

Анализ эффективности антиэпилептических препаратов в лечении инфантильных спазмов и фокальной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом

А.В. Григорьева, М.Ю. Дорофеева, В.С. Перминов, Е.Д. Белоусова

Отдел эпилептологии и психоневрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Антонина Васильевна Григорьева ton.grigorjewa2010@yandex.ru

Введение. Адекватный выбор первого антиэпилептического препарата (АЭП) является непременным условием успешного лечения эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом (ТС). Хорошо известно, что 1-м препаратом в лечении инфантильных спазмов (ИС) при ТС является вигабатрин (ВГБ). В отношении фокальных приступов (ФП) при ТС есть определенные разночтения: одни авторы настаивают на назначении ВГБ (P. Curatolo и соавт., 2012), другие в качестве препаратов 1-й очереди выбора называют карбамазепин и вальпроат (ВПА) (A. Saxena, 2015). Данные по возможной эффективности медикаментозного лечения эпилепсии при ТС и по эффективности отдельных АЭП также противоречивы.

Цель исследования — провести сравнительную оценку эффективности различных АЭП в лечении эпилепсии у пациентов с ТС.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов, госпитализированных с эпилепсией при ТС в отделение психоневрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в течение последних 2 лет. Анализ эффективности проведен у 134 пациентов с ТС (91 (67,9 %) — с ФП, 43 (32,1 %) — с ИС). Под эффективностью подразумевалось прекращение эпилептических приступов в течение 6 мес. Также оценивали долю пациентов с ремиссией (отсутствие приступов 1 год и более) и с уменьшением числа приступов. Анализировали результаты монотерапии и последующего приема 2 и 3 АЭП.

Результаты. Отмечена низкая эффективность АЭП в стартовой монотерапии — прекращение приступов в течение 6 мес на фоне терапии любым АЭП при ФП составила всего 27,5 % (25 из 91), при ИС — 6 из 43 (13,9 %), а ремиссия при приеме 1 любого АЭП наблюдалась только у 13,2 % (12 из 91) и у 6,9 % (3 из 43) пациентов соответственно. Отмечена и низкая эффективность отдельных АЭП, особенно в достижении стойкой ремиссии. Так, терапия ВПА вызвала прекращение ФП у 14 (22,2 %) из 63 пациентов, но в дальнейшем ремиссия ФП сохранялась только у 11 (17,5 %) из 63. ВГБ в качестве монотерапии оказался эффективным у 5 из 6 пациентов с ФП и у 4 из 6 пациентов с ИС. При введении 2-го препарата приступы дополнительно прекратились еще у 13,3 и 38,6 % пациентов с ФП и ИС соответственно, при введении 3-го АЭП — у 7,3 и 7,7 %. Чаще всего дополнительным эффективным препаратом оказывался ВГБ. Эффективность ВГБ снижалась, если он применялся не 1-м, а 2-м и 3-м АЭП. Доля неуспешно пролеченных пациентов (в том числе при комбинированной терапии) составила 51,5 и 47,8 % больных с ФП и ИС соответственно.

Выводы. Эпилепсия, ассоциированная с ТС, отличается меньшей чувствительностью к АЭП и характеризуется меньшим числом ремиссий. Возможно, в нашей стране проблема усугубляется трудностями назначения ВГБ в качестве стартовой терапии эпилепсии при этом заболевании.

Ключевые слова: туберозный склероз, эпилепсия, фокальные приступы, инфантильные спазмы, эффективность, ремиссия

Для цитирования: Григорьева А.В., Дорофеева М.Ю., Перминов В.С., Белоусова Е.Д. Анализ эффективности антиэпилептических препаратов в лечении инфантильных спазмов и фокальной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом. Русский журнал детской неврологии 2018;13(3):36–44.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-3-36-44

ANALYSIS OF THE EFFICACY OF ANTIEPILEPTIC DRUGS IN THE TREATMENT OF INFANTILE SPASMS AND FOCAL EPILEPSY ASSOCIATED WITH TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX

A.V. Grigoryeva, M.Yu. Dorofeeva, V.S. Perminov, E.D. Belousova

Department of Epileptology and Psychoneurology, Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Yu.E. Vel'tishev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

Background. Adequate selection of the 1st antiepileptic drug (AED) is an obligatory condition for the successful treatment of epilepsy. It is well known that the first drug in the treatment of infantile spasms (IS) in tuberous sclerosis complex (TSC) is vigabatrin (VGB). With regard to focal seizures (FS) in TSC, there are certain differences: some authors insist on VGB (P. Curatolo, 2012), others as the first choice drugs are mentioning carbamazepine and valproate (A. Saxena, 2015). Data in general on the possible effectiveness of medical treatment of epilepsy in TSC, and the effectiveness of different AEDs are also contradictory.

Objective: to make a comparative evaluation of the efficacy of various AEDs in the treatment of epilepsy in patients with TC.

