

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2018 Том 10 №2



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2018 Vol. 10 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@igbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Спектр и эффективность назначаемых антиэпилептических препаратов в группе российских пациентов с инфантильными спазмами

Охупкина Т.Г.¹, Шулякова И.В.¹, Ильина Е.С.^{1,2}, Калмыкова Г.В.³,
Прыткина М.В.³, Белоусова Е.Д.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
(ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая
больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Ленинский проспект, 117, Москва 117513, Россия)

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
профессионального образования Белгородский государственный национальный исследовательский
университет «Медицинский институт НИУ «БелГУ» (ул. Победы, 85, Белгород 308015, Россия)

Резюме

Международная противосудорожная лига (ILAE) в своей новой классификации описывает эпилептические спазмы как отдельный тип приступов. Согласно международным рекомендациям в лечении эпилептических спазмов (в младенческом возрасте инфантильных спазмов – ИС) в качестве первых препаратов применяются гормональные препараты или вигабатрин (при туберозном склерозе). Однако в отечественной клинической практике часто необоснованно применяются и другие антиэпилептические препараты (АЭП). Цель работы – проанализировать эффективность назначения антиэпилептических препаратов в лечении эпилептических спазмов. Материалы и методы. Проанализировано 175 историй болезни пациентов с ИС, поступивших в клиники г. Москвы и г. Белгорода на гормональную терапию; 59/175 детей (33,7%) из них страдали туберозным склерозом (ТС). Результаты. Самым часто применяемым препаратом являлся вальпроат – более чем в 80% всех случаев ИС как ассоциированных с ТС (49/59), так и без него (102/116). Вигабатрин назначался даже при ТС только в 66% всех случаев (39/59). Эффективность вальпроата оказалась ожидаемо низкой – прекращение спазмов и исчезновение гипсаритмии удалось добиться у 11,2% (12/102) детей без ТС и у 18,4% (9/49) с его наличием. Также предпринимались попытки применения: этосуксимида, окскарбазепина, карбамазепина в лечении ИС. Данные препараты продемонстрировали полное отсутствие какого-либо эффекта. Заключение. Анализ показал довольно низкую осведомленность врачей по выбору эффективного препарата в лечении синдрома Веста. Неадекватное лечение ИС можно объяснить отсутствием регистрации вигабатрина в РФ. Но гормональная терапия ИС вполне доступна и возможны разные ее варианты. Проведенный анализ демонстрирует необходимость разработки национальных рекомендаций по диагностике и лечению ИС, такая работа сейчас активно ведется.

Ключевые слова

Эпилепсия, синдром Веста, инфантильные спазмы, антиэпилептические препараты, вигабатрин.

Статья поступила: 22.03.2018 г.; в доработанном виде: 24.05.2018 г.; принята к печати: 19.06.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Охупкина Т. Г., Шулякова И. В., Ильина Е. С., Калмыкова Г. В., Прыткина М. В., Белоусова Е. Д. Спектр и эффективность назначаемых антиэпилептических препаратов в группе российских пациентов с инфантильными спазмами. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (2): 51-58. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.051-058.

The spectrum and efficacy of antiepileptic drugs in patients with infantile spasms in Russia

Okhapkina T. G.¹, Shuljakova I. V.¹, Ilina E. S.^{1,2}, Kalmykova G. V.³, Prytkina M. V.³, Belousova E. D.¹

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

² Russian Children Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, Moscow (117 Leninskii prospekt, Moscow 117513, Russia)

³ Belgorod State National Research University "Medical Institute of National University "BelSU" (85 Pobedy Str., Belgorod 308015, Russia)

