

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОПИРАМАТА В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

И.А. ЖУРАЕВА, М.А. АБДУСАЛОМОВА, А.Т. ДЖУРАБЕКОВА

Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

БОЛАЛАР БОШ МИЯ ФАЛАЖЛИГИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БОЛАЛАР ЭПИЛЕПСИЯСИНИ ДАВОЛАШДА ТОПИРАМАТНИНГ АФЗАЛЛИКЛАРИ

И.А. ЖУРАЕВА, М.А. АБДУСАЛОМОВА, А.Т. ДЖУРАБЕКОВА

Самарканд Давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд

THE EFFECTIVENESS OF TOPIRAMAT IN THE TREATMENT OF EPILEPSY IN CHILDREN WITH INFANTILE CEREBRAL PARALYSIS

I.A. Juraeva, M.A. Abdusalomova, A.T. Djurabekova

Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

БМФ билан касалланган болалар эпилепсиясида топираматнинг афзалликлари хақида маълумотлар келтирилди. Текширув учун 37 бемор бола олинди, эпилепсия ташхиси классификация, клинико-неврологик кўрик ва ЭЭГ маълумотлар асосида қўйилди. Махсус биохимик текширув услублари микроэлементлар (Na^+ , K^+ , Ca^{2+})ни аниқлашни ўз ичига олади. Препарат 6 ой давомида берилди. Бунинг натижасида топирамат қабул қилаётган бемор болаларда Na, K, АТФ аза ва Ca АТФ аза ошиши фонида натрий микдори пасайди. Бевосита ЭЭГ динамикаси ўзгарди ва хуружлар камайди.

Калит сузлар: *топирамат, болалар бош мија фалажлилиги, иккиланган гемиплегия, депакин-хромо.*

The results of effectiveness of medicine Topiramate in the treatment of epilepsy in children with cerebral spastic infantile paralysis are given. In examination 37 children were involved; epilepsy was diagnosed on the basis of classification, clinic neurological examination and data about EEG. Special biochemical methods of research included definition of microelementes (Na, K, Ca). The medicine was prescribed for 6 month. In all, patients taken Topiramate the sodium level fell, an increase in Na, K, ATP, Ca, ATP, the dynamics of EEG and decrease in attacks significantly changed.

Key words: *topiramate, cerebral palsy, bilateral hemiplegia, depakin-chrono.*

Актуальность. Медицинским аспектам реабилитации детей с ограниченными возможностями, как правило, отводится приоритетное место. Тем не менее, эффект проводимых мероприятий не всегда достигает желаемого. В одних случаях это вообще отсутствие каких-либо результатов, в других - низкая эффективность, в-третьих - появление или учащение эпилептических припадков [1,3]. Всесторонняя оценка факторов, способствующих манифестации эпилепсии, определяющих особенности течения и прогноз ДЦП - проблема, также требующая дальнейшего детального изучения [4,5]. Неадекватный подбор антиэпилептической терапии ведет к значительному ограничению использования эффективных методов реабилитационной терапии, что в свою очередь приводит к ухудшению не только двигательного, но и психо-речевого развития детей [2,7]. Исследования эффективности различных АЭП при лечении эпилепсии у детей с ДЦП единичны и начали проводиться в последние годы. Сравнительных испытаний клинической эффективности топирамата при данной патологии в детской практике не проводилось [6].

Материалы и методы исследования. Диагноз эпилепсии устанавливался на основании классификации эпилепсии, эпилептических синдромов и схожих заболеваний и классификации эпилептических приступов. Нейрофизиологическое обследование включало: ЭЭГ. Специальные биохимические методы включали: определение общего внутриклеточного кальция, определение содержания натрия в эритроцитах и определение Na^+

- K^+ - Mg^{12} и Ca^{+2} - АТФаз в эритроцитах. Лечение эпилепсии у детей с ДЦП проводилось строго индивидуально. Учитывались возраст больного, тип приступов, результаты обследований, наличие сопутствующей патологии, возможность побочных эффектов от препаратов. Терапию антиэпилептическим препаратом топирамат получили 19 детей с ДЦП и Э. Из них 10 человек принимали препарат в монотерапии, а 9 - в качестве дополнительного средства. В процессе лечения пациенты заполняли дневник приступов, где указывали дату продолжительность и подробное описание эпилептического приступа. Промежуточная оценка эффективности лечения проводилась ежемесячно врачом. Заключение о результативности лечения осуществлялось через 3 месяца с катamnестическим наблюдением в течение 6 месяцев.

