

Новое в лечении фармакорезистентных симптоматических неонатальных судорог

Н.Н.Володин¹, М.И.Медведев¹, С.О.Рогаткин¹, В.П.Гераськина¹, А.В.Горбунов¹, М.Г.Дегтярева¹, О.И.Милева², М.В.Кыштым³, Е.Н.Морозова², О.В.Потапова², О.В.Гребенникова¹, В.В.Воронов²

¹Российский государственный медицинский университет, Москва;

²Городская больница №8, Москва

³Детская городская клиническая больница №13 им. Н.Ф.Филатова, Москва

При фармакорезистентных к фенобарбиталу неонатальных судорогах у 24 новорожденных применяли вальпроевую кислоту (Конвулекс) в виде капель для приема внутрь. Фармакорезистентность судорог практически у всех пациентов была обусловлена ранними органическими изменениями в головном мозге, выявленными при нейровизуализации (нейросонографии, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии). Положительный эффект от лечения (купирование приступов или урежение их частоты более чем на 50%) наблюдали у 19 (79%), недостаточный у 5 пациентов (21%). Наряду с клиническим улучшением отмечена положительная динамика показателей электроэнцефалограммы. При приеме конвулекса серьезных побочных реакций не зарегистрировано ни в одном случае. Таким образом, показана достаточно высокая эффективность вальпроевой кислоты (Конвулекса) в лечении фармакорезистентных к барбитуратам симптоматических неонатальных судорог, что позволяет рекомендовать ее для лечения новорожденных.

Ключевые слова: неонатальные судороги, фармакорезистентность, вальпроевая кислота, электроэнцефалограмма

Novel methods of treatment of pharmacoresistant symptomatic neonatal seizures

N.N.Volodin¹, M.I.Medvedev¹, S.O.Rogatkin¹, V.P.Geras'kina¹, A.V.Gorbunov¹, M.G.Degtyareva¹, O.I.Mileva², M.V.Kyshtymov³, E.N.Morozova², O.V.Potapova², O.V.Grebennikova¹, V.V.Voronov²

¹Russian State Medical University, Moscow;

²Municipal Hospital No 8, Moscow;

³N.F.Filatov Municipal Children's Clinical Hospital No 13, Moscow

In 24 neonates, in phenobarbital resistant neonatal seizures valproic acid (Convulex) was used in drops for oral intake. Practically in all patients pharmacoresistance of seizures was associated with early organic changes in the brain detected by neurovisualization (neurosonography, computed tomography and magnetic resonance imaging). A positive effect of treatment (coping with convulsions or their less frequent occurrence by more than 50%) was observed in 19 (79%), an insufficient effect in 5 patients (21%). Along with clinical improvement, a positive dynamics of the indices of electroencephalogram was observed. During the intake of convulex no case of serious side effects were recorded. Therefore, a sufficiently high efficacy of valproic acid (Convulex) is demonstrated for treatment of symptomatic neonatal seizures pharmacoresistant to barbiturates, which permits to recommend this drug for treatment in the neonate.

Key words: neonatal spasms, pharmacoresistance, valproic acid, electroencephalogram

Неонатальные судороги – это пароксизмальные состояния у новорожденных, проявляющиеся генерализованными или локальными мышечными сокращениями, вегетативно-висцеральными нарушениями, имитацией безусловных двигательных автоматизмов и сопровождающиеся в приступный период специфическими изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) по типу пик-волны или медленно-волновой активности [1–3].

Неонатальные судороги (НС) – один из основных неврологических синдромов периода новорожденности [4]. Их частота

составляет 1,1–16 случаев на 1000 новорожденных [3, 5, 6]. Установлена обратно пропорциональная зависимость между степенью зрелости новорожденных и частотой возникновения судорог. Для недоношенных детей (32–36 нед) их частота составляет 1,6–8%, а для новорожденных с экстремально-низкой массой тела (ЭНМТ) меньше 28 нед – около 20% [3, 7]. Неонатальные судороги рассматриваются как полиэтиологический клинический синдром, отражающий ранние церебральные нарушения. В большинстве случаев (более 90%) они являются симптоматическими и только около 10% – наследственно детерминированными, так называемыми идиопатическими [3]. Проспективные исследования детей с НС показали, что в дальнейшем около 70% из них имеют различные психоневрологические нарушения, в том числе тяжелые церебральные параличи, симптоматическую эпилепсию, умственную отсталость и др. [8, 9]. Традиционно в течение почти 30 лет базовыми препаратами лечения судорог были производные барбитуровой кислоты (фенобарбитал, люминал, ди-