Summary

Recently, the International League Against Epilepsy (ILAE) defined epileptic spasms as a separate type of seizures. According to the international recommendations, the treatment of infantile spasms (IS) begins with hormones or vigabatrin (in the cases of tuberous sclerosis complex – TSC). However, in the Russian Federation, other antiepileptic drugs (AEDs) are often used as the first line medications. **Aim:** to analyze the current practice of prescribing AEDs for the treatment of epileptic spasms. **Materials and Methods.** We studied the medical records of 175 patients with IS (59 of them with TSC) hospitalized for the treatment with hormonal therapy. **Results.** Valproic acid was the most commonly prescribed antiepileptic drug in patients with IS (more than in 80% of cases), both in children with TSC (49/59) and without TSC (102/116). As expected, the clinical effect (cessation of IS and suppression of hypsarrhythmia) of valproic acid was insufficient: it was observed in 9/49 (18.4%) children with TSC and in 12/102 (11.2%) children without TSC. Although ethosuximide, oxcarbazepine, and carbamazepine were known to be ineffective in IS, they were prescribed by medical doctors and taken by IS patients with no clinical improvement at all. Taking into account the possible limitation of this analysis (not all of the children were consulted and hospitalized in our clinics), the real efficacy of AEDs might be some higher. **Conclusion.** We then conclude that the treatment of IS in the Russian Federation is not in line with the international recommendations and the worldwide clinical practice. There is an urgent need in updating the national standards for the diagnosis and treatment of IS. The work in this direction is now under way in the Russian Federation.

Key words

West syndrome, epilepsy, infantile spasms, antiepileptic drugs, vigabatrin.

Received: 22.03.2018; **in the revised form:** 24.05.2018; **accepted:** 19.06.2018.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Okhapkina T. G., Shuljakova I. V., Ilina E. S., Kalmykova G. V., Prytkina M. V., Belousova E. D. The spectrum and efficacy of antiepileptic drugs in patients with infantile spasms in Russia. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (2): 51-58. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.051-058. (in Russian).

Corresponding author

Address: 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia.

E-mail address: stranger.2688@mail.ru (Okhapkina T. G.).

Эпилептические спазмы – эпилептические приступы с внезапным сгибанием, разгибанием или смешанного сгибательно-разгибательного типа, вовлекающие преимущественно проксималь-

ную и туловищную мускулатуру, которые обычно длительнее миоклонических, но короче тонических приступов и длятся около 1 сек. [1]. Эпилептические спазмы, возникающие в возрасте до 1 года, носят на-

звание инфантильных. Согласно новой классификации, Международная противосудорожная лига (ILAE) выделяет их как особый тип эпилептических приступов [2]. Чаще всего эпилептические спазмы встречаются у детей с синдромом Веста. Синдром Веста относится к формам эпилептических энцефалопатий и характеризуется в классическом варианте триадой симптомов: инфантильными спазмами, гипсаритмией на межприступной ЭЭГ, регрессом психомоторного развития. В настоящее время в связи с трудностями диагностики всех трех критериев, по рекомендации ILAE, для постановки диагноза достаточно наличие двух из трех критериев. Частота встречаемости синдрома Веста: 1 на 2000 новорожденных детей [3]. Известно, что он может развиваться как у изначально здоровых детей, так и у детей с тяжелой органической патологией головного мозга [4]. Насчитывается более 200 самых разных заболеваний, сопровождающихся синдромом Веста [5]. В развитии синдрома Веста большое значение придается наличию мутаций в следующих генах: ARX, CDKL5, KCNQ2, FOXG1, GRIN1, GRIN2A, MAGI2, MEF2C, SLC25A22, SPTAN1, STXBP1 [6,7].

Согласно международным рекомендациям в лечении инфантильных спазмов, учитывая их фармако-резистентный характер, применяются гормональные препараты или вигабатрин [8]. Более подробно конкретные гормональные препараты и схемы их применения были рассмотрены в уже опубликованном нами обзоре [9]. В связи с тем что вигабатрин не зарегистрирован на территории РФ, а также страхом перед побочными эффектами гормональной терапии, в терапии инфантильных спазмов в нашей стране часто используются другие (не вигабатрин) антиэпилептические препараты (АЭП). В отличие от международных стандартов лечения инфантильных спазмов именно они чаще всего являются стартовой терапией, и лишь при отсутствии эффекта от их применения врачи прибегают к гормональной терапии.

