

ФАРНОСОВА МАРИНА ЕВГЕНЬЕВНА

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ФАРМАКОТЕРАПИИ СИНДРОМА ВЕСТА**

3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Научный руководитель: **Гамирова Римма Габдульбаровна** – кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Воронина Татьяна Александровна** - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Бочанова Елена Николаевна - доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится 19 ноября 2021 г. в 9.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Казань, 420012, ул. Бутлерова, 49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49Б) и на сайте (<http://www.kazangmu.ru>) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « » 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Хасанова Гульшат Рашатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Синдром Веста (СВ) – это тяжелая эпилептическая энцефалопатия раннего детского возраста, которая характеризуется особым типом приступов – инфантильными спазмами (ИС), задержкой психомоторного развития и характерной электроэнцефалографической (ЭЭГ) картиной, известной как гипсаритмия (Международная противоэпилептическая лига, 2017). СВ встречается примерно в 0,249 случаев на 1000 живорожденных (Riikonen R. et al., 1979; Jia J.L. et al., 2018) с началом заболевания в течение первого года жизни у 90% больных (Elaine C. et al., 2015; Mytinger J.R., 2015; Chang Y.H. et al., 2019).

Одной из основных задач терапии этой злокачественной эпилептической энцефалопатии раннего возраста является как можно более раннее и полное купирование приступов, так как именно наличие ИС и гипсаритмии катастрофически влияет на развитие когнитивных и моторных функций ребенка с СВ (Hrachovy R.A. et al., 2003; Aikardi Z., 2013; Yamada K., 2014; ILAE, 2017; Chong P.F. et al., 2018; Shrey D.W. et al., 2018).

В настоящее время стандарты стартовой терапии СВ отсутствуют не только в мире, но и в рамках отдельного государства, при этом одни и те же лекарственные средства по данным разных исследований демонстрируют различную эффективность, что обуславливает отсутствие единого алгоритма лечения (Riikonen R., 2014; Djuric M. et al., 2014; Jones K. et al., 2015; Wilmshurst J.M. et al., 2015).

Степень разработанности темы исследования

С момента первого описания ИС в литературе был изложен опыт применения по меньшей мере 30 противоэпилептических средств (ПЭС) для лечения этого типа приступов, но оптимальное лечение остается проблематичным из-за большой вариабельности терапии, неопределенных режимов дозирования ПЭС и связанных с ними нежелательных реакций (НР), неполного терапевтического ответа и, как следствие, плохого долгосрочного прогноза в отношении психомоторного развития и появления в дальнейшем других типов приступов (Hancock E.C. et al., 2013; ILAE, 2017; D'Alonzo R. et al., 2018; Gold L.S. et al. 2019; Chang Y.H. et al 2019; Hahn J. et al., 2019; Hussain S.A. et al., 2020).

Имеющиеся на сегодняшний день работы, посвященные лечению СВ в Российской Федерации (РФ), имеют малочисленные группы исследуемых детей, большую вариабельность в режимах дозирования ПЭС, различия в подходах к оценке эффективности лечения, короткий период наблюдения, что делает изучение проблемы лечения СВ актуальным и необходимым в РФ (Волков И.В. и др., 2012; Мухин К.Ю. и др., 2013; Охупкина Т.Г. и др., 2018).

Цель исследования

Сравнительный анализ эффективности фармакотерапии синдрома Веста различными лекарственными средствами.

Задачи исследования

1. Изучить структуру фармакотерапии синдрома Веста различными лекарственными средствами
2. Провести сравнительный анализ краткосрочных исходов лечения синдрома Веста противоэпилептическими средствами с включением и без включения тетракозактида
3. Оценить эффективность терапии синдрома Веста противоэпилептическими средствами с включением и без включения тетракозактида при долгосрочном наблюдении (три года и более пяти лет).
4. Оценить безопасность лечения синдрома Веста противоэпилептическими средствами с включением и без включения тетракозактида
5. Оценить зависимость контроля приступов от уровня адренкортикотропного гормона, кортизола в сыворотке крови на различных сроках терапии тетракозактидом

