

АНАЛІЗ ПРИЧИН ФОРМУВАННЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЕПІЛЕПСІЇ У ДІТЕЙ ТА ШЛЯХИ ЇЇ ПОДОЛАННЯ

Доц. О. Ю. СУХОНОСОВА

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Подано результати аналізу чинників абсолютної та відносної фармакорезистентності епілепсії у дітей. Показано, що астено- та ятрогенні причини фармакорезистентності підлягають корекції.

Ключові слова: діти, епілепсія, фармакорезистентність.

Епілепсія — один з найпоширеніших органічних церебральних розладів, який посідає третє місце у структурі захворювань нервової системи у дітей [1–3]. У різних країнах світу частота епілепсії становить від 1,5 до 6,7 випадків на 1000 осіб [1, 4–6]. В Україні діагностовано понад 25 тис. випадків епілепсії, що становить 3,21 на 1000 дитячого населення [1]. Особливості головного мозку, що розвивається, визначають клінічну специфіку епілепсії у дитячому віці. Внаслідок цих особливостей дитячі епілепсії нерідко набувають фармакорезистентного перебігу і призводять до порушення розвитку [7–11]. Показник терапевтично резистентних захворювань становить, за даними різних авторів, від 20 до 60% від усіх епілепсій дитячого віку [12–21]. Вплив частих судом на незрілий мозок призводить до порушення функції утворення зв'язків між нейронами, спраутинг — до нових епілептичних мереж всередині головного мозку. Крім безпосереднього впливу на здоров'я, часті, стійкі до лікування епілептичні напади мають психосоціальні та когнітивні наслідки, що обумовлюють соціальну ізоляцію пацієнтів [10, 13].

Мета цього дослідження — проаналізувати чинники формування фармакорезистентного перебігу епілепсії у дітей.

Під нашим наглядом перебували 124 дитини у віці від 6 міс до 18 років із діагнозом епілепсія, які приймали протиепілептичні препарати, але мали неконтрольовані напади. Усім хворим у динаміці було проведено ретельне соматоневрологічне обстеження, електроенцефалографію (ЕЕГ), ЕЕГ із відеомоніторингом, ядерну магніторезонансну томографію головного мозку, вірусологічне та лабораторні дослідження із контролем метаболічних показників, генетичне тестування, консультації інших спеціалістів.

У загальноприйнятому сенсі умовною резистентністю вважають неефективність лікування двома або трьома препаратами першої лінії вибору для цієї форми епілепсії, застосовуваних у моно- чи політерапії в дозах, які максимально переносяться.

Абсолютно резистентними вважаються випадки, коли призначення будь-яких комбінацій пре-

паратів у дозах, що максимально переносяться, підтверджених дослідженням плазмоконцентрації, є неефективним [9, 11, 21]. Необхідно враховувати умовність таких визначень. Так, зміни, що відбуваються в організмі хворого (коморбідні стани, гормональні перебудови, вікові зміни тощо), значною мірою можуть змінювати сприйнятливність до протиепілептичних препаратів (ПЕП). Причини резистентності у ряді випадків можуть бути частково або повністю усунені при адекватному лікуванні причини захворювання. Однак найбільшої уваги заслуговують ситуації, коли резистентність є відносною, тобто пов'язаною з суб'єктивними причинами як із боку пацієнта (астеногенні), так і з боку лікаря (ятрогенні).

Серед астеногенних чинників формування умовної фармакорезистентності в нашому дослідженні відзначалися такі (рис. 1): вживання алкоголю та «енергетиків» (2%); порушення режиму: депревація сну, порушення циклу «сон — неспання», стрес (25%); самовільний перехід з одного препарату на інший (5%); нерегулярний прийом ПЕП (23%); психосоціальні проблеми (19%); самовільна відміна лікування (6%); самовільне зниження доз (6%); коморбідні психічні та соматичні розлади (14%).

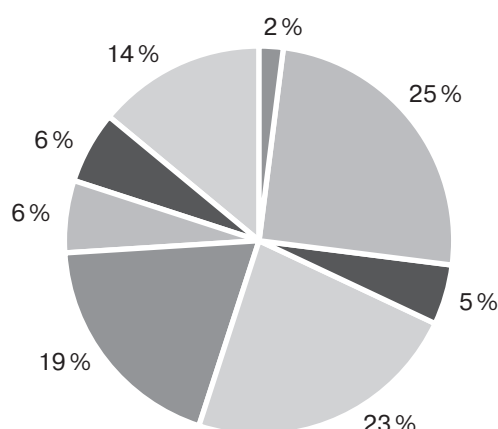


Рис. 1. Астеногенні чинники формування умовної фармакорезистентності епілепсії у дітей