Литературные данные по эффективности АЭП в лечении инфантильных спазмов противоречивы. Согласно исследованиям Lotze T. E. с соавт. (2004), Hassanzadeh R. A. с соавт. (2017) общая эффективность (прекращение инфантильных спазмов) на разных АЭП (исключая вигабатрин) составила 26 и 25% соответственно [10,11]. В противовес этим результатам в работе Mitchell W. G. в 2002 г. отсутствие эффекта от применения АЭП наблюдалось лишь у 10% исследуемых [12]. В то же время эффективность вигабатрина в лечении инфантильных спазмов без учета этиологии значительно выше, чем эффективность других АЭП, и составляет, по данным Ohtsuka Y. с соавт., 66,7% [13]. В зарубежных литературных источниках встречаются указания на использование самых разных АЭП: вальпроевой кислоты, леветирацетама, карбамазепина, топамакса, зонисамида, клоназепама [14,15].

Таким образом, данные по эффективности различных АЭП (кроме вигабатрина) в лечении инфантильных спазмов плохо изучены и часто противоречат друг другу.

Цель исследования – оценка спектра назначаемых АЭП и их эффективности в лечении инфантильных спазмов в группе российских пациентов.

Материалы и методы

Настоящее исследование являлось ретроспективным, были проанализированы истории болезней детей, которые госпитализировались в НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева ФГБУ ВО «РНМУ им. Н. Н. Пирогова», ФГБ «Российская детская клиническая больница» и НИИ Бел ГУ г. Белгорода с 2011 по 2017 г.

В анализ были включены истории болезни детей с синдромом Веста, то есть детей с дебютом эпилептических спазмов до двух лет, задержкой и/или регрессом психомоторного развития и гипсаритмией, в т.ч. с ее модифицированными вариантами на межприступной электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Дети обследовались по обычному для синдрома Веста плану обследования – им проводилась электроэнцефалограмма (иногда видео-ЭЭГ-мониторинг), МРТ головного мозга, клинические и биохимические анализы.

Назначение АЭП проводилось лечащими врачами по месту жительства, при госпитализации в указанные учреждения терапия менялась в соответствии с международным стандартом на вигабатрин или гормональную терапию. Исключения составляли дети, у которых АЭП уже вызвал прекращение приступов.

Под эффективностью подразумевалось прекращение ИС и подавление гипсаритмии. Под неполной эффективностью подразумевалось исчезновение гипсаритмии и сокращение числа ИС на 50% и более. Также фиксировались пациенты с увеличением числа ИС. Анализ эффективности проводился отдельно в двух группах – у детей с туберозным склерозом и без него.

Проанализировано 175 историй болезни пациентов с ИС, поступивших в клиники г. Москвы и г. Белгорода на гормональную терапию; 59/175 детей (33,7%) из них страдали туберозным склерозом (ТС). Возраст дебюта ИС варьировал от двух дней жизни до 1 г. 11 мес. Дети были поделены на две группы: дети с ИС, страдающие ТС и дети с ИС без ТС. С целью лечения ИС назначались такие препараты как: вальпроевая кислота, вигабатрин, леветирацетам, топирамат, бензодиазепины, карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, этосуксимид, зонисамид, иновелон.

Проведен анализ эффективности АЭП в двух группах и сравнительный анализ эффективности АЭП в зависимости от этиологии инфантильных спазмов (ИС) в группах пациентов с туберозным склерозом (ТС) и без него.

Таблица 1. Антиэпилептические препараты (АЭП) и их комбинации: эффективность в группе детей с инфантильными спазмами, страдающих туберозным склерозом (N=59).**Table 1.** Efficacy of antiepileptic drugs (AEDs) and their combinations in children with infantile spasms associated with tuberous sclerosis (N = 59).