Materials and methods. Retrospective analysis of medical records of patients hospitalized with epilepsy and TSC in the Department of Epileptology and Psychoneurology, Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Yu. E. Vel'tishev of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, for the last 2 years was completed. Efficacy analysis was conducted in 134 patients (91 (67.9 %) with FS and 43 (32.1 %) with IS). Efficacy was estimated as the remission of epileptic seizures during 6 months. The percentage of patients with remission was also evaluated (seizures were stopped for 1 year or more) and percentage of patients with a decrease in the number of seizures. The results of the first monotherapy and the subsequent administration of two and three AEDs were analyzed.

Results. Low efficiency of AEDs in starting monotherapy was noted — the remission of seizures within 6 months on any AED was only 27.5 % (25 from 91) with FS, with IS — 13.9 % (6 from 43). Remission on any 1st AED was observed only in 13.2 % (12 from 91) and 6.9 % (3 from 43), respectively. The effectiveness of individual AED is low, especially in achieving stable remission. So, valproate caused remission of FS in 14 (22.2 %) from 63, but in the future remission was stable only in 11 (17.5 %) from 63. VGB as the first monotherapy proved to be effective in 5 from 6 patients with FS and in 4 from 6 patients with IS. The introduction of the 2nd drug added another 13.3 % and 38.6 % of patients with remission of seizures, the 3rd AED — 7.3 % and 7.7 % in FS and IS, respectively. Most often, an effective drug in additional therapy was VGB. The efficiency of VGB was reduced if it was used not as the first, but as the second and third AED. The percentage of unsuccessful treatment (including combined therapy) is estimated as 51.5 % and 47.8 % of patients with FS and IS, respectively.

Conclusion. Epilepsy associated with TSC is less sensitive to AEDs and gives a smaller percentage of remissions. Perhaps in our country this is due to the difficulties of prescription of VGB as a starting therapy for epilepsy in the patients with tuberous sclerosis complex.

Key words: tuberous sclerosis complex, epilepsy, focal seizures, infantile spasms, efficacy, remission

For citation: Grigoryeva A.V., Dorofeeva M.Yu., Perminov V.S., Belousova E.D. Analysis of the efficacy of antiepileptic drugs in the treatment of infantile spasms and focal epilepsy associated with tuberous sclerosis complex. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(3):36–44.

Введение

Туберозный склероз (ТС) — неуклонно прогрессирующее генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, для которого характерно образование доброкачественных опухолей во всех органах и тканях человеческого тела [1, 4, 14]. Инвалидизация пациентов связана не только с прогрессированием опухолей головного мозга и почек [3, 14], но и с развитием эпилепсии. Эпилепсия является самым частым проявлением ТС, ее наличие или отсутствие определяет прогноз интеллектуального развития больного [9]. По данным регистра Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (НИКИ педиатрии), эпилепсия встречалась у 352 (84,2 %) из 418 пациентов с ТС, из них 170 (48,3 %) были женского пола, 182 (51,7 %) — мужского. Умственная отсталость отмечалась у 99 (28,1 %) из 352 пациентов с ТС и эпилепсией и ни у одного из 66 пациентов с ТС без эпилепсии, включенных в регистр (значимость различия в частоте встречаемости (p) < 0,001). В 50 % всех случаев у детей с синдромом Веста выявлена умственная отсталость (39 (52,7 %) из 74), в то время как у пациентов, страдавших фокальной эпилепсией, но при отсутствии в анамнезе синдрома Веста (n = 167) умственная отсталость диагностировалась в 1/3 всех случаев (57 (34,1 %) из 167) (p = 0,010). Аутистическое расстройство диагностировано у 39 (11,1 %) из 352 пациентов с эпилепсией и только у 1 (1,51 %) пациента без эпилепсии (p = 0,011). У детей, перенесших

синдром Веста, в дальнейшем чаще устанавливалась инвалидность (59 (79,8 %) из 74), чем у детей с фокальной эпилепсией (85 (50,9 %) из 167) (p < 0,001). Дети, у которых эпилепсия начиналась в возрасте до 2 лет, чаще страдали умственной отсталостью по сравнению с теми, у кого эпилепсия начиналась после 2 лет (57 (27,8 %) из 205 против 5 (13,9 %) из 36 соответственно) (отсутствуют значимые различия по частоте на 5 % уровне).

Существует несколько спорных вопросов по тактике лечения и его эффективности при эпилепсии, ассоциированной с ТС. Считается, что антиэpileптическим препаратом (АЭП) 1-й очереди выбора при эпилептических спазмах является вигабатрин — препарат, не зарегистрированный в Российской Федерации, что вызывает значительные сложности в оптимальной терапии этого типа приступов. При отсутствии эффекта от вигабатрина показана гормональная терапия [15]. Менее дифференцирован выбор АЭП при фокальной эпилепсии, ассоциированной с ТС. Некоторые авторы считают, что препаратами 1-й очереди выбора являются карбамазепин и вальпроат [15]. Данные по их эффективности, также как по эффективности других АЭП в современной литературе малочисленны или отсутствуют. Другие авторы настаивают на том, что вигабатрин должен быть препаратом 1-й очереди выбора и в лечении фокальной эпилепсии, ассоциированной с ТС [2]. В связи с этим, с нашей точки зрения, интерес представляет анализ собственных данных по эффективности различных АЭП в лечении эпилепсии, ассоциированной с ТС.