При аналізі чинників формування ятрогенної умовної фармакорезистентності було виявлено найбільш типові терапевтичні помилки, що призводять до неефективності лікування (рис. 2): невірна оцінка типу нападів та форми епілепсії (39%); невідповідно до типу нападів та форми епілепсії обраний ПЕП (11%); комбінація кількох лікарських препаратів до проведення оптимально дозованої монотерапії (3%); початок лікування з препаратів другої черги (3%); невідповідна інтерпретація результатів інструментальних методів дослідження без урахування клінічних даних (5%); тривала монотерапія (7%); збереження високої добової дози ПЕП за відсутності клінічного ефекту (3%); лікування низькими дозами ПЕП (21%); низька концентрація ПЕП у крові хворих при призначенні адекватних дозувань препаратів (2%); застосування препаратів, що активують епілептогенез (2%); невідрізнено швидко скасування ПЕП після досягнення ремісії (3%); неепілептичні напади (1%).

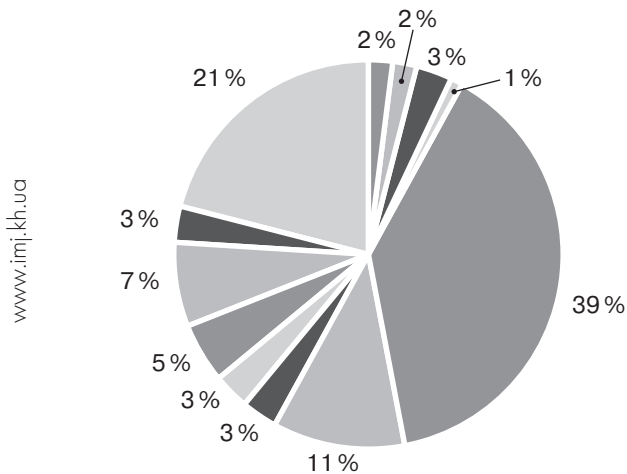


Рис. 2. Ятрогенні чинники формування умовної фармакорезистентності епілепсії у дітей

Усі ці причини піддаються адекватній корекції, що значно підвищує ефективність протиепілептичної терапії. У першу чергу при неефективності лікування необхідно уточнити діагноз епілепсія. Найбільш труднощі виникають при визначенні типу епілептичних нападів і форми епілепсії, що зумовлено такими факторами: недостатньою кваліфікацією лікаря, відсутністю можливості проведення якісних інструментальних і лабораторних досліджень, браком інформації про анамнез захворювання та ін.

Лікування епілепсії призначається відповідно до форми захворювання і типу епілептичних нападів. ПЕП, що не відповідає цим вимогам, призводить до агравації нападів, наприклад, лікування карбамазепіном абсансів. Застосування етосуксимиду, габапентину, прегабаліну, ламотриджину і вігабатрину при комплексних парціальних нападах може провокувати міоклонічні припадки.

Однак, якщо лікар упевнений в тому, що у хворого, безсумнівно, є епілептичні напади, і немає можливості уточнити їх тип, загальною рекомендацією може бути призначення препарату найбільш широкого спектра дії.

Комісія Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE, 2009) прийняла Task Force з метою формування єдиного визначення фармакорезистентної епілепсії, згідно з яким це є невдачею адекватного лікування двома переносимими, відповідно обраними і використаними лікарськими засобами у монотерапії або в комбінації для досягнення стійкої відсутності нападів.

Отже, лікування починають із монотерапії препаратом першої лінії вибору в терапевтичній дозі з поступовим підвищенням до дози, яка максимально переноситься. За відсутності ефекту потрібно додавати препарат з іншим механізмом дії. Важливо проводити моніторинг концентрації ПЕП у сироватці крові пацієнта.

При тривалому застосуванні ПЕП у мінімальних дозах виникає високий ризик розвитку толерантності, що розглядається як феномен адаптації організму до тривалого застосування хімічних речовин (ксенобіотиків), які є для нього чужорідними [9, 16]. До деяких препаратів толерантність розвивається швидше, ніж до інших, але це стосується прийому всіх ПЕП. При призначенні ламотриджину, окскарбазепіну і топірамату вона виявляється у кожного четвертого – сьомого пацієнта і є максимальною для бензодіазепінів.

Один із превентивних заходів розвитку толерантності – повільне титрування дози – може бути застосований лише при прийомі деяких ПЕП (ламотриджин, топірамат, окскарбазепін).

Невідрізнено швидке скасування ПЕП після досягнення ремісії підвищує ризик рецидиву (до 85%) при юнацькій епілепсії пробудження з генералізованими тоніко-клонічними нападами, а також при симптоматичних епілепсіях із комплексними парціальними нападами [12, 21]. Предикторами високого ризику рецидиву захворювання є міоклонічні, тонічні й атонічні напади. Не можна скасовувати лікування у період гормональної перебудови організму дитини (пубертат). На жаль, тільки в 70–80% випадків поновлення нападів колишньої схема лікування і дозування виявляються ефективними.