Препарат (коридор суточных доз: минимальная – максимальная суточная доза) / Drug (Daily dose range: min to max)	Число пациентов с ИС / Number of patients with IS			
	На данном АЭП* / Total No. of patients*	С прекращением ИС и подавлением гипсаритмии** / With cessation of IS and suppression of hypsarrhythmia** N (%)	С сокращением числа ИС ≥50% и подавлением гипсаритмии / With cessation of IS ≥50% and suppression of hypsarrhythmia N (%)	С аггравацией ИС N (%) / With IS aggravation N (%)
Вальпроевая кислота (200-1000 мг) / Valproic acid (200 to 1000 mg)	49	9 (18,4%)	0	1 (2%)
Вигабатрин (50-2500 мг) / Vigabatrin (50 to 2500 mg)	39	22 (56,4%)	4 (10,2%)	0
Леветирацетам (100-2000 мг) / Levetiracetam (100 to 2000 mg)	23	4 (17,4%)	0	1 (4,3%)
Топирамат (25-300 мг) / Topiramate (25 to 300 mg)	19	4 (21%)	0	0
Бензодиазепины (клоназепам 2 мг, клобазам 5-40 мг) / Benzodiazepines (Clonazepam 2 mg, Clobazam 5 to 40 mg)	18	1 (5,5%)	0	0
Карбамазепин (200-400 мг) / Carbamazepine (200 to 400 mg)	10	0	0	0
Окскарбазепин (600 мг) / Hydroxycarbamazepine (600 mg)	9	0	0	0
Ламотриджин (65 мг) / Lamotrigine (65 mg)	5	0	0	0
Этосуксимид (200 мг) / Ethosuximide (200 mg)	4	0	0	0
Зонисамид (100 мг) / Zonisamide (100 mg)	2	0	0	1
Вальпроевая кислота + топирамат / Valproic acid + Topiramate	1	1	0	0
Леветирацетам + топирамат / Levetiracetam + Topiramate	1	0	0	0
Иновелон (400 мг/сут.) / Inovelon (400 mg/day)	1	0	0	0

* Общее число пациентов больше 59, так как многие из них последовательно получали два и более АЭП.

** При смене терапии у ребенка эффект от нового препарата оценивался заново.

* The total number of patients exceeded the 59, since many of them consistently received two or more AEDs.

** If the therapy was switched, the effect of the new drug was evaluated from that point.

Результаты

Среди проанализированных пациентов у двух детей отмечалась самопроизвольная ремиссия без назначения АЭП в течение 2 нед. от начала инфантильных спазмов. У одного ребенка, учитывая наличие стридорозного дыхания, изменения на коже головы в виде «себорейных корочек», в терапию был введен биотин 3000 мкг/сут., на фоне терапии отмечено улучшение состояния ребенка в виде подавления гипсаритмии, сокращения числа инфантильных спазмов до одного в течение ночи, нивелирование стридора, появление эмоциональности и частичного контакта с ребенком, то есть имела место недостаточность биотинидазы. Данными по генетическому

подтверждению дефицита биотинидазы мы не располагаем.

Назначаемые детскими неврологами препараты и их эффективность в группе пациентов с инфантильными спазмами, обусловленными туберозным склерозом, приведены в **таблице 1**.

Из приведенных данных становится очевидным полная неэффективность таких АЭП как карбамазепин, трилептал, ламотриджин, этосуксимид, зонисамид, иновелон.

Назначаемые детскими неврологами препараты и их эффективность в группе пациентов с инфантильными спазмами без туберозного склероза приведены в **таблице 2**.

Таблица 2. Антиэпилептические препараты (АЭП) и их комбинации: эффективность в группе детей с инфантильными спазмами (ИС), не страдающими туберозным склерозом (N=116).

Table 2. Efficacy of antiepileptic drugs (AEDs) and their combinations in children with infantile spasms (IS) without tuberous sclerosis (N = 116).

Препарат (коридор суточных доз: минимальная – максимальная суточная доза) / Drug (Daily dose range: min to max)	Число пациентов с ИС / Number of patients with IS			
	На данном АЭП* / Total No. of patients*	С прекращением ИС и подавлением гипсаритмии ** / With cessation of IS and suppression of hypsarrhythmia N (%) **	С сокращением числа ИС ≥50% и подавлением гипсаритмии / With cessation of IS ≥50% and suppression of hypsarrhythmia N (%)	С аггравацией ИС N (%) / With IS aggravation N (%)
Вальпроевая кислота (200-1000 мг) / Valproic acid (200 to 1000 mg)	102	12 (11,7%)	2 (1,96%)	2 (1,96%)
Вигабатрин (50-2500 мг) / Vigabatrin (50 to 2500 mg)	42	7 (16,6%)	6 (14,2%)	1 (2,4%)
Леветирацетам (100-2000 мг) / Levetiracetam (100 to 2000 mg)	32	1 (3,1%)	0	0
Бензодиазепины (клоназепам 2 мг, клобазам 5-40 мг) / Benzodiazepines (Clonazepam 2 mg, Clobazam 5 to 40 mg)	31	3 (9,7%)	1 (3,2%)	1 (3,2%)
Топирамат (25-300 мг) / Topiramate (25 to 300 mg)	24	3 (12,5%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)
Ламотриджин (65 мг) / Lamotrigine (65 mg)	19	0	0	1 (5,3%)
Этосуксимид (200 мг) / Ethosuximide (200 mg)	16	0	1 (6,25%)	0
Окскарбазепин (600 мг) / Hydroxycarbamazepine (600 mg)	15	0	0	1
Карбамазепин (200-400 мг) / Carbamazepine (200 to 400 mg)	13	1 (7,7%)	1 (7,7%)	3 (23%)
Зонисамид (100 мг) / Zonisamide (100 mg)	2	0	0	0
Лакосамид (доза не известна) / Lacosamide (dose not known)	1	0	0	0