Результаты исследования. С целью изучения эффективности антиэпилептического препарата топирамат (топамакс) в лечении эпилепсии у детей с ДЦП нами были выделены две рандомизированные по основным характеристикам группы. Основную группу составили 19 детей, получавших топирамат в монотерапии или в комбинации с препаратом вальпроовой кислоты (депакин-хроно). Группу сравнения составили 18 детей, которые получали депакин-хроно в монотерапии или в комбинации с карбамазепином (финлепсин-ретард). Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 1, грация по частоте приступов - в таблице 2. Данные таблиц свидетельствуют об однородности обследованных групп: их исходного статуса (пол,

возраст), частоты и видов эпилептических приступов, клинического состояния.

Основным показанием к назначению АЭП в монотерапии явилось возникновение впервые в жизни эпилептических приступов у больных ДЦП. Причиной для присоединения второго антиконвульсанта была недостаточная эффективность базового препарата - отсутствие снижения частоты и уменьшения тяжести приступов.

Топамакс назначался в дозе 1 мг/кг/сут с постепенным наращиванием до 5-10 мг/кг/сут (средняя доза $6,0 \pm 1,8$ мг/кг/сут) перорально, 2 раза в день. Депакин-хроно пациенты получали в дозе 25-40 мг/кг/сут (средняя доза $30,5 \pm 5,8$ мг/кг/сут). Финлепсин-ретард назначался в дозе 15-30 мг/кг/сут (средняя доза $20,8 \pm 4,5$ мг/кг/сут).

Надо отметить, что побочные эффекты от лечения топамаксом имели место у 5 из 19 пациентов (26,3%). У 2 детей это были изменения поведения - плаксивость, агрессивность. Еще 3 пациента отмечали уменьшение массы тела, не требующее отмены препарата. Побочный эффект нивелировался при снижении дозировок и более медленной титрации дозы. Побочные эффекты от лечения депакином испытывали 4 пациентов (22,2%). 3 из них отмечали переходящие диспепсические явления в виде тошноты, диареи (купировались самостоятельно через 1-2 недели после начала лечения). У 1 пациента отмечалось увеличение массы тела (не требующее отмены препарата).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика основной группы и группы сравнения до лечения

Анализируемые показатели	Основная группа, n=19	Группа сравнения, n= 18	P*
Возраст больных, лет	6,2 $\pm$ 3,3	5,9 $\pm$ 3,1	0,778
Половой состав			
• Мальчики	13 (68,4%)	11 (61,1%)	0,904
• Девочки	6 (31,6%)	7 (38,9%)	
Частота приступов:			
- Редкие приступы	2 (10,5%)	4 (22,2%)	0,604
- Средней частоты	4 (21,1%)	4 (22,2%)	0,754
- Частые приступы	13 (68,4%)	10 (55,6%)	0,640
Вид приступов: *			
СПП	6 [^]	5 [^]	0,915
ППП	7	6	0,904
ВГП	15	12	0,638
Форма ДЦП:			
Двойная гемиплегия	10 (52,6%)	9 (50%)	0,866
Спастическая диплегия	5 (26,3%)	5 (27,8%)	0,787
Спастический гемипарез	4 (21,1%)	4 (22,2%)	0,754

Примечание: *P - достоверность различий по критерию Стьюдента, критерию хи-квадрат.

* СПП - сложные парциальные приступы. ППП-простые парциальные приступы, ВГП - вторично генерализованные судорожные приступы.

[^] - различные виды приступов могли встречаться у одного и того же больного, поэтому сумма не соответствует количеству больных.

Таблица 2.

Критерии частоты эпилептических приступов

Частота	Тип приступов
Редкие приступы	СПП и ППП, миоклонии
Средней частоты	Реже 1 раза в неделю
Частые приступы	Чаше 1 раза в неделю, но не чаще 1 раза в день
	1 раз в день и чаще
	ВГП
	Реже 1 раза в год
	1 раз в год и чаще, реже 1 раза в месяц
	1 раз в месяц и чаще

Таблица 3.