Научная новизна исследования

1. Впервые для сравнительного анализа краткосрочных и долгосрочных исходов лечения синдрома Веста на большом числе пациентов, получающих различные противоэпилептические средства в моно- и политерапии использована единая схема гормонального лечения с минимальными терапевтическими дозами тетракозактида

2. Впервые показано, что эффективность противоэпилептической терапии с включением тетракозактида выше эффективности других противоэпилептических средств без включения тетракозактида только при краткосрочных наблюдениях

3. Показано, что эффективность купирования инфантильных спазмов зависит от времени начала терапии синдрома Веста различными противоэпилептическими средствами без включения тетракозактида и незначимо при терапии инфантильных спазмов противоэпилептическими средствами с включением тетракозактида

4. Впервые выявлено, что лечение синдрома Веста противоэпилептическими средствами с включением тетракозактида наиболее эффективно при начале заболевания в возрасте от 6 до 12 мес

5. Продемонстрирована более высокая эффективность противоэпилептической терапии с включением тетракозактида в купировании гипсаритмии на электроэнцефалограмме у пациентов с синдромом Веста в сравнении с противоэпилептической терапией без включения тетракозактида при краткосрочном наблюдении

6. Впервые выявлено отсутствие зависимости исходов синдрома Веста от уровней сывороточного кортизола и адренокортикотропного гормона при лечении противоэпилептическими средствами с включением тетракозактида.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Данные, полученные в ходе диссертационного исследования, позволяют внедрить в практическую медицину алгоритм лечения СВ для быстрого и эффективного достижения клинической ремиссии, что даёт возможность уменьшить степень выраженности когнитивных и двигательных расстройств, получать пациентам на ранних сроках заболевания курсы реабилитационной терапии в полном объёме, снизить необходимость применения ПЭС в политерапии и, как следствие, риск возникновения серьезных НР.

В практической медицине нет необходимости рутинно использовать изменение уровней кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в сыворотке крови при лечении тетракозактидом в качестве прогностического фактора прекращения ИС при синдроме Веста.

Результаты диссертационного исследования могут использоваться для оценки качества ведения пациентов с синдромом Веста в РФ и планировании мероприятий, направленных на выявление и устранение причин, которые приводят к невозможности на сегодняшний день оказывать качественную медицинскую помощь детям с СВ согласно принципам доказательной медицины.

Методология и материалы исследования

Диссертационное исследование проведено с использованием фармакоэпидемиологических, аналитических, статистических методов, теоретическая и методологическая основа которых заимствована у отечественных и зарубежных исследователей, изучающих все аспекты лечения синдрома Веста.

Объектом исследования стали архивные медицинские карты 124 стационарных пациентов и карты учета 26 пациентов кабинета по диагностике и лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний ГАУЗ «Детская городская больница № 8» г. Казани.

Методология исследования позволила провести ретроспективный анализ эффективности терапии СВ согласно поставленной цели и задачам с обоснованием актуальности проведения данной работы, формулировкой выводов и определением практической значимости изучаемого вопроса.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Введение в схему лечения синдрома Веста синтетического аналога адренкортикотропного гормона – тетракозактида – позволяет достичь полного купирования инфантильных спазмов уже в первые 2 недели лечения у 76% пациентов, в то время как при использовании других противоэпилептических средств клинической ремиссии удается достичь только в 2% случаев.

2. Противоэпилептическая терапия с включением тетракозактида купирует гипсаритмию на электроэнцефалограмме через 6 мес. от начала лечения синдрома Веста у большего числа пациентов (95,5%), чем противоэпилептическая терапия без включения тетракозактида (79,5% пациентов).

3. Частота нежелательных реакций у пациентов с синдромом Веста, получающих противоэпилептическую терапию с включением тетракозактида (28,9%) и пациентов с противоэпилептической терапией без включения тетракозактида (18,3%) сравнима.