* Общее число пациентов – больше 116, так как многие из них последовательно получали два и более АЭП.

** При смене терапии у ребёнка, эффект от нового препарата оценивался заново.

* The total number of patients exceeded the 116, since many of them consistently received two or more AEDs.

** If the therapy was switched, the effect of the new drug was evaluated from that point.

Таблица 3. Сравнительная характеристика эффективности антиэпилептических препаратов в зависимости от этиологии инфантильных спазмов (ИС) в группах пациентов с туберозным склерозом (ТС) и без него.

Table 3. Efficacy of antiepileptic drugs in patients with infantile spasms (IS) of different etiology with or without tuberous sclerosis complex (TSC).

Препарат / Drug	Процент пациентов / Number of patients (%)			
	С прекращением ИС и подавлением гипсаритмии / With cessation of IS and suppression of hypsarrhythmia		С сокращением числа ИС ≥50% и подавлением гипсаритмии / With cessation of IS ≥50% and suppression of hypsarrhythmia	
	Без ТС** / Without TSC	ТС / With TSC	Без ТС / Without TSC	ТС / With TSC
Вигабатрин / Vigabatrin	16,6	56,4	14,2	10,2
Вальпроевая кислота / Valproic acid	11,7	18,4	1,96	0
Топирамат / Topiramate	12,5	21	4,2	0
Леветирацетам / Levetiracetam	3,1	17,4	0	0
Бензодиазепины / Benzodiazepines	9,7	5,5	3,2	0
Карбамазепин / Carbamazepine	7,7	0	7,7	0
Этосуксимид / Ethosuximide	0	0	6,25	0

Примечание. Коридор суточных доз указан в таблицах 1 и 2.

Note. The daily dose range is shown in Tables 1 and 2.

Результат сравнения эффективности разных АЭП в двух группах пациентов с инфантильными спазмами (с туберозным склерозом и без него) представлен в **таблице 3**.

Обсуждение

Известно, что препаратом первого выбора в лечении инфантильных спазмов являются гормоны, и только при отсутствии эффекта от их применения в терапии используется вигабатрин (исключение представляют инфантильные спазмы при туберозном склерозе, при этом первым выбором будет именно вигабатрин) [16]. Недавнее международное исследование показало еще большую эффективность при совместном применении вигабатрина и гормональной терапии [17]. Что касается остальных АЭП, то, как правило, они применяются при отсутствии эффекта от двух выше перечисленных вариантов. Нам представляется, что в РФ ситуация несколько иная – вигабатрин и гормоны применяются далеко не всегда. Поэтому мы решили уточнить, что именно назначают неврологи пациентам с ИС в РФ. Кроме того, нас мотивировал тот факт, что данные по эффективности других (кроме вигабатрина) АЭП, как показал анализ международной литературы, существенно варьируют [10-13]. Мы хорошо представляем себе ограничения данного исследования, связанные с его дизайном, и отчасти присущие всем ретроспективным исследованиям. Прежде всего, данное исследование носит явно не эпидемиологический характер и отражает только ту часть пациентов, которая обратилась в наши клиники. Возможно, что часть пациентов с успешным лечением (прекращением приступов) не сообщили об этом. Таким образом, эффективность противосудорожной терапии может быть недооцененной и оказаться несколько выше. Хорошо известно, что эффективность лечения в значительной степени определяется этиологией инфантильных спазмов, в данном случае мы ее игнорировали. Исключение составлял туберозный склероз, так как в НИКИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева наблюдается большое количество пациентов с данным заболеванием, и мы посчитали важным не потерять эту часть данных.