Сравнительная эффективность лечения эпилепсии у больных детским церебральным параличом

Анализируемые показатели	Основная группа, n = 19	Группа сравнения, n = 18	P
Нет эффекта	2 (10,5%)	4 (22,2%)	0,405
Положительный эффект (урегуливание судорожных приступов на 50% и более) из них:	17 (89,5%)	14 (77,8%)	0,405
на 50%			
на 75%	4 (21,1%)	4 (22,2%)	1,0
- отсутствие приступов	6 (31,6%)	4 (22,2%)	0,741
	7 (36,8%)	6 (33,4%)	1,0

Оценка эффективности лечения складывалась, прежде всего, из количества респондеров (пациентов у которых произошло сокращение количества эпилептических приступов на 50% и более), количества пациентов резистентных к выбранной терапии (аналогичная частота приступов до и после лечения); изменений ЭЭГ и биохимических показателей.

В таблице 3 показано, что через 6 месяцев лечения количество респондеров в основной группе составляло 89,5% против 77,8%) в группе сравнения ($p=0,405$). Резистентность к терапии на фоне применения топирамата отмечалось в 10,5%) (2 детей), в группе сравнения (депакин-хроно) в 22,2%) (4 детей), $p=0,405$. Необходимо отметить, что в обеих группах это были пациенты, получавшие комбинированную терапию.

Сравнительная эффективность лечения топираматом в моно- и политерапии представлена в таблицах 4 и 5.

В монотерапии, как на фоне лечения топираматом, так и депакином частота эпилептических приступов снижались практически равнозначно, хотя полное отсутствие приступов и их урежение на 75% чаще отмечалось при монотерапии топамаксом. В дуотерапии положительный эффект по количеству респондеров при комбинации депакин-хроно+топамакс превосходил таковой при комбинации депакин-хроно+финлепсин ($p=0,335$). Резистентность к терапии АЭП при лечении комбинацией препаратов депакин-хроно+топамакс также была в 2 раза ниже ($p=0,335$).

Наряду с клиническими показателями, в работе проведен поиск нейрофизиологических коррелятов эффективности лечения (рис. 1).

При визуальной оценке динамики электроэнцефалограмм у пациентов, получающих топамакс, выявлялись следующие феномены: снижение индекса медленной активности в 31,6% (6 пациентов), увеличение частоты альфа ритма и появление нечетких модуляций по амплитуде 26,3% (5 человек), снижение амплитуды патологических форм у 10 пациентов (52,6%), отсутствие специфической эпилептиформной активности в 10,5% (2).

Динамика показателей спектральной мощности дельта- и тета- ритма у детей с ДЦП и Э через 6 месяцев лечения топамаксом представлена в табл. 6.

Отмечено снижение показателей спектральной мощности ритма всех диапазонов, но статистически значимым оказалось снижение во всех отведениях дельта- и тета- активности.

С целью изучения влияния топамакса на внутриклеточный гомеостаз был проведен анализ изменений активности ферментов трансмембранного транспорта и уровня внутриклеточного Ca и Na в динамике лечения (табл. 7). У детей получавших топамакс, достоверно повышалась активность Na-K+-АТФазы при снижении уровня внутриклеточного натрия (хотя относительно показателей здоровых детей он оставался повышенным). Кроме того, намечалась тенденция к повышению активности Ca²⁺-АТФазы, что в свою очередь приводило у пациентов к снижению уровня внутриклеточного кальция.

Таблица 4.

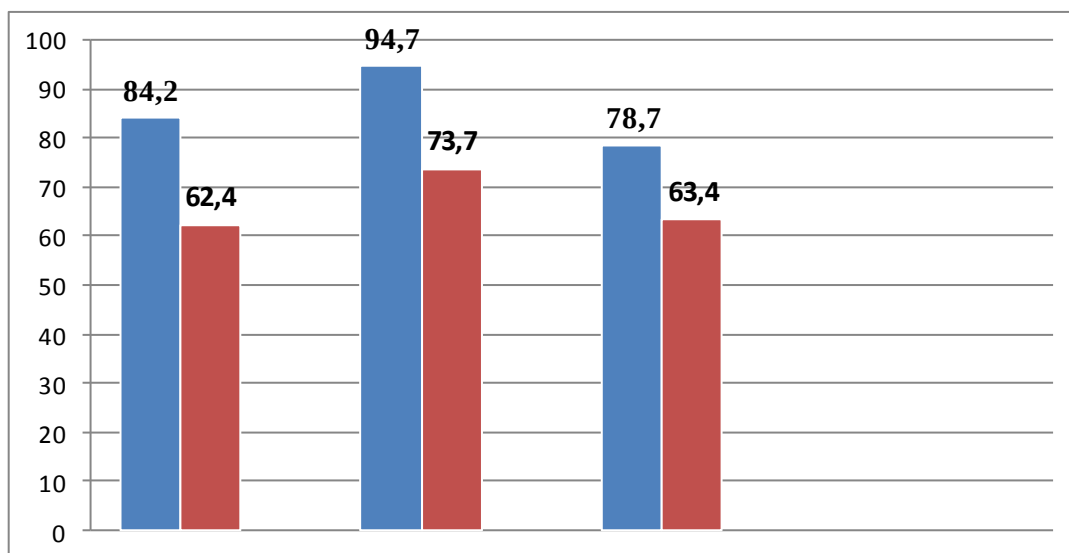
Сравнительная эффективность лечения топамаксом и депакином-хроно в монотерапии эпилепсии у больных детским церебральным параличом