Для корреспонденции:

Володин Николай Николаевич, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, ректор Российского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой неонатологии ФУВ Российского государственного медицинского университета

Адрес: 117869, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 212-7881

Статья поступила 09.08.2007 г., принята к печати 21.01.2008 г.

фенин, фенитоин, фос-фенитоин и др.), которые позволяли почти в 70% эффективно их контролировать [3, 7]. Тем не менее, почти у трети пациентов судороги резистентны к базовой противосудорожной терапии барбитуратами, что и определяет поиск новых эффективных препаратов для их лечения в периоде новорожденности [3, 6, 7]. Изучение патогенеза судорожной реактивности мозга, раскрытие ее отдельных метаболических звеньев у новорожденных и детей раннего возраста, позволило расширить арсенал применяемых антиконвульсантов при лечении приступов судорог, резистентных к барбитуратам. Опубликованы работы по эффективному применению у новорожденных карбамазепина, вальпроатов, ламиктала [3, 5, 7]. Вместе с тем, ограниченное число публикаций в настоящее время не позволяет выбрать какой-либо приоритетный препарат для программной терапии фармакорезистентных неонатальных судорог. В течение почти 30-летнего применения, вальпроаты доказали свою эффективность в лечении практически всех типов приступов при различных формах эпилепсии, в том числе при ранних детских [2, 7, 10]. В основе противосудорожного действия вальпроатов лежит механизм ингибирования фермента ГАМК (гамма-аминомасляная кислота)-трансферазы, разрушающей ГАМК [10]. Тем самым повышается содержание тормозного медиатора ГАМК в головном мозге, препятствующего распространению в ЦНС судорожной активности.

Традиционно все вальпроаты применялись в виде капсул или таблеток для приема внутрь (150, 300 и 500 мг) и сиропа 50 мг /1 мл. Однако эти лекарственные формы, даже сироп, могли вызывать проблемы с четким дозированием при назначении их детям раннего возраста. Появление новой формы вальпроевой кислоты (Конвулекса) в виде капель для приема внутрь дало возможность оптимизировать его применение у новорожденных.

Цель работы – изучение эффективности производного вальпроевой кислоты – Конвулекса (Gerot Pharmazeutika, Австрия) в качестве базового противосудорожного препарата в лечении фармакорезистентных неонатальных судорог.

Пациенты и методы

За период 2004–2007 гг. конвулекс был применен у 24 новорожденных. Препарат использовали только при резистентности приступов в течение 7 дней к базовой противосудорожной терапии фенобарбиталом или при возникновении побочных реакций.

Обследование и лечение детей проводилось в стационарных условиях на базе Городской больницы №8 и Детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф.Филатова. Диагноз неонатальных судорог устанавливался в соответствии с Международной классификацией эпилепсий и эпилептических синдромов 1989 г., а их конкретных форм – согласно Классификации неонатальных судорог Американской ассоциации специалистов перинатальной медицины 2002 г. [3]. Среди новорожденных преобладали недоношенные дети; на сроке гестации 28–32 нед – родилось 8, 33–36 нед – 6, 37–40 нед – 10 детей. Распределение

пациентов по формам неонатальных судорог было следующим: генерализованные мультифокальные клонические – у 6, парциальные – у 4, атипичные также у 4, миоклонические – у 6, полиморфные – у 4 детей.