Слід також пам'ятати про неможливість застосування препаратів, які активують епілептогенез, до них належать, наприклад, антибіотики цефалоспоринового ряду, деякі протитуберкульозні засоби, атропін.

При фармакорезистентності потрібно мати на увазі генетичні фактори, що впливають на ефективність ПЕП. Для порушень, які можна коригувати шляхом урахування взаємодії з різними ПЕП, мають значення гени, що кодують ферменти системи цитохрому P450. Генами цієї системи, які відповідають за метаболізм ПЕП, є: CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 [13, 16].

Згідно з результатами проведених нами досліджень у 25% пацієнтів із фармакорезистентною епілепсією визначається зниження активності генів, що кодують систему цитохрому P450.

Під час проведення нашого дослідження ми досягли стійкої ремісії (більше 6 міс) у 49 (39,5%) дітей. Умовна резистентність залишалася у 16 (12,9%) пацієнтів, вона була пов'язана із загостренням соматичних захворювань, транзиторними метаболічними порушеннями. Абсолютну фармакорезистентність відзначено у 59 (47,6%) хворих (рис. 3), це діти з епілептичними енцефалопатіями, аномаліями розвитку головного мозку, прогресуючим захворюванням і генетичною патологією.

За даними різних авторів, навіть при корекції суб'єктивних причин медикаментозної резистентності і призначенні максимально правильного лікування з використанням сучасних препаратів до 30% хворих залишаються стійкими до терапії [1, 3, 8, 16, 20]. Така резистентність може розвинути вже після перших нападів або бути результатом прогресування хвороби. Механізми розвитку істинної (абсолютної) медикаментозної резистентності мультифакторні: це патологія експресії лікарських переносників (multidrug transporters) або пошкодження вольтажзалежних кальцієвих каналів, які є «мішенню» для більшості антиепілептичних препаратів. Обидва ці механізми можуть бути детерміновані вже при маніфестації захворювання або розвиватися внаслідок прогресування епілепсії і тривалого протиепілептичного лікування. Вивченню цих механізмів відводиться значна роль у розвитку нових стратегій подолання медикаментозної резистентності [4, 9, 17, 18, 21].

До резистентних (з різних причин) можна віднести тяжкі епілепсії дитинства: напади раннього віку через тяжку органічну енцефалопатію, аномалії розвитку, порушення метаболізму, синдроми Веста, Леннокса – Гасто, прогресуючу міоклонус-епілепсію, синдром Ландау – Клеффнера, енцефалопатію Расмуссена, epilepsy

partialis continua, симптоматичні епілепсії при прогресуючих неврологічних захворюваннях, неопластичні процеси, тяжку резидуально-органічну патологію центральної нервової системи тощо [5, 11, 13, 21].

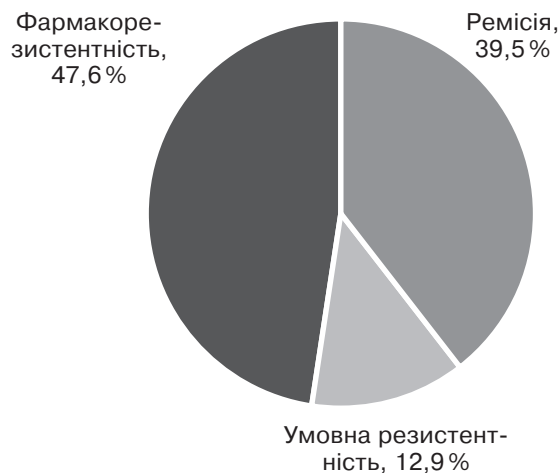


Рис. 3. Результати корекції терапії у дітей із неконтрольованими нападами

Альтернативою медикаментозної терапії епілепсії у деяких випадках є кетогенна дієта, оперативне лікування. Однак і хірургічне лікування епілепсії також залишається неефективним більш ніж у третини пацієнтів [6, 8, 14, 19].

Таким чином, фармакорезистентна епілепсія у дітей є серйозною комплексною, мультидисциплінарною медичною і соціальною проблемою. Застосування адекватної діагностичної та лікувальної тактики дає змогу лише частково подолати медикаментозну резистентність.

Останнім часом було досягнуто значного прогресу у розумінні генезу і лікуванні фармакорезистентних епілепсій, проте багато механізмів ще лишилися невивченими, тому вимагають подальших досліджень і нових стратегій.