Анализируемые показатели	Группа	Группа получавшая	P
	Получавшая	депакин-хроно,	
показатели	топамакс, n = 10	n= 10	
Нет эффекта	-	-	
Положительный эффект			
(урежение приступов на 50% и более)	10	10	
из них:			
- на 50%	2	3	1,0
- на 75%	4	3	1,0
- отсутствие приступов	4	4	1,0

Таблица 5.

Сравнительная эффективность лечения эпилепсии топамаксом и финлепсином в комбинации с депакином хроно у больных детским церебральным параличом

Анализируемые показатели	Группа получавшая депакин-хроно +топамакс, n=9	Группа получавшая депакин-хроно +финлепсин, n=8	P
Нет эффекта	2	4	0,335
Положительный эффект			
(урежение приступов на 50% и более) из них:	7	4	0,335
- на 50%	2	1	1,0
- на 75%	2	1	1,0
- отсутствие приступов	3	2	1,0



Преобладание медленоволновой активности
Выраженное замедление альфа ритма
Специфическая эпилептическая активность
■ до лечения; ■ во время лечения топирамексом

Рис. 1. Показатели визуального анализа ЭЭГ в динамике лечения эпилепсии у детей с ДЦП топирамексом.

Таблица 6.

Показатели суммарной спектральной мощности дельта и тета ритмов биоэлектрической активности головного мозга при эпилепсии у детей с детским церебральным параличом в динамике лечения топирамексом

Отведения	Основные ритмы биоэлектрической активности головного мозга, мощность мкВ ² /Гц			
	5 (0,5-4 Гц)		0 (4-8 Гц)	
	Слева	Справа	Слева	Справа
	До лечения после лечения	До лечения после лечения	До лечения после лечения	До лечения после лечения
F	162,9±7,3 63,9±2 5.2*	146,1±56,9 42,7±26,3*	132,1±93,9 77,1±27,7**	121 ±72,3 63,1±46,7*
T	177,8±77,2 55±21,3*	193,6±65,4 50,2±27*	219,7± 1 T04,8±7 9,1	178,4±76 76,1±37,5*
C	105,1±69,5' 24,5 ±8,9*	103,3±68 79,8±18,4	94,4±57,5 41,78±24*	206,8±72 36,3±19,3*
P	155,8±91,3 33,9± 17,3 *	152,4 ± 8 3 93,1±26,8*	125±35,8 41,1±26*	135±58,6 50,5± 17,5 *
O	175,1±42,1 84±38,7*	221,5±105,9 83,4±37,2*	159±68,6 51,2±23,6 *	193,2±60 51,5±28,2*

Отведения: F - лобные, T - височные, C - центральные, P - теменные, O - затылочные.

• достоверность различий между показателями детей до и во время лечения по парному критерию Стьюдента: * - p<0,01; ** - p<0,05

Таблица 7.

Динамика активности ферментов трансмембранного транспорта и общего интрацеллюлярного кальция и натрия в тромбоцитах у детей с эпилепсией в сочетании с детским церебральным параличом на фоне лечения топирамексом

Анализируемый показатель	Здоровые сверстники	Показатели пациентов до лечения	Показатели пациентов во время лечения	P
Na-K ⁺ - АТФаза (мкмольРн/час.мл.)	4,65 ± 0,5	2,9 ± 2,1*	5,85 ± 3,1	0,001
Mg2 ⁺ - АТФаза (мкмольРн/час.мл.)	4.65 ± 0,43	8,9 ± 3,8*	10,3 ± 4,8*	0.288
Ca2 ⁺ - АТФаза (мкмольРн/час.мл.)	9,98 ± 0,98	14,3 ± 8,5*	18,8 ± 7,01*	0,068
Ca2 ⁺ , мкмоль/мл	0,05 ± 0,01	0,1 ± 0,03*	0,086 ± 0,01 *	0,176
Na ⁺ , мкмоль/мл	17,1 ± 3,9	42,65 ± 12,9*	26,1 ± 8,7*	< 0,001

P - достоверность показателей до и во время лечения - по парному критерию Стьюдента.