Цель исследования — провести сравнительную оценку эффективности различных АЭП в лечении эпилепсии у пациентов с ТС.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с несомненным диагнозом ТС, который формулировался в соответствии с современными диагностическими критериями [12]. Эпилепсию диагностировали согласно критериям новой классификации эпилепсий и эпилептических приступов (2017) [16]. У многих пациентов с эпилепсией по данным регистра не был отмечен конкретный эпилептический синдром, поэтому в группу исследования была включена только часть пациентов с эпилепсией и ТС. Кроме того, не у всех пациентов, включенных в регистр, было доступно подробное описание дозирования и режима приема АЭП. Таким образом, ретроспективный анализ эффективности терапии был проведен по историям болезни у 134 пациентов с ТС, наблюдавшихся в отделении психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии в течение последних 2 лет (с мая 2016 г. по май 2018 г.).

В силу разных подходов к терапии пациенты были разделены на 2 группы. К группе фокальной эпилепсии в соответствии с критериями новой классификации относились пациенты с фокальными эпилептическими приступами и с фокальными эпилептиформными разрядами (одним или несколькими эпилептическими фокусами) на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [16]. К группе синдрома Веста относились пациенты с эпилептическими спазмами в сочетании с регрессом/задержкой развития и классической или модифицированной гипсаритмией на ЭЭГ [7].

В анализ были включены истории болезни 91 (67,9 %) из 134 пациентов с фокальной эпилепсией и 43 (32,1 %) из 134 пациентов с инфантильными спазмами.

Оценку эффективности ретроспективно (по медицинским документам) проводили по долям пациентов:

- не имеющих приступов в течение 6 мес;
- не имеющих приступов более 1 года (ремиссия);
- с сокращением числа приступов на 50 % и более;
- с сокращением числа приступов менее чем на 50 %;
- с увеличением числа приступов.

Эти параметры были последовательно проанализированы при монотерапии и комбинированной терапии (назначение 2-го и 3-го АЭП).

Результаты

В 1-й группе (пациенты с фокальной эпилепсией, $n = 91$) эпилепсия начиналась в широком возрастном диапазоне — от периода новорожденности до 10 лет

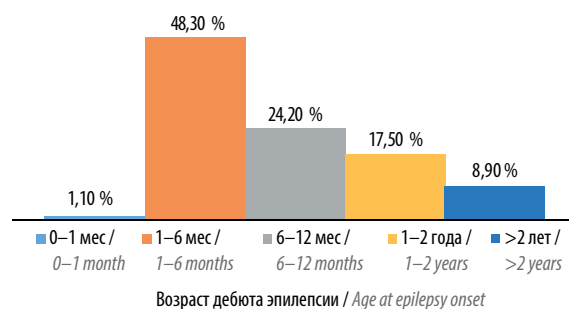


Рис. 1. Доля пациентов с дебютом фокальных приступов в отдельных возрастных группах ($n = 91$)

Fig. 1. Distribution of patients according to the age at onset of focal seizures ($n = 91$)

и в более старшем возрасте. Диаграмма возраста дебюта эпилепсии у пациентов с ТС приведена на рис. 1.

У 1 пациента эпилепсия началась в периоде новорожденности. Пик дебюта эпилепсии — в возрасте от 1 до 6 мес (44 (48,3 %) из 91), однако риск развития эпилепсии сохранялся и после 2 лет (8 (8,9 %) из 91). У 61 (67 %) из 91 пациента изначально регистрировались эпилептические приступы с фокальным началом. У 30 (33 %) из 91 после дебюта в виде инфантильных спазмов наблюдалась эволюция в фокальную эпилепсию.

В стартовой антиэпилептической терапии преобладало назначение препаратов вальпроевой кислоты — 63 (69,3 %) случая, вигабатрина — 6 (6,6 %), фенобарбитала — 9 (9,8 %), карбамазепина и окскарбазепина — по 3 (3,3 %) случая соответственно. Левитирацетам — 5 (5,5 %) случаев, топирамат и клоназепам — по 1 (1,1 %) (рис. 2).

Оценка эффективности АЭП в стартовой монотерапии представлена в табл. 1.

Увеличение числа приступов отмечалось у 2 пациентов, получавших карбамазепин и окскарбазепин. Прекращение приступов было достигнуто у 25 (27,5 %) из 91 пациента, из них устойчивая ремиссия более 12

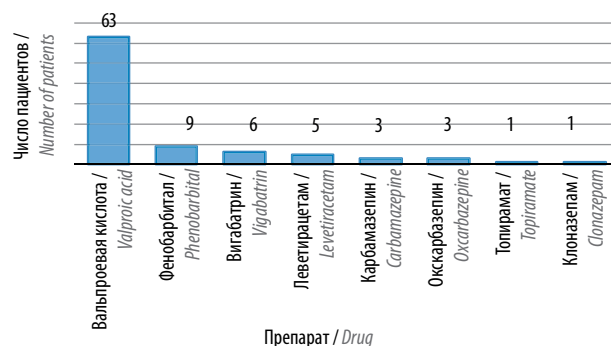


Рис. 2. Выбор антиэпилептического препарата в стартовой терапии фокальной эпилепсии при туберозном склерозе ($n = 91$)