Судороги у новорожденных расценивались как фармакорезистентные через 7–10 дней неэффективного предшествующего лечения максимально допустимыми дозами барбитуратов. Конвулекс назначался только в виде монотерапии в форме капель, во время или после еды, в два приема с равным интервалом времени, в начальной дозе 10 мг/кг в сут (1 капля). Дозы Конвулекса варьировали от 20 до 90 мг в сутки, в среднем – 10–25 мг/кг массы тела в сут. Титрование дозы Конвулекса проводили по схеме: первая неделя – 10 мг/кг массы тела в сут, вторая – 15 мг/кг массы тела в сут, третья – 20 мг/кг массы тела в сут, далее увеличение еженедельно на 5 мг/кг в сут до достижения положительного клинического эффекта или появления побочных реакций (максимальная доза была 30 мг/кг массы тела в сут).

Всем пациентам проводилось полное клиническое обследование, включавшее неврологический и соматический статус, ЭЭГ-мониторинг, нейросонографию, компьютерную томографию головного мозга. По показаниям (для исключения врожденных аномалий мозга) магнитно-резонансная томография (2 пациентам). До назначения препарата и в процессе лечения

Конвулексом определялись: общий и биохимический анализы крови, с определением числа тромбоцитов, уровня белка, билирубина, АЛТ, АСТ. До лечения и один раз в три месяца производилось ультразвуковое исследование печени и поджелудочной железы. Наблюдали за пациентами в течение 3–6 мес.

Результаты исследования и их обсуждение

Все неонатальные судороги были симптоматическими. Этиологическими факторами резистентных судорог была перинатальная церебральная гипоксия-ишемия средней и тяжелой степени у 9 пациентов, сочетание гипоксии и внутричерепных кровоизлияний у 4, последствия врожденного инфекционного поражения головного мозга также у 4 (рис. 1), острый неонатальный энцефалит у 2, дисгенезии мозга у 5. Эффективность действия Конвулекса при симптоматических неонатальных судорогах оценивалась по общепринятым международным критериям:

- хорошая – ремиссия, полное купирование приступов на срок не менее 3 мес;
- удовлетворительная – урежение частоты приступов на 50% и более;
- незначительная – урежение частоты приступов менее чем на 50% или отсутствие их урежения [7].

Назначение Конвулекса новорожденным с судорогами полностью купировало приступы у 12 пациентов, уменьшило их число на 50% и более у 7, было неэффективным у 5 детей. Таким образом, положительный эффект при лечении неонатальных судорог каплями Конвулекса отмечен в 79%, недостаточный или отсутствующий – в 21% случаев. Различий или специфических реакций при применении Конвулекса у детей разного гестационного возраста выявлено не было. При низкой эффективности лечения у пациентов не отмечалось парадоксального увеличения частоты приступов или их утяжеления, как и углубления нарушений сознания. Конвулекс оказывал положительное влияние не только на течение приступов, но и на показатели биоэлектрической активности головного мозга новорожденных. Практически в 20% случаев ле-

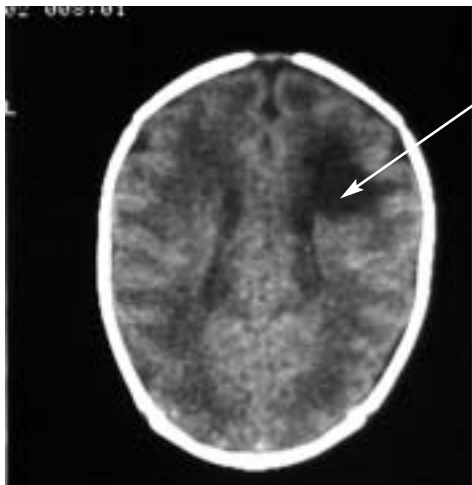


Рис. 1. КТ ребенка 25 дней (гестационный возраст при рождении 32 нед) с последствиями церебральной гипоксии-ишемии 3-й степени и врожденной нейроинфекции, обширной кистой в области переднего рога правого бокового желудочка и фармакорезистентными к фенobarбиталу неонатальными парциальными судорогами.