Несмотря на все имеющиеся ограничения мы можем сделать определенные выводы из полученных данных. Во-первых, гормональная терапия в лечении инфантильных спазмов в РФ редко является первой очередью выбора. Возможно, это связано со сложным и длительным путем (маршрутизацией) пациента – сначала он приходит к неврологу, который направляет его на электроэнцефалограмму, потом к эпилептологу, который, как правило, стремится госпитализировать такого пациента, и т.д. Видимо, именно поэтому невролог на первом-втором приеме назначает противосудорожный препарат. По нашим данным, чаще всего этим препаратом является вальпроевая кислота – в 88% случаев инфантильных

спазмов без туберозного склероза и 83% случаев больных туберозным склерозом. Удивляет перечень остальных применяемых АЭП. Мы можем понять обоснованность назначения бензодиазепинов, топирамата и зонисамида, на ограниченную эффективность которых есть ссылки в международной и отечественной литературе [15]. Но авторам статьи трудно найти объяснение целесообразности назначения карбамазепина, окскарбазепина, ламотриджина при ИС. Следует отметить, что врачи, их назначающие, вполне отдадут себе отчет в том, что они лечат именно ИС, а не фокальные приступы. Также не очень ясна целесообразность назначения этосуксимида в монотерапии в 14% случаев инфантильных спазмов без туберозного склероза. Нам не удалось найти ни одного описания пациента с успешным лечением ИС этосуксимидом в международной литературе.

Обращают на себя внимание применяемые дозы препаратов. Около 20 лет тому назад действительно существовала практика применения довольно высоких доз вальпроата (до 200 мг на кг массы тела). Но зачем прибегать к дозам вальпроевой кислоты в 100 мг на 1 кг массы тела теперь, когда есть возможность гормональной терапии? Поражают и дозы леветирацетама в 200 мг на 1 кг массы тела у нескольких пациентов, при том что его эффективность была минимальной (см. обсуждение ниже).

Оценка эффективности противосудорожных препаратов (см. табл. 1-3) подтверждает их низкую эффективность. Очевидно, что эффективность (прекращение приступов и гипсаритмии) при применении вальпроевой кислоты (в 18,4% всех случаев при туберозном склерозе и в 11,7% всех случаев без него) не сопоставима с эффективностью гормональной терапии. Этосуксимид не вызвал прекращения приступов ни у одного пациента. Ожидаемо низкой была эффективность окскарбазепина (0% в обеих группах), карбамазепина (0% у пациентов с туберозным склерозом и 7,7% без него). Леветирацетам был эффективен в 3% всех случаев, при туберозном склерозе – в 17,4%. Также обращает на себя внимание достаточно низкая эффективность вигабатрина – как при туберозном склерозе (56,4%), так и без него (16,6%). Считается, что эффективность вигабатрина при ИС, ассоциированных с туберозным склерозом, достигает 95% [18]. Возможно, это связано с тем, что к нам обращались преимущественно те пациенты, у которых препарат был неэффективен. Также возможно, что недостаточно высокая эффективность вигабатрина была связана с недостаточно высокой дозой вигабатрина, так как лечебная доза колеблется от 20 до 150-200 мг на кг веса [19].

В целом тактику противосудорожной терапии инфантильных спазмов, по нашим данным, мы можем оценить как неадекватную. Мы отдаем себе отчет в сложностях применения вигабатрина, так как он не зарегистрирован в РФ. Тем не менее, он может назначаться пациентам по жизненным показаниям ре-

шением врачебного консилиума на уровне краевых и областных больниц. В любом случае существует доступная возможность гормональной терапии не только дорогостоящим тетракозактидом, но и более дешевыми препаратами – преднизолоном, дексаметазоном, гидрокортизоном. Отвлекаясь на неэффективную противосудорожную терапию, врач теряет то драго-

ценное время (около трех недель с начала приступов), в которое, прекратив гипсаритмию, возможно предотвратить или уменьшить регресс развития ребенка. Чтобы исправить ситуацию с неадекватным лечением ИС в РФ коллектив российских авторов в данный момент работает над подробными клиническими рекомендациями по их диагностике и лечению.

