсансною епілепсією відзначено повний контроль епілептичних нападів (середня доза вальпроату становила 15—40 мг/кг на добу).

Аналіз ефективності терапії хворих з різними формами епілепсій, які отримували латригіл, поданий в таблиці 3.

Ефективність латригілу в монотерапії і в комбінованій терапії епілепсій

Форми епілепсій та епілептичних синдромів	Ефективність терапії							
	100 %		75—99 %		50—74 %		менше 50 %	
	МТ	ПТ	МТ	ПТ	МТ	ПТ	МТ	ПТ
Парціальна лобна (n = 11)	—	—	—	9	—	—	11	2
Парціальна скронева (n = 5)	—	—	—	4	—	—	5	1
Парціальна лобно-скронева (n = 9)	—	—	—	7	—	—	9	2
Синдром Веста (n = 6)	1	—	—	5	—	—	5	—
Дитяча абсансна (n = 11)	9	2	—	—	—	—	—	—
Ювенільна міоклонічна (n = 2)	—	2	—	—	—	—	—	—
Ювенільна абсансна (n = 1)	1	—	—	—	—	—	—	—
Епілесія з ГТКН (n = 9)	7	2	—	—	—	—	—	—
Роландична епілесія (n = 12)	12	—	—	—	—	—	—	—
Епілесія в формі простих, складних парціальних та ВГТКН (n = 2)	—	2	—	—	—	—	—	—
Доброякісна парціальна епілесія з потиличними пароксизмами (n = 2)	2	—	—	—	—	—	—	—
Доброякісна парціальна епілесія з афективними симптомами (n = 1)	—	1	—	—	—	—	—	—

Примітки: МТ — монотерапія, ПТ — політерапія, ГТКН — генералізовані тоніко-клонічні напади, ВГТКН — вторинно-генералізовані тоніко-клонічні напади.

У 2 із 11 хворих з дитячою абсансною епілепсією повний контроль над випадками отримано при сполученні вальпроату в дозі від 16,5 до 40 мг/кг на добу з латригілом, доза якого складала від 1 до 2 мг/кг на добу.

У 2 хворих з ювенільною міоклонічною епілепсією та 2 дітей з епілепсією в формі простих, складних парціальних і вторинно-генералізованих тоніко-клонічних випадків отримано повний контроль над випадками в комбінованій терапії вальпроатом (доза 30 мг/кг на добу) і латригілом (доза 2—3 мг/кг на добу) при відсутності побічної дії АЕП.

У одного пацієнта з ювенільною абсансною епілепсією і 2 дітей з доброякісною парціальною епілепсією з потиличними пароксизмами отримано повний контроль над епілептичними випадками при застосуванні латригілу в монотерапії (доза 3,5 мг/кг на добу).

У 7 хворих з епілепсією в формі генералізованих тоніко-клонічних нападів отримано повний контроль над випадками при використанні вальпроату в дозі 25—30 мг/кг на добу і у 2 хворих отримали повний контроль над випадками при використанні комбінованої терапії вальпроатом (доза 25 мг/кг на добу) і латригілом в дозі 3 мг/кг на добу.

У дитини з доброякісною парціальною епілепсією з афективними симптомами повний контроль над випадками зареєстровано при використанні комбінованої терапії карбамазепіну (доза 25 мг/кг на добу) і латригілу (доза 3 мг/кг на добу).

Згідно з отриманими результатами, латригіл виявився ефективним в монотерапії при роландичній формі епілепсії, при доброякісній парціальній епілепсії з потиличними пароксизмами. В комбінованій терапії ефективність латригілу підтверджена при синдромі Веста, при дитячій абсансній і ювенільній міоклонічній епілепсії, при епілепсії з генералізованими тоніко-клонічними випадками, при доброякісній парціальній епілепсії з афективними симптомами.