Fig. 2. Choice of an antiepileptic drug in the initial therapy for focal epilepsy in patients with tuberous sclerosis ($n = 91$)

Таблица 1. Эффективность стартовой терапии антиэпилептическими препаратами у пациентов с фокальной эпилепсией, ассоциированной с туберозным склерозом ($n = 91$)

Table 1. Efficacy of initial therapy with antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy associated with tuberous sclerosis ($n = 91$)

Препарат (минимальная—максимальная суточная доза) Drug (minimum—maximum daily dose)	Число пациентов Number of patients	Число пациентов (n (%)) с прекращением приступов в течение Number of patients (n (%)) with complete seizure relief within		Число пациентов с сокращением приступов на 50 %, n (%) Number of patients with a 50% reduction in seizure frequency, n (%)	Число пациентов с сокращением приступов на <50 %, n (%) Number of patients with a < 50% reduction in seizure frequency, n (%)
		6–12 мес 6–12 months	>1 года >1 year		
Вальпроевая кислота (200–600 мг) Valproic acid (200–600 mg)	63	14 (22,2)	11 (17,5)	19 (30,1)	30 (47,7)
Фенобарбитал (25–50 мг) Phenobarbital (25–50 mg)	9	1 (11,1)	0	2 (22,3)	6 (66,6)
Вигабатрин (50–2500 мг) Vigabatrin (50–2500 mg)	6	5 (83,4)	1 (20,0)	1 (16,6)	0
Леветирацетам (100–1000 мг) Levetiracetam (100–1000 mg)	5	1 (20,0)	0	0	4 (80,0)
Карбамазепин (200–400 мг) Carbamazepine (200–400 mg)	3	1 (33,4)	0	0	1 (33,3)
Оскарбазепин (600 мг) Oxcarbazepine (600 mg)	3	1 (33,4)	0	1 (33,3)	0
Топирамат (25–300 мг) Topiramate (25–300 mg)	1	1	0	0	0
Клоназепам (2 мг) Clonazepam (2 mg)	1	1	0	0	0
<i>Всего, n Total, n</i>	<i>91</i>	<i>25</i>	<i>12</i>	<i>23</i>	<i>41</i>

мес была достигнута у 12. Наиболее эффективным препаратом при стартовой терапии был вигабатрин: прекращение приступов отмечалось у 5 (83,4 %) из 6 пациентов. Топирамат был назначен 1 пациенту, у которого на фоне монотерапии отмечается прекращение приступов. При назначении вальпроевой кислоты в стартовой терапии у 14 (22 %) из 63 отмечалась прекращение приступов, сокращение приступов на 50 % отмечено у 19 (30,1 %) из 63.

При госпитализации в стационар проводилась коррекция терапии тем пациентам, у которых не было достигнуто прекращение приступов. Преобладающее большинство пациентов получали дуотерапию — 40 (43,3 %) из 91. Если 1-й АЭП вызывал уменьшение приступов на 50 %, назначение 2-го препарата приводило к прекращению приступов у 12 (13,2 %) из 91. Данный эффект достигался при приеме препаратов вальпроата в сочетании с топираматом у 5 (41,6 %) из 12, с вигабатрином — у 3 (25 %) из 12, с леветирацетамом — у 2 (16,6 %) из 12. Небольшое увеличение доли пациентов, у которых отмечена эффективность терапии, зарегистрировано при добавлении леветирацетама

в сочетании с вигабатрином — 1 (8,4 %) из 12, с окскарбазепином — 1 (8,4 %) из 12. Ремиссия более 12 мес достигнута только у 6 пациентов.

У 26 (28,6 %) из 91 пациента потребовалось назначение 3-го АЭП, что позволило добиться исчезновения приступов еще у 7 (7,7 %) из 91. Эффективными были комбинации вальпроата с топираматом и леветирацетамом — у 2 (28,5 %) из 7 пациентов, вальпроата с топираматом и вигабатрином — у 2 (28,6 %) из 7, вальпроата с леветирацетамом и вигабатрином — у 1 (14,3 %) из 7, топирамата с леветирацетамом и вигабатрином — у 1 (14,3 %) из 7, ламотриджина с леветирацетамом и перампанелом — 1 (14,3 %) из 7. Ремиссия более 12 мес была зафиксирована только у 1 пациента.

Графическое изображение частоты прекращения приступов при монотерапии и при комбинированной терапии 2 и 3 АЭП приведено на рис. 3.

В итоге добиться стойкого исчезновения приступов в течение 1 года и более удалось только у 19 (20,9 %) из 91 пациентов, из них у 12 — на фоне монотерапии АЭП, у 7 — на фоне комбинированной терапии.