4. Зависимость между уровнем сывороточного кортизола и адренкортикотропного гормона и полным контролем инфантильных спазмов при лечении тетракозактидом синдрома Веста отсутствует, что не позволяет использовать эти показатели в качестве прогностического фактора купирования приступов

Степень достоверности результатов: достоверность полученных результатов исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений (150 пациентов), позволяющих проводить статистический анализ и формулировать выводы с помощью пакета программ статистического модуля программы Excel MS Office 2016, программы RevMan 5.3 Software. Результаты диссертационной работы согласуются с данными проведенных ранее исследований других авторов и соответствуют современным представлениям о данной проблеме.

Личное участие автора: автор лично участвовал во всех этапах диссертационной работы: подготовлен литературный обзор с анализом российских и зарубежных публикаций по теме диссертации, определены дизайн, цель, задачи и методы исследования. Диссертант самостоятельно проводил сбор первичных данных из медицинской документации с последующим занесением их в электронную базу, проводил статистическую обработку полученных показателей и сравнительный анализ результатов с формулированием выводов и практических рекомендаций. Автором лично оформлены и написаны все разделы диссертационной работы и подготовлены публикации по теме диссертационного исследования.

Внедрение результатов исследования в практику: полученные данные представляют практическую ценность для деятельности отделения для детей грудного и раннего возраста с поражением ЦНС и нарушением психики ГАУЗ «Детская городская больница № 8» г. Казани, а также используются в учебно-методических материалах для студентов, ординаторов, врачей, обучающихся в ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», КГМА –

филиале ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Апробация и степень достоверности работы: основные результаты работы представлены и обсуждены на Международной конференции «Еuro DURG-2014» (Нидерланды, Гронинген, 2014), XIII Международной научно-практической конференции «Современные концепции научных исследований» (Москва, 2015), Международной научно-практической конференции «XXXI Международная конференция по фармакоэпидемиологии» (Бостон, 2015), XII Российской конференции с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2015), Международной научно-практической конференции Кокрейновского сотрудничества и КФУ «Доказательная медицина: достижения и барьеры (QiQUM 2015)» (Казань, 2015), Международной научно-практической конференции «Эпилептология в системе нейронаук» (Санкт-Петербург, 2015), итоговых научных конференциях КФУ (Казань, 2017, 2018, 2019, 2020 гг.), IV Межрегиональной конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний нервной системы» (Саратов, 2017), устный доклад стал призером в номинации молодых ученых, VIII Балтийском конгрессе по детской неврологии (Санкт-Петербург, 2018), XXII Конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2020).

Публикации по теме диссертации: по материалам результатов исследования опубликована 21 печатная работа, в том числе 6 статей в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из которых 3 проиндексированы в международной базе цитирования Scopus.

Объем и структура диссертации: диссертационная работа изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из оглавления, введения, обзора литературы, двух глав результатов собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных

обозначений, списка литературы, включающего 46 отечественных и 232 иностранных авторов. Диссертация проиллюстрирована 46 таблицами, 12 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Настоящее диссертационное исследование выполнено на кафедре биохимии, биотехнологии и фармакологии ИФМиБ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» и одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет". Диссертационная работа по дизайну представляет собой ретроспективное когортное исследование.

Объектом исследования служили архивные медицинские карты стационарного пациента и карты учета пациентов кабинета по диагностике и лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний ГАУЗ «Детская городская больница № 8» г. Казани за период 2000–2015 гг. Общая схема настоящего диссертационного исследования представлена на рисунке 1.

Обработку результатов проводили с использованием пакета программ статистического модуля Excel и Statistica 10.0. Использована статистика $M \pm SD$. Сравнительный анализ не связанных групп основывался на определении достоверности разницы показателей по Z-критерию Манна-Уитни, а связанных групп на T-критерии Вилькоксона. Частотный анализ проведен как расчет отношения количества пациентов, получивших определенное ПЭС, к общему количеству пациентов, в процентах. Для оценки степени вероятности возникновения связи приема ПЭС и развития НР использовался алгоритм Наранжо (Naranjo С.А., 1981).