У пацієнтів, що отримували латригіл на протязі більше 3 тижнів, виявлено покращання показників емоційного функціонування і соціальної активності. В наукових дослідженнях неодноразово підтверджено позитивний психотропний ефект ламотриджину при лікуванні епілепсій у дітей: анксіолітичний, тимолептичний і психостимулюючий [10]. В нашій роботі оцінка впливу на афективну сферу не стояла на меті, тому не проводилось цілеспрямоване дослідження з використанням психометричних шкал. Але, наприкінці стаціонарного курсу лікування (в середньому 3 тижні), за суб'єктивними оцінками батьків і психологів, у пацієнтів в моно- або політерапії Латригілом зменшились емоційні розлади: відчуття фобії і тривоги, симптоми агресивності й емоційної лабільності.

Латригіл є ефективним препаратом не тільки в комбінованій терапії, однак, і в монотерапії різних форм ідіопатичних епілепсій у дітей. Перевагами терапії латригілом є мінімум побічних дій, можливість його застосування у дітей всіх вікових груп і позитивний вплив на якість життя хворих з епілепсіями.

Список літератури

1. Алиханов, А. А. Нейровизуализация при эпилепсии: Пособие / А. А. Алиханов, А. С. Петрухин. — М.: Ленем, 2001. — 240 с.
2. Петрухин А. С. Неврология детского возраста / А. С. Петрухин. — М.: Медицина, 2004. — 784 с.
3. The developmental and validation of the Epilepsy and Learning Disability Quality of Life scale / [Buck D., Smith M., Appleton R. et al.] // *Epilepsy Behav.* — 2007. — Vol. 10, № 1. — P. 38—43.
4. Camfield, C. Impact of pediatric Epilepsy on the family: a new scale clinical and research use / Camfield C., Breaux L., Camfield P. // *Epilepsia.* — 2001. — Vol. 42, № 1. — P. 104 — 112.
5. Engel, J. *Epilepsy: A comprehensive textbook* / [J. Engel, J. R. Timothy A. Pedley, Jean Aicardi]. — Philadelphia, 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008. — 2985 p.
6. Шулякова И. В. Сравнительное исследование эффективности и переносимости новых противозепилептических препаратов в режиме дуотерапии при использовании в качестве базового препарата вальпроата / И. В. Шулякова: ФГУ «Московский НИИ

педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» // Науч.-практ. журнал «Медицинский совет». — 2008. — № 3—4. — С. 79.

7. Efficacy, tolerability and kinetics of lamotrigine in infants / [Mikati M. A., Fayad M., Koleilat M. et al.] // J. Pediatr. — 2002; 141: 31—35.

8. Lamotrigine monotherapy in children / [Barron T. F., Hunt S. L., Hoban T. F., Price M. L.] // Pediatr. Neurol. — 2000. — 23, 2 — 160—163.

9. Lamotrigine as first-line drug in childhood absence epilepsy: a clinical and neurophysiological study / [Coppola G., Licciardi F., Sciscio N. et al.] // Brain Dev. — 2004, Jan. — 26 (1). — 26—9.

10. Максимова, Э. Л. Ламиктал: противосудорожные и психотропные эффекты / Э. Л. Максимова, Ю. В. Пугачева // Сб. тр. Московского НИИ психиатрии МЗРФ. — 1997. — Т. 94. — С. 124—125.

Надійшла до редакції 10.06.2011 р.

В. А. Свистильник, Т. В. Коноплянко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика (г. Киев)

Оптимизация терапии эпилепсий у детей

В статье представлены результаты исследования эффективности терапии ламотриджином у детей с разными формами эпилепсий. Показана эффективность ламотриджина в монотерапии и в комбинированной терапии идиопатических и симптоматических форм эпилепсий у детей.

Ключевые слова: терапия, эпилепсия, ламотриджин.

V. A. Svytilnyk, T. V. Konoplyanko

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk (Kyiv)

Treatment optimization in children with epilepsy

In the article the results of efficiency investigations for lamotrigine treatment in children with different forms of epilepsy are presented. It is shown the lamotrigine effectiveness in monotherapy and in combined therapy of idiopathic and symptomatic forms of epilepsy in children.