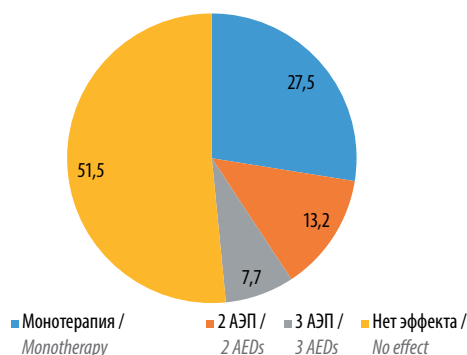


Рис. 3. Доля пациентов, у которых было отмечено прекращение приступов на фоне монотерапии антиэпилептическими препаратами (АЭП) и на фоне комбинированной терапии (2 и 3 АЭП), при фокальной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом ($n = 91$)

Fig. 3. Proportion of patients with focal epilepsy associated with tuberous sclerosis that had complete seizure remission in response to first-line monotherapy with an antiepileptic drug (AED) and in response to combination therapy (with 2 or 3 AEDs) ($n = 91$)

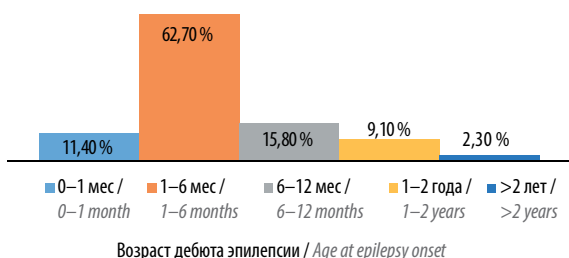


Рис. 4. Доля пациентов с дебютом эпилептических спазмов в отдельных возрастных группах ($n = 43$)

Fig. 4. Distribution of patients according to the age at onset of epileptic spasms ($n = 43$)

В группе пациентов с эпилептическими спазмами эпилепсия возникала в периоде новорожденности у 5 (11,4 %) пациентов, пик дебюта, как и в группе с фокальными приступами, был отмечен в возрасте от 1 до 6 мес — у 27 (62,7 %) из 43, после 2 лет приступы возникли у 1 (2,3 %) из 43 пациентов (рис. 4).

У 27 (62,8 %) из 43 пациентов изначально отмечались инфантильные спазмы. У 17 (39,5 %) из 43 инфантильные спазмы возникли после дебюта эпилепсии в виде фокальных приступов.

В стартовой антиэпилептической терапии также доминировало назначение вальпроата — 30 (69,8 %) из 43 случаев; вигабатрин был назначен 6 (13,9 %) из 43 пациентов, фенобарбитал — 3 (6,9 %) из 43, карбамазепин — 2 (4,7 %) из 43, окскарбазепин, топирамат — по 1 (2,3 %) пациенту соответственно. Графическое изображение распределения по назначению различных АЭП в стартовой терапии приведено на рис. 5.

Эффективность различных АЭП в стартовой терапии эпилептических спазмов приведена в табл. 2.

Обращает на себя внимание закономерно низкая эффективность примененных АЭП (прекращение приступов при приеме вальпроата было достигнуто

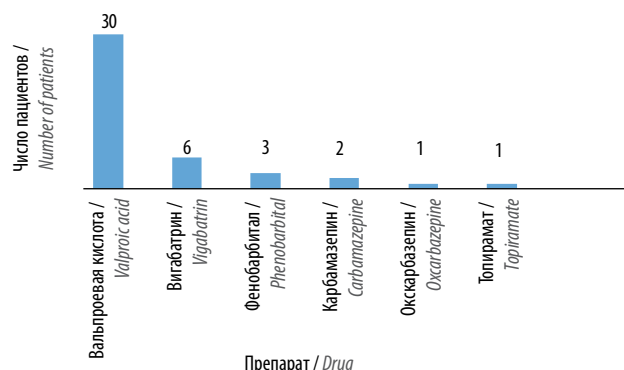


Рис. 5. Число пациентов с назначением различных антиэпилептических препаратов в стартовой терапии эпилептических спазмов ($n = 43$)

Fig. 5. Number of patients receiving various antiepileptic drugs in their initial therapy for epileptic spasms ($n = 43$)

только в 6,6 % случаев). Исключение составляет терапия вигабатрином, которая привела к прекращению приступов у 4 из 6 пациентов. Ремиссия более 1 года была достигнута только при применении вигабатрина у 3 пациентов из 6, которым был назначен этот препарат.

После коррекции терапии вигабатрин был назначен 2-м препаратом у 35 пациентов, что позволило добиться прекращения приступов еще в 17 из 43 случаев. У 6 из 17 пациентов, получавших вигабатрин, ремиссия продолжалась более 1 года. Бензодиазепины 2-м препаратом (клоназепам, клоназепам) были назначены 7 пациентам, из них только у 1 удалось достигнуть прекращения приступов, у остальных отмечено только сокращение числа приступов. Применение других АЭП в комбинированной терапии (леветирацетам, $n = 11$; руфинамид, $n = 2$; ламотриджин, $n = 2$; лакозамид, $n = 3$; зонисамид, $n = 3$; перампанел, $n = 1$) не привело к прекращению приступов ни у одного из пациентов и вызывало сокращение числа приступов лишь у части пациентов (у 30–50 % в зависимости от применяемого препарата). Топирамат в комбинированной терапии эпилептических спазмов был применен у 15 пациентов, из них только у 1 достигнуто временное прекращение приступов с последующим рецидивом через 6 мес, у остальных 14 отмечалось лишь сокращение числа приступов.