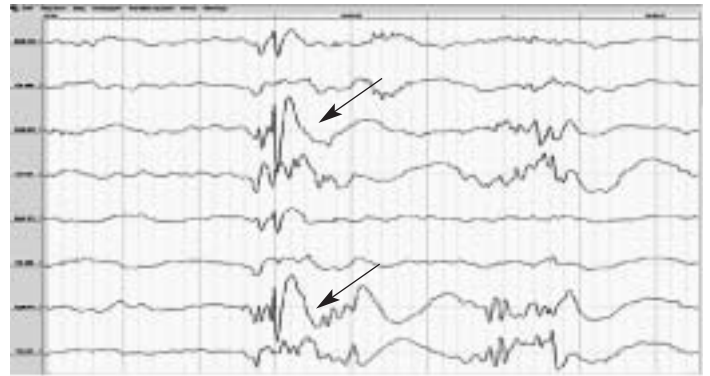


Рис. 2. ЭЭГ ребенка Ц. с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС средней степени тяжести, гестационный возраст 27 нед (в возрасте от зачатия 29 нед).

Неонатальные судороги парциального характера к моменту регистрации ЭЭГ купированы (ребенок находится на базовой терапии конвулексом 30 мг/сутки). В ЭЭГ регистрируется фокальная эпилептиформная активность.

чение блокировало эпилептиформную активность и в 50% – снижало ее индекс и распространенность. В качестве примера может служить ЭЭГ, представленная на рис. 2.

Побочные реакции, не зависевшие от дозы препарата, отмечены у 5 пациентов. У одного новорожденного на первой неделе лечения наблюдались срыгивание, вздутие живота, разжиженный стул. При назначении препаратов, корригирующих работу желудочно-кишечного тракта, эти симптомы купировались в течение 3–5 дней. У второго пациента на 2-й нед титрования дозы (15 мг/кг в сут) отмечены вялость, снижение аппетита, срыгивания, исчезнувшие после 14 дня лечения. У двух новорожденных в начале лечения отмечены общая вялость, снижение мышечного тонуса и физиологических рефлексов с последующим их восстановлением на 5–7-й день применения Конвулекса. У одного ребенка после первого приема препарата (10 мг/кг) появилась аллергическая сыпь на туловище и конечностях: Конвулекс был отменен, назначена гиподесенсибилизирующая терапия. Таким образом, отменять Конвулекс пришлось только в одном случае из-за индивидуальной аллергической реакции.

Катамнестическое наблюдение проводилось в течение 3–6 мес. У пациентов с клинической ремиссией рецидивов отмечено не было, при удовлетворительном результате лечения состояние детей оставалось стабильным без увеличения частоты приступов. У 5 детей при недостаточном эффекте от лечения Конвулексом и при его отсутствии, резистентность заболевания была обусловлена ранним тяжелым органическим поражением головного мозга.

Психомоторное развитие детей в 10 случаях было удовлетворительным, в 3 – отмечена его темповая задержка, в 11 задержка была патологической с ранними симптомами формирования церебрального паралича и симптоматической эпилепсии (у 4 пациентов).

Проведенное исследование показало, что эффективность Конвулекса в лечении судорог у резистентных к традиционной базовой терапии барбитуратами новорожденных была достаточно высокой. Форма препарата в виде капель для приема внутрь удобна для новорожденных и оптимальна для режима дозирования. Выявленные побочные реакции не зависели от дозы, были в основном транзиторными, что согласуется с дан-

ными авторов, применявших производные вальпроевой кислоты [8, 10]. Учитывая, что у новорожденных повышенная судорожная активность связана с явлениями олигосинаптации, высокой гидрофильностью мозга, повышенной проницаемостью натриевых и хлорных каналов на наружной мембране нейронов, высокая эффективность Конвулекса, по-видимому, обусловлена блокированием натриевых вольтаж-зависимых каналов и нарушением выброса возбуждающих медиаторов (глутаматов и фолатов) в межнейрональную синаптическую щель в условиях перинатальной церебральной гипоксии — ишемии. Последний механизм, называемый феноменом эксайтотоксичности, согласно данным литературы, является основным у новорожденных, как для поражения головного мозга, так и для объяснения судорожной реактивности в остром периоде перинатальной постгипоксической энцефалопатии [3, 9, 10]. Кроме непосредственного противосудорожного действия Конвулекс блокировал и эпилептиформную активность на ЭЭГ. Побочные его реакции обычно проявлялись в начале титрования дозы (первая неделя лечения) в основном, в виде транзиторной диспепсии и вялости. Дальнейшее психомоторное развитие детей и трансформация в симптоматическую эпилепсию были обусловлены структурными нарушениями в головном мозге новорожденных. Тем не менее, анализируя данные литературы и собственные наблюдения по применению Конвулекса, можно сделать следующие выводы:

1. Неонатальные судороги, резистентные к базовой терапии барбитуратами в течение 7 дней, обычно развиваются вследствие раннего органического поражения головного мозга, являются проявлениями неонатальной симптоматической эпилепсии и требуют пересмотра традиционной противосудорожной терапии барбитуратами.