Key words: therapy, epilepsy, lamotrigine.

УДК 616.853-008.6:[611-018.4;616-055.2

О. Б. Троценко, аспірант кафедри невропатології та дитячої неврології ХМАПО;

Т. А. Літовченко, д-р мед. наук, проф., завідувач каф. невропатології та дитячої неврології ХМАПО

Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ ЖІНОК

В роботі проведено вивчення біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини (кальцій, фосфор, кальцитонін, паратгормон) у хворих на епілепсію жінок. Було доведено недостатню чутливість дослідження кальцію та фосфору — найбільш поширених в клінічній практиці — для ранньої діагностики порушень з боку кісткової системи. Було виявлено залежність концентрації фосфору від певного типу епілептичних нападів: найвищою вона була у пацієнток з генералізованими тоніко-клонічними нападами. Виявлено залежність концентрації кальцитоніну від частоти та типу епілептичних нападів, а рівнів паратгормону — від віку маніфестації епілепсії, частоти епілептичних нападів, їх типу, а також тривалості епілепсії та протиепілептичної терапії.

Ключові слова: епілепсія, жінки, кістковий метаболізм, маркери.

Тривалий перебіг епілепсії у жінок та вживання протиепілептичних препаратів (ПЕП) призводять до виникнення гормональних та метаболічних порушень, що передують розвитку коморбідної патології. Серед таких порушень виокремлюють цілий спектр нейроендокринних розладів, в тому числі з боку кісткової тканини, які призводять до розвитку вторинних остеопеній та остеопорозу. Хоча довгий час остеопороз розглядався як захворювання, що уражує людей старших вікових груп, особливо жінок, на сьогоднішній момент існує концепція формування даної патології в дитячому та юнацькому віці [1, 2]. Пацієнти, хворі на епілепсію, мають в 2—6 разів вищий ризик виникнення переломів порівняно з загальною популяцією [3—6]. Цей ризик збільшується у разі тривалого вживання ПЕП з наявністю вірогідного взаємозв'язку за вживання їх більш, ніж 12 років [7—9].

Проте наукові дані щодо негативного впливу антиконвульсантів на кістковий та електролітний метаболізм взагалі та існування взаємозв'язку між їх довготривалим вживанням, зниженням мінеральної щільності кісткової тканини та підвищенням ризиком виникнення переломів й досі залишаються суперечливими [10, 11].

Мета дослідження — виявлення змін маркерів метаболізму кісткової тканини у жінок, хворих на епілепсію, в залежності від віку маніфестації епілепсії.

Було обстежено 80 хворих на епілепсію жінок молодого та середнього віку, яких за віком клінічної маніфестації епілепсії було розподілено на 2 групи: з віком дебюту до та після 25 років. На момент дослідження середній вік хворих жінок в 1-й групі склав $30,98 \pm 1,52$ років, в 2-й групі — $46,56 \pm 1,03$ років, тобто за віковим показником жінки обох груп мали суттєві відмінності ($p < 0,001$). За тривалістю захворювання пацієнтки двох груп також мали статистично вірогідні відмінності: в 1-й групі вона була значно більшою та становила $17,16 \pm 1,72$ років, у пацієнток 2-ї групи — $8,29 \pm 1,12$ років ($p < 0,001$). Показник середньої тривалості лікування ПЕП в 1-й групі становив $12,67 \pm 1,68$ років, в 2-й групі — $6,28 \pm 1,16$ років ($p < 0,01$), тобто у пацієнток 1-ї групи термін лікування був суттєво довшим.

Усі пацієнтки підлягали ретельному обстеженню у вигляді проведення комплексу клінічних, інструментальних та біохімічних досліджень. У кожній пацієнтки з'ясовували картину епілептичних нападів (здебільшого за допомогою близьких родичів): характер епілептичних нападів, їх частота, тривалість, схильність до ускладнень. Для визначення типів епілептичних нападів було використано Міжнародну класифікацію