Политерапию из 3 АЭП принимали 17 (41,4 %) из 41 пациента, прекращение приступов отмечалось у 3 (7,3 %) из 41. У всех пациентов, у которых отмечено прекращение приступов, эффективным препаратом оказался только вигабатрин, который вводили 3-м АЭП.

Графическое изображение доли прекращения приступов при монотерапии и при комбинированной терапии 2 и 3 АЭП в группе пациентов с эпилептическими спазмами приведено на рис. 6.

Эффективность применения вигабатрина зависела от того, каким по счету он применялся в антиэпилептической терапии, — 1, 2 или 3-м АЭП (рис. 7).

Таблица 2. Эффективность стартовой терапии антиэпилептическими препаратами у пациентов с эпилептическими спазмами, ассоциированными с туберозным склерозом ($n = 43$)

Table 2. Efficacy of initial therapy with antiepileptic drugs in patients with epileptic spasms associated with tuberous sclerosis ($n = 43$)

Препарат в терапевтической дозе Drug (therapeutic dose)	Число пациентов Number of patients	Число пациентов с прекращением приступов, n (%) Number of patients with complete seizure relief, n (%)		Число пациентов с сокращением приступов на 50 % и более, n (%) Number of patients with at least 50% reduction in seizure frequency, n (%)	Число пациентов с сокращением приступов на <50 %, n (%) Number of patients with a <50% reduction in seizure frequency, n (%)
		6–12 мес 6–12 months	Ремиссия 1 год One-year remission		
Вальпроевая кислота (200–400 мг) Valproic acid (200–400 mg)	30	2 (6,6)	0	8 (26,7)	19 (63,4)
Вигабатрин (50–1500 мг) Vigabatrin (50–1500 mg)	6	4 (66,6)	3/4 (75,0)	1 (16,7)	1 (16,7)
Фенобарбитал (25–50 мг) Phenobarbital (25–50 mg)	3	0	0	1 (33,3)	2 (66,7)
Карbamазепин (200–400 мг) и окскарбазепин Carbamazepine (200–400 mg) and oxcarbazepine	3*	0	0	0	1 (33,3)
Топирамат (50–200 мг) Topiramate (50–200 mg)	1	0	0	1 (100)	0
Всего, n Total, n	43	6	3	11	23

*Увеличение числа спазмов отмечалось у 1 пациента, получавшего окскарбазепин, у 1 из 2 пациентов, получавших карbamазепин, и у 1 пациента, получавшего вальпроат.

*An increase in seizure frequency was observed in 1 patient receiving oxcarbazepine, 1 out of 2 patients receiving carbamazepine, and 1 patient receiving valproic acid.

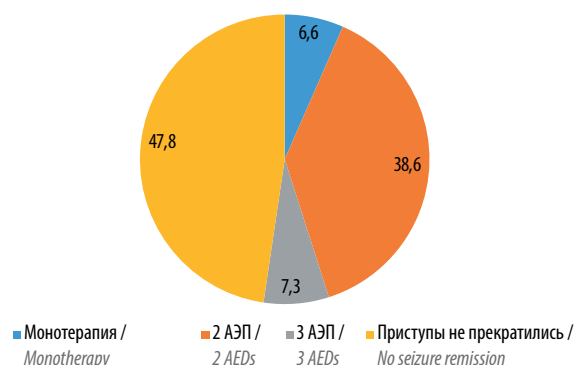


Рис. 6. Доли пациентов, у которых было отмечено прекращение приступов на фоне монотерапии антиэпилептическими препаратами (АЭП) и на комбинированной терапии (2 и 3 АЭП), при эпилептических спазмах, ассоциированных с туберозным склерозом ($n = 44$)

Fig. 6. Proportion of patients with epileptic spasms associated with tuberous sclerosis that had complete seizure remission in response to first-line monotherapy with an antiepileptic drug (AED) and in response to combination therapy (with 2 or 3 AEDs) ($n = 44$)

Вероятность прекращения приступов при применении вигабатрина снижалась, если он применялся 2-м и 3-м препаратом.

Обсуждение

У проведенного нами исследования есть определенные ограничения. Исследование не носило эпидемиологического характера и отражало эффективность терапии только у части пациентов, обратившихся за помощью в наш институт. Мы можем предположить, что часть пациентов с эффективным лечением эпилепсии при данном заболевании не нуждались в наших консультациях и тем более — в госпитализации. Поэтому эффективность лечения по нашим данным может оказаться ниже, чем в общей группе пациентов с ТС. Ретроспективный характер исследования привел к значительной потере числа пациентов, истории болезни которых могли быть подвергнуты анализу (проанализировано 135 пациентов из 352, зафиксированных в регистре). При анализе эффективности лечения эпилептических спазмов, ассоциированных с ТС, мы не анализировали такой важный показатель, как исчезновение гипсаритмии, а ориентировались только на число приступов (в дальнейшем мы планируем провести анализ динамики ЭЭГ).