Литература:

1. Международная лига по борьбе с эпилепсией. URL: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/epileptic-spasms-overview.html>. Дата обращения: 15.03.18.
2. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Лебедева А. В., Бурд С. Г., Авакян Г. Г. Классификация эпилепсии Международной противозлептической лиги: пересмотр и обновление 2017 ГОДА. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (1): 6-25. DOI:10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
3. Auvin S., Cilio M. R., Vezzani A. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. *Neurobiol Dis*. 2016 Aug; 92 (Pt A): 72-89. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.03.007.
4. Международная лига по борьбе с эпилепсией. URL: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/west-syndrome-overview.html>. Дата обращения: 20.03.18.
5. Taghdiri M. M., Nemati H. Infantile spasm: a review article. *Iran J Child Neurol*. 2014 Summer; 8 (3): 1-5.
6. Dimassi S., Labalme A., Ville D. et al. Whole-exome sequencing improves the diagnosis yield in sporadic infantile spasm syndrome. *Clin Genet*. 2016; Feb; 89 (2):

- 198-204. DOI: 10.1111/cge.12636.
7. Lemke J. R., Hendrickx R., Geider K., et al. GRIN2B mutations in West syndrome and intellectual disability with focal epilepsy. 2014; 75 (1): 147-54. DOI: 10.1002/ana.24073.
8. Фонд детской неврологии. URL: <http://www.childneurologyfoundation.org/disorders/infantile-spasms>. Дата обращения: 20.03.18.
9. Belousova E. D., Shulyakova I. V., Okhapkina T. G. Hormonal treatment in West syndrome. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2016; 116 (9-2): 61-66.
10. Hassanzadeh R. A., Aminzadeh V. Spasms Treated with Intravenous Methypredinsolone Pulse. *Iran J Child Neurol*. 2017; 11 (2): 8-12.
11. Lotze T. E., Wilfong A. A. Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms. *Neurology*. 2004; 27; 62 (2): 296-8.
12. Mitchell W. G., Shah N. S. Vigabatrin for infantile spasms. *Pediatr Neurol*. 2002; 27 (3): 161-4.
13. Ohtsuka Y. Efficacy and safety of vigabatrin in Japanese patients with infantile spasms: Primary short-term study and extension study. *Epilepsy Behav*. 2018; 78: 134-141. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.09.010.
14. 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 Aug; 56 (8): 1239-45. DOI: 10.1111/epi.13050.
15. Song J. M., Hahn J., Kim S. H., Chang M. J. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. 2017; 40 (2): 63-84. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000200.
16. Moavero R., Marciano S., Graziola F., Curatolo P. Combined targeted treatment in early onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016; (13-5): 13-6. DOI: 10.1016/j.ebcr.2015.12.001.
17. Knupp K. G. Hormonal therapy with vigabatrin is superior to hormonal therapy alone in infantile spasms. *J Pediatr*. 2017; 184: 235-238. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.02.051.
18. Curatolo P., Verdecchia M., Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev*. 2001 Nov; 23 (7): 649-53. PMID: 11701271.
19. Белоусова Е. Д., Дорофеева М. Ю., Охупкина Т. Г. Лечение эпилепсии при туберозном склерозе. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016; 2: 37-42. DOI:10.17749/2077-8333.2016.8.2.037-042.

References:

1. International League Against Epilepsy. URL: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/epileptic-spasms-overview.html>. Accessed: 20.03.18.
2. Avakyan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakian G. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
3. Auvin S., Cilio M. R., Vezzani A. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. *Neurobiol Dis*. 2016 Aug; 92 (Pt A): 72-89. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.03.007.
4. International League Against Epilepsy. URL: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/west-syndrome-overview.html>. Accessed: 20.03.18r
5. Taghdiri M. M., Nemati H. Infantile spasm: a review article. *Iran J Child Neurol*. 2014 Summer; 8 (3): 1-5.
6. Dimassi S., Labalme A., Ville D. et al. Whole-exome sequencing improves the diagnosis yield in sporadic infantile spasm syndrome. *Clin Genet*. 2016; Feb; 89 (2): 198-204. DOI: 10.1111/cge.12636.
7. Lemke J. R., Hendrickx R., Geider K., et al.