Показатели отношения рисков (ОР) и их доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали с использованием программы RevMan 5.3 Software, которую применяют при создании систематических обзоров авторы Кокрейновского сотрудничества. Благоприятным исходом лечения считали клиническую ремиссию – полное отсутствие приступов. При статистической обработке результатов достоверными считали различия при $p < 0,05$.

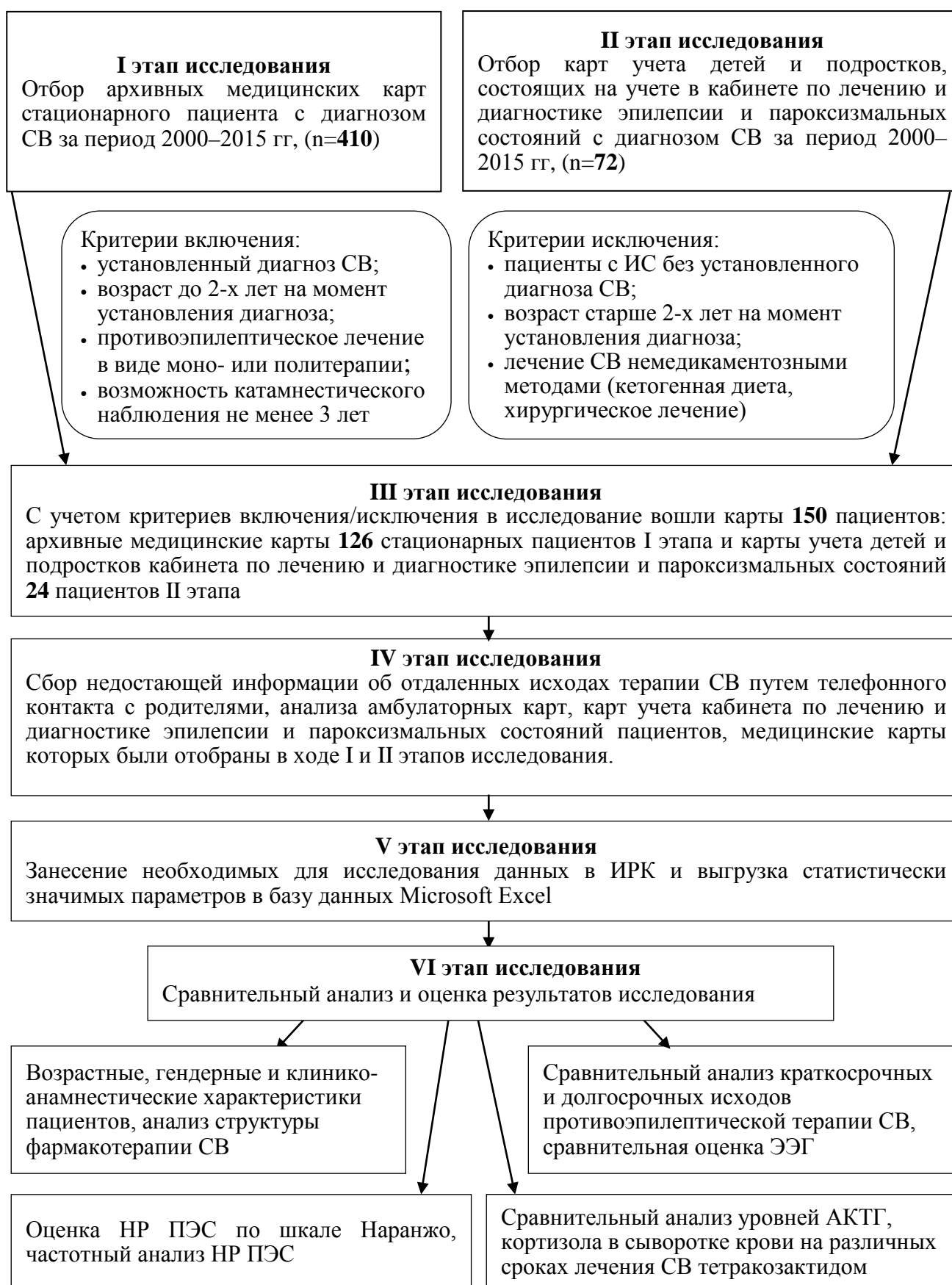


Рисунок 1 – Схема дизайна диссертационного исследования

Результаты собственного исследования и их обсуждение

В ходе данного исследования проанализированы медицинские документы 150 пациентов с установленным диагнозом «синдром Веста». Средний возраст пациентов составил $9,11 \pm 4,16$ мес. В структуре гендерной принадлежности анализируемых пациентов преобладали дети мужского пола: 93 мальчика (62%), 57 девочек (38%), что соотносится с исследованием R. Riikonen (2012). Длительность катamnестического наблюдения за пациентами составила в среднем $8,82 \pm 3,25$ лет (от 4 до 14 лет).

По результатам фиксированных из медицинской документации данных выявлено, что у 141 пациента (94,0%) был диагностирован симптоматический СВ, у 9 пациентов (6,0%) – криптогенный вариант СВ. До начала лечения у 39 пациентов (26%), включенных в исследование, на ЭЭГ регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность (МЭА), что с точки зрения R. Riikonen (1996) не исключает диагноз СВ. Различные варианты гипсаритмии отмечены у 111 пациентов (74,0%): типичная гипсаритмия – 24,7%, модифицированная гипсаритмия – 49,3%.

Все 150 исследуемых пациентов получали ПЭС в терапевтических дозировках, не превышающих максимально допустимые, согласно инструкции к препарату.

Анализ структуры фармакотерапии СВ выявил, что у 60,0% пациентов в схему лечения был включен гормональный препарат, синтетический аналог АКТГ, Синактен Депо (международное непатентованное наименование – тетракозактид).