* - достоверность статистических различий со здоровыми детьми.

Активность Mg^{2+} -АТФазы на фоне лечения существенно не изменялась, оставаясь по-прежнему высокой.

Таким образом, полученные данные позволяют нам говорить о топамаксе, как об эффективном и достаточно безопасном препарате в лечении эпилепсии у детей с ДЦП. Эффективность топамакса подтверждена клиническими, электроэнцефалографическими и биохимическими данными.

Вывод. Таким образом в нашем исследовании у пациентов, получавших топирамат достоверно снижался уровень внутриклеточного натрия ($p < 0,001$) при достоверном повышении активности Na^+ -К $^+$ -АТФазы ($p = 0,001$). Кроме того, отмечалась тенденция к повышению активности Ca^{2+} -АТФазы, что в свою очередь приводило к снижению у больных внутриклеточного кальция.

Рядом исследований подтверждено, что под действием топамакса происходит существенная динамика ЭЭГ в виде уменьшения «площади» очага медленно-волновой активности, снижения эпилептической активности, возрастание суммы быстро-волновой активности. В нашей работе ЭЭГ коррелятами успешности лечения эпилепсии топираматом у детей с ДЦП явились: снижение индекса медленной активности (в 31,6%), увеличение частоты альфа ритма (в 26,3%), снижение амплитуды патологических форм (в 52,6%), исчезновение специфической эпилептической активности (в 10,5%). При оценке спектральной мощности ритма отмечено снижение показателей всех диапазонов, но статистически значимым оказалось снижение во всех отведениях дельта- и тета- активности.

Литература:

1. Айвазян С.О., Ширяев Ю.С. Видео-ЭЭГ-мониторинг в диагностике эпилепсии у детей. Журнал Неврологии и психиатрии, 2010, 6. С 70-76.
2. Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю. Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирамата при симптоматических и криптогенных лобных эпилепсиях у детей. Журнал Неврологии и Психиатрии, 2010, 6. С 58-64.
3. Кременчугская М.Р., Глоба О.В. Применение топирамата при лечении фокальной эпилепсии у

детей. Журнал Неврологии и Психиатрии, 2013, 12, С 33-38.

4. Сигатуллина М.И., Матчанов О.А., Hoon-Chul Kang. Влияние топирамата по сравнению с карбамазепином на когнитивные и поведенческие функции у детей с роландической эпилепсией. Журнал Неврология, 2010, 4(48). С 171.

5. Anamaria T.B., Sin Anca, Cristian M. Predictive Factors in the Onset of Epilepsy in Children with Cerebral Palsy. The Journal of Critical Care Medicine. 2015.

6. Ben-Menachem, E. Josemir W. Herman S. Susanne S. Barbara S. Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy. Journal Clinical Therapeutics. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(08\)8004-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(08)8004-8).

7. Neoh .S.L., Sumithran P, Haywood J.C. Houlihan.A.Ch. Combination phentermine and topiramate for weight maintenance: the first Australian experience. The Medical Journal of Australia. Med J Aust 2014; 201(4): 224-226.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОПИРАМАТА В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

И.А. ЖУРАЕВА, М.А. АБДУСАЛОМОВА,
А.Т. ДЖУРАБЕКОВА

Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

Даны результаты эффективности препарата топирамата в лечении эпилепсии у детей с ДЦП. Обследованию подлежало 37 детей, диагноз эпилепсии устанавливали на основании классификации клинико-неврологического осмотра и данных ЭЭГ. Специальные биохимические методы исследования включали определение микроэлементов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}). Препарат назначали в течение 6 мес. В итоге у пациентов получавшие топирамат снижался уровень натрия, при повышении Na , K , АТФ азы и Ca АТФ азы. Существенно изменилась динамика ЭЭГ и снижение приступов.

Ключевые слова: *топирамат, детский церебральный паралич, двойная гемиплегия, депакин-хроно.*