2. Вальпроевая кислота (Конвулекс) эффективна практически при всех типах фармакорезистентных к барбитуратам симптоматических неонатальных судорог.

3. При лечении Конвулексом снижаются показатели эпилептиформной активности на ЭЭГ.

4. Побочные эффекты при лечении Конвулексом возникали в основном в первые две недели лечения, носили транзиторный характер и не зависели от дозы.

5. Достаточно высокая эффективность Конвулекса в лечении фармакорезистентных неонатальных судорог, удобная форма (капли) для приема внутрь и дозирования, хорошая переносимость препарата, позволяют рекомендовать этот препарат в качестве базовой противосудорожной терапии у новорожденных.

Литература

1. Бадалян Л.О., Медведев М.И. Неонатальные судороги. Журнал Невропатол. и психиатр. 1991; 1: 30–4.
2. Aicardi J. Epilepsy in children. R. Press. 1994; 400.
3. Volpe J. Neurology of newborn. N.Y. 2002; 930.
4. Scher M.S. Neonatal Seizures and brain damage. Pediatr. Neurol. 2003; 29: 381–90.
5. Lanska M., Lanska D. Neonatal seizures in the United States: results of the National Hospital Discharge Survey 1980–1991 Neuroepid. 1996; 15(3): 117–25.
6. Lombrozo C.T. Neonatal seizures: a clinician's overview. Brain Develop. 1996; 18: 1–28.
7. Mizrahi E.M., Kellaway P. Diagnosis and Management of Neonatal Seizures. Lippicott Raven. 1998; 250.
8. Володин Н.Н., Медведев М.И., Суворова Н.Д. и др. Проспективное наблюдение за детьми с неонатальными судорогами. Рос. вестник перинатологии и педиатрии 2000; 2: 42–6.
9. Da Silva L.F., Nunes M., et al. Factors for developing epilepsy after neonatal seizures Pediatric Neurol. 2004; 30: 271–7.
10. Темин П.А., Никанорова М.Ю. Эпилепсия и судорожные синдромы у детей. М.: Медицина, 1999; 101–67.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Сравнительная эффективность инфузий вальпроата натрия и диазепама при рефрактерном эпилептическом статусе у детей: рандомизированное контролируемое исследование

В открытом, рандомизированном контролируемом исследовании проведено сравнение эффективности и безопасности инфузий вальпроата натрия и диазепама при рефрактерном эпилептическом статусе у детей. В исследование включено 40 детей, находящихся в рефрактерном эпилептическом статусе, которым в случайном порядке внутривенно вводился вальпроат натрия или диазепам. Течение рефрактерного эпилептического статуса стало контролируемым у 80% детей, получивших инфузию вальпроата, и у 85% пациентов, которым был внутривенно введен диазепам. Медиана времени, потребовавшаяся для достижения контроля эпилептического статуса, была меньше у пациентов группы вальпроата (5 мин), чем группы диазепама (17 мин, $p < 0,001$). Ни один из пациентов в группе вальпроата не нуждался в проведении ИВЛ и не развил гипотензивного состояния, тогда как в группе диазепама после начала введения препарата проведение ИВЛ потребовалось у 60% больных, и у 50% развилась артериальная гипотензия. Гепатотоксического эффекта вальпроата не было отмечено ни у одного ребенка. Таким образом, результаты проведенного исследования позволили сделать вывод, что для достижения контроля над рефрактерным эпилептическим статусом у детей инфузия вальпроата натрия является эффективной альтернативой внутривенному введению диазепама и не сопровождается угнетением дыхания и гипотензией.

Источник: Mehta V., Singhi P., Singhi S. J Child Neurol. 2007; 22(10): 1191–7.