Тем не менее наше ретроспективное исследование позволяет сделать некоторые выводы. В литературе

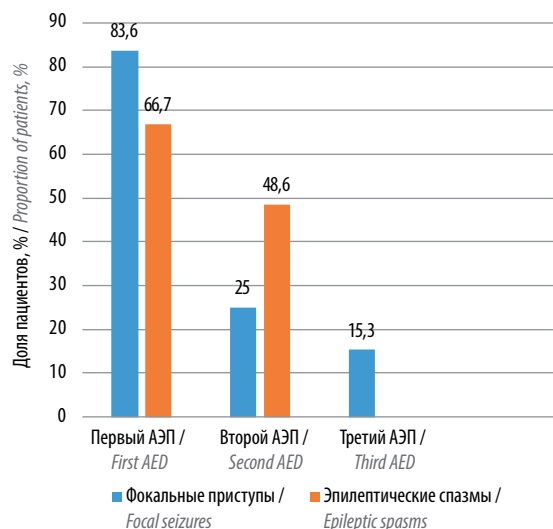


Рис. 7. Доля пациентов с прекращением приступов при приеме вигабатрина в зависимости от очередности его применения (в качестве 1, 2 или 3-го антиэпилептического препарата (АЭП)). Не указана частота прекращения эпилептических спазмов в том случае, когда вигабатрин применялся 3-м АЭП при эпилептических спазмах (он был применен и вызвал прекращение приступов у 3 пациентов)

Fig. 7. Distribution of patients with complete seizure remission in response to vigabatrin depending on the order of its use (as a 1st, 2nd or 3rd antiepileptic drug (AED)). The figure doesn't show the frequency of complete relief from epileptic spasms in those patients who received vigabatrin as a third AED (it was used in 3 patients and ensured seizure relief)

существуют различные точки зрения по поводу общей эффективности лечения эпилепсии при ТС: некоторые авторы считают, что эпилепсия при этом заболевании поддается лечению не хуже, чем эпилепсия иной этиологии. Другие авторы упоминают более высокий, чем обычно, уровень фармакорезистентных случаев при ТС. Наше исследование демонстрирует достаточно низкую эффективность лечения фокальной эпилепсии при стартовой монотерапии — прекращение приступов в течение 6 мес при приеме любого из АЭП составило всего 27,5 % (25 случаев из 91), а ремиссия при монотерапии любым из применявшихся АЭП наблюдалась только у 13,2 % пациентов (12 из 91). Безусловно, доля пациентов с уменьшением числа приступов при фокальной эпилепсии при приеме любого АЭП была существенно выше: дополнительно у 25,2 % (23 из 91) пациентов зарегистрировано уменьшение числа приступов на 50 % и более и у 45 % пациентов — менее значительное уменьшение числа приступов. Но можем ли мы считать уменьшение числа эпилептических приступов оптимальным результатом лечения? Как правило, такие результаты считаются достаточными в основном для фармакорезистентных эпилепсий. Также обращает на себя внимание низкая эффективность отдельно взятых АЭП, особенно в достижении стойкой ремиссии. Так, на фоне приема вальпроата приступы прекратились у 14 (22,2 %) пациентов из 91, но в дальнейшем ремиссия сохранялась только

у 7,8 %. Единственным препаратом, который вызывал прекращение фокальных приступов у 5 из 6 пациентов, был вигабатрин, однако стойкая ремиссия была достигнута только у 1 пациента.

Дополнительно у 13,2 % (12 из 91) пациентов удалось добиться прекращения приступов на фоне комбинированной терапии 2 препаратами, у 7,7 % (7 из 91) — при добавлении 3-го АЭП (у 4 из 7 пациентов 3-м АЭП был вигабатрин). Если считать пациента фармакорезистентным после неуспешного применения 2-го АЭП, то доля фармакорезистентных пациентов при фокальной эпилепсии, ассоциированной с ТС, очень высока и составляет 59,3 %.

Эффективность лечения эпилептических спазмов, ассоциированных с ТС, не намного выше. Эффективным препаратом был только вигабатрин. Частота прекращения эпилептических спазмов при приеме вигабатрина сопоставима с данными, приводимыми в мировой литературе. Однако следует отметить достаточно низкую частоту ремиссий, что связано с частыми рецидивами эпилептических спазмов.

Несмотря на то что изменение терапии (в том числе введение вигабатрина) в условиях стационара привело к прекращению приступов еще у 14–20 % пациентов с эпилепсией, частота неуспешной терапии остается довольно высокой (около 50 %). Возможно, объяснение этого факта лежит в снижении эффективности вигабатрина, если он применяется 2-м и 3-м, а не 1-м АЭП (см. рис. 7). К моменту введения в терапию вигабатрина процесс эпилептогенеза был активен уже длительное время. Учитывая тот факт, что вигабатрин не просто является АЭП, но и обладает способностью ингибировать основной путь патогенеза ТС — путь mTOR [17], по всей видимости, этот препарат должен назначаться как можно раньше не только при инфантильных спазмах, но и при фокальной эпилепсии; возможно, тогда удастся увеличить долю пациентов с прекращением приступов. Мы осознаем все сложности, которые возникают при применении незарегистрированного в Российской Федерации АЭП. Однако некурабельная эпилепсия при ТС (в том числе и фокальная) теснейшим образом связана с прогнозом формирования умственной отсталости. Раннее назначение вигабатрина при развитии эпилепсии по жизненным показаниям с целью предотвращения интеллектуальной недостаточности выглядит вполне обоснованным.