- GRIN2B mutations in West syndrome and intellectual disability with focal epilepsy. 2014; 75 (1): 147-54. DOI: 10.1002/ana.24073.
8. Child neurology foundation. URL: <http://www.childneurologyfoundation.org/disorders/infantile-spasms>. Accessed: 20.03.18.
9. Belousova E. D., Shulyakova I. V., Okhapkina T. G. Hormonal treatment in West syndrome. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2016; 116 (9-2): 61-66.
10. Hassanzadeh R. A., Aminzadeh V. Spasms Treated with Intravenous Methypredinsolone Pulse. *Iran J Child Neurol*. 2017; 11 (2): 8-12.
11. Lotze T. E., Wilfong A. A. Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms. *Neurology*. 2004; 27; 62 (2): 296-8.
12. Mitchell W. G., Shah N. S. Vigabatrin for infantile spasms. *Pediatr Neurol*. 2002; 27 (3): 161-4.
13. Ohtsuka Y. Efficacy and safety of vigabatrin in Japanese patients with infantile spasms: Primary short-term study and extension study. *Epilepsy Behav*. 2018; 78: 134-141. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.09.010.
14. 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 Aug; 56 (8): 1239-45. DOI: 10.1111/epi.13050.
15. Song J. M., Hahn J., Kim S. H., Chang M. J. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. 2017; 40 (2): 63-84. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000200.
16. Moavero R., Marciano S., Graziola F., Curatolo P. Combined targeted treatment in early onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016; (13-5): 13-6. DOI: 10.1016/j.ebcr.2015.12.001.
17. Knupp K. G. Hormonal therapy with vigabatrin is superior to hormonal therapy alone in infantile spasms. *J Pediatr*. 2017; 184: 235-238. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.02.051.
18. Curatolo P., Verdecchia M., Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev*. 2001 Nov; 23 (7): 649-53. PMID: 11701271.
19. Belousova E. D., Dorofeeva M. Y., Okhapkina T. G. Treatment of epilepsy in tuberous sclerosis. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 8 (2): 37-42. DOI:10.17749/2077-8333.2016.8.2.037-042.

Сведения об авторах:

Охупкина Татьяна Григорьевна – младший научный сотрудник Отдела психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: stranger.2688@mail.ru.

Шулякова Ирина Валерьевна – к.м.н., врач-невролог отделения психоневрологии №2 НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: irina-shulyakova@mail.ru.

Ильина Елена Степановна – к.м.н., заведующая психоневрологическим отделением №2 ФГБУ Российской детской клинической больницы Минздрава России E-mail: doc_ilina_ec@mail.ru.

Калмыкова Галина Владимировна – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины Белгородского государственного национального исследовательского университета «Медицинский институт НИУ «БелГУ».

Прыткина Марина Владимировна – к.м.н., заведующая отделением неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. Н. Пирогова» Минздрава России.

Белюсова Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. Н. Пирогова» Минздрава России. ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. Н. Пирогова» Минздрава России. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

About the authors:

Okhupkina Tatiana Grigoryevna – Junior Researcher, Department of Psychoneurology and Epileptology, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: stranger.2688@mail.ru.

Shulyakova Irina Valerievna, MD, PhD, Neurologist, Department of Psychoneurology № 2, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: irina-shulyakova@mail.ru.

Il'ina Elena Stepanovna – MD, PhD, Head of the Department of Psychoneurology № 2, Children Clinical Hospital of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: doc_ilina_ec@mail.ru.

Kalmykova Galina Vladimirovna – MD, PhD, Associate Professor, Department of Nervous Diseases and Restorative Medicine, Belgorod State National Research University.

Prytkina Marina Vladimirovna – MD, PhD, Head of the Department of Neonatology and Early Age Pathology, Yu. E. Veltishev Research Center for Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Belousova Elena Dmitrievna, MD, PhD (Med. Sciences), Professor, Head of the Department of Psychoneurology and Epileptology, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ebelousova@inbox.ru.