Список літератури

1. Сухоносова О. Ю. Сравнительный анализ показателей заболеваемости и распространенности патологий нервной системы и эпилепсии среди детского населения Украины и Харьковской области / О. Ю. Сухоносова // Міжнар. мед. журн.— 2017.— № 1.— С. 65–69.
2. Jallon P. Epidemiology of epilepsies / P. Jallon // Panayiotopoulos C. P., 5th ed. 1: A practical guide to childhood epilepsies.— Oxford: Medicinæ, 2006.— P. 17–20.
3. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / P. Kwan, A. Arzimanoglou, A. T. Berg, M. J. Brodie [et al.] // Epilepsia.— 2010.— Vol. 51(6).— P. 1069–1077.
4. Brodie M. J. Antiepileptic drugs: past, present and future / M. J. Brodie // Abstract Book 7th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, China.— 2008.— P. 3.
5. Kwan P. Emerging drugs for epilepsy / P. Kwan, M. J. Brodie // Exp. Opin. Emerging Drugs.— 2007.— Vol. 12.— P. 407–422.
6. Epileptic seizures and epilepsy definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) / R. S. Fisher, W. van Emde Boas, C. Elger [et al.] // Epilepsia.— 2005.— Vol. 46.— P. 470–472.
7. Feely M. Drug treatment of epilepsy / M. Feely // Br. Medical J. — 1999.— Vol. 318 (9).— P. 106–109.
8. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassified epilepsy: an unblinded randomised controlled trial / A. G. Marson, A. M. Al-Kharusi, M. Alwaidh [et al.].— 2007.— Vol. 369.— URL: <http://www.thelancet.com>
9. Loscher W. Mechanisms of drug resistance / W. Loscher // Epileptic Disord.— 2005.— Vol. 7 (Suppl. 1).— P. 3–9.

10. *Perucca E.* Can drug resistant epilepsy be minimized? Challenging commonly held benefits / E. Perucca // *Epileptic Disord.*— 2005.— Vol. 7 (Suppl. 1).— P. 14–21.
11. *Литовченко Т. А.* Резистентные эпилепсии: причины и методы лечения / Т. А. Литовченко // *Нейронews.*— 2010.— № 5.— С. 21–26.
12. *Литовченко Т. А.* Проблемы лечения фармакорезистентной эпилепсии / Т. А. Литовченко.— Харьков.— 2015.— 23 с.
13. Роль фармакогенетического тестирования в преодолении фармакорезистентности эпилепсий / Л. Н. Танцура, А. К. Коляда, Е. Ю. Пилипец [и др.] // *Вісн. ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».*— 2017.— Т. 17, вип. 2 (58).— С. 190–194.
14. Treatment of childhood refractory epilepsy / P. Berquin [et al.] // *Arch. Pediatr.*— 2012.— Vol. 19 (1).— P. 3–8.
15. *Dahlin M.* Age and comedication pharmacokinetics in children / M. Dahlin, K. Wide, I. Ohman // *Pediatric Neurol.*— 2010.— Vol. 43 (4).— P. 231–235.
16. *Patsalos P.* The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs / P. Patsalos, B. Bourgeois.— Cambridge University Press, 2010.— P. 124–134.
17. *The Treatment of Epilepsy*; ed. by S. Shorvon, E. Perucca, J. Engel.— Blackwell Publishing Ltd, 2009.— P. 559–574.
18. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009 / A. T. Berg, S. F. Berkovic, M. J. Brodie [et al.] // *Epilepsia.*— 2010.— Vol. 51 (4).— P. 676–685.
19. *Fenichel G. M.* Clinical pediatric neurology. A signs and symptoms approach / G. M. Fenichel.— 7th ed.— Saunders: Elsevier Inc., 2013.— 412 p.
20. *Petelin Gadze Z.* Epilepsy in Children — clinical and social aspects / Petelin Z. Gadze // *TechinTech Publisher*, 2011.— 23 p.
21. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy / Fisher [et al.] // *Epilepsia.*— 2014.— Vol. 55.— P. 475–482.
22. *Beyenburg S.* Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Systematic review and meta-analysis / S. Beyenburg, K. Stavem, D. Schmidt // *Epilepsia.*— 2010.— Vol. 51(1).— P. 7–26.

АНАЛИЗ ПРИЧИН ФОРМИРОВАНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ И ПУТИ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ

О. Ю. СУХОНОСОВА

Представлены результаты анализа факторов абсолютной и относительной фармакорезистентности эпилепсии у детей. Показано, что астено- и ятрогенные причины фармакорезистентности подлежат коррекции.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, фармакорезистентность.

ANALYSIS OF CAUSES OF EPILEPSY PHARMACORESISTANCE FORMATION IN CHILDREN AND WAYS OF OVERCOMING IT

O. Yu. SUKHONOSOVA

The article presents the results of the analysis of the factors of absolute and relative epilepsy pharmacoresistance in children. It is shown that asthenogenic and iatrogenic causes of pharmacoresistance are subject to correction.

Key words: children, epilepsy, pharmacoresistance.

Надійшла 10.04.2018