Тем не менее существует возможность и того, что эпилепсия при ТС изначально менее курабельна, чем эпилепсия другой этиологии; эту точку зрения разделяют и другие исследователи. А. Jeong и соавт. (2017) приводят схожие с полученными нами данные по доле фармакорезистентных пациентов при фокальной эпилепсии — 56 % [8]. В работе I.E. Overwater и соавт. (2015) продолжительная ремиссия (около

2 лет) была достигнута только у 38 % пациентов, и даже после такого длительного промежутка отмечалась высокая частота рецидивов [13]. Наши данные подтверждают достаточно низкую частоту ремиссии в течение 1 года на фоне любой терапии, включая вигабатрин. Значит ли это, что для пациентов с ТС прогноз эффективного лечения неблагоприятен? На наш взгляд, существенного улучшения течения эпилепсии у наших пациентов с ТС можно добиться не только с помощью применения АЭП, но и с помощью радикального нейрохирургического лечения, имплантации стимулятора блуждающего нерва и применения ингибиторов m-TOR [5, 10, 11]. В исследовании A. Fallah и соавт. (2016) после отсутствия эффекта от применения 3-го АЭП были признаны экономически целесообразными такие методы, как кетогенная диета и радикальное нейрохирургическое вмешательство [6].

Выводы

Проведенное исследование позволило нам сделать следующие выводы:

- обычно применяемые в лечении эпилепсии АЭП являются лишь частично эффективными при эпилептических приступах, ассоциированных с ТС. Исключение составляет вигабатрин;
- раннее применение вигабатрина в стартовой терапии как при инфантильных спазмах, так и при фокальных приступах может увеличить долю пациентов с прекращением приступов;
- вероятно, эпилепсия при ТС все-таки более резистентна к терапии, чем эпилепсия другой этиологии, и при этом заболевании с трудом удастся достигнуть длительной ее ремиссии при применении только методов медикаментозной терапии (отмечается высокий уровень рецидивов).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д., Дорофеева М.Ю., Пивоварова А.М., Катышева О.В. Диагностика tuberous sclerosis. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(5):46–51. [Belousiva E.D. Dorofeeva M.Yu., Pivovarov A.M., Katysheva O.V. Diagnosis of tuberous sclerosis. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115(5):46–51. (In Russ.)].
2. Curatolo P., Jóźwiak S., Nabbout R., TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol 2012;16(6):582–6. PMID: 22695035. DOI: 10.1016/j.ejpn.2012.05.004.
3. Curatolo P., Moavero R., de Vries P.J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. Lancet Neurol 2015;14(7):733–45. PMID: 26067126. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00069-1.
4. Cusmai R., Moavero R., Bombardieri R. et al. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. Epilepsy Behav 2011;22(4):735–9. PMID: 22142783. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.08.037.
5. Fallah A., Guyatt G.H., Snead O.C. et al. Predictors of seizure outcomes in children with tuberous sclerosis complex and intractable epilepsy undergoing resective epilepsy surgery: An Individual Participant Data Meta-Analysis. PLoS One 2013;8(2):e53565. PMID: 23405072. DOI: 10.1371/journal.pone.0053565.
6. Fallah A., Weil A.G., Wang S. et al. Cost-utility analysis of competing treatment strategies for drug-resistant epilepsy in children with Tuberous Sclerosis Complex. Epilepsy Behav 2016;63:79–88. PMID: 27591681. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.07.034.
7. Epileptic spasms. Available at: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/epileptic-spasms-overview.html>.
8. Jeong A., Nakagawa J.A., Wong M. Predictors of drug resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. J Child Neurol 2017;32(14):1092–8. PMID: 29129154. DOI: 10.1177/0883073817737446.
9. Krueger D.A., Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol 2013;49(4):255–26. PMID: 24053983. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002.
10. Lux A.L., Osborne J.P. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. Epilepsia 2004;45(11):1416–28. PMID: 15509243. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.02404.x.
11. Major P., Thiele E.A. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsy Behav 2008;13(2):357–60. PMID: 18468492. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.04.001.
12. Northrup H., Krueger D.A. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. Pediatr Neurol 2013;49(4):243–54.
13. Overwater I.E., Bindels-de Heus K., Rietman A.B. et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to antiepileptic drugs. Epilepsia 2015;56(8):1239–45. DOI: 10.1111/epi.13050.
14. Roach E.S., Di Mario F.J., Kandt R.S., Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. J Child Neurol 1999;14(6):401–7. DOI: 10.1177/088307389901400610.
15. Saxena A., Sampson J.R. Epilepsy in tuberous sclerosis: phenotypes, mechanisms, and treatments. Semin Neurol 2015;35(3):269–76. DOI: 10.1055/s-0035-1552616.
16. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017;58(4):512–21. DOI: 10.1111/epi.13709.
17. Zhang B., McDaniel S.S., Rensing N.R., Wong M. Vigabatrin inhibits seizures and mTOR pathway activation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. PLoS One 2013;8(2):e57445. PMID: 23437388. DOI: 10.1371/journal.pone.0057445.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.