Курс инъекций Синактена Депо проводился как минимум через 2 недели неэффективной терапии препаратами вальпроевой кислоты (ВК) в режиме моно- или политерапии. В этом случае терапия препаратами ВК или их сочетание в составе комбинированной терапии с другими ПЭС оставалась в качестве поддерживающей. Часть детей достигла ремиссии на монотерапии препаратами ВК – 24 (16,0%) или топирамата – 2 (1,3%) и не получала гормональную терапию. Другие 34 (22,7%) пациента в связи с отсутствием эффекта от терапии ВК были переведены на политерапию (у них также не использовалась гормональная терапия).

Для решения поставленных задач включенные в исследование 150 пациентов были разделены на две группы в зависимости от вариантов противоэпилептической терапии: группа I (исследования) – включены дети с СВ, получавшие тетракозактид (Синактен Депо) – 90 человек (60,0% от общего числа пациентов) в сочетании с другими ПЭС; группа II (сравнения) – включены дети с СВ, получавшие любые варианты ПЭС в виде моно- или политерапии без включения тетракозактида (Синактен Депо) – 60 человек (40,0% от общего числа пациентов). Всем пациентам группы I терапия тетракозактидом (Синактен Депо) проводилась согласно единому протоколу: детям до 1 года – 0,25 мг в сутки, с 1 года до 6 лет – 0,25–0,5 мг в сутки (согласно инструкции к препарату), в один прием, внутримышечно: 3 инъекции ежедневно, далее по 1 инъекции через 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 дня. На момент комбинированной терапии СВ в сочетании с тетракозактидом 76 детей (84,4%) получали ВК в монотерапии, 14 детей (15,6%) – в политерапии с другими ПЭС.

Необходимо отметить, что купирование ИС у пациентов в группе I наблюдалось только после начала использования тетракозактида, поэтому мы посчитали возможным расценивать этот эффект как результат действия тетракозактида. Причем изначально высокая частота приступов в течение дня при СВ и полное их купирование при назначении тетракозактида, позволило отчетливо отслеживать действие этого лекарственного средства.

Структура фармакотерапии СВ в группе II представлена семью препаратами (ВК, топирамат, сукцинамид, карбамазепин, бензодиазепин, леветирацетам, барбитурат), из которых наибольшую долю имела ВК – 98,0% (в монотерапии – 40,0%). Число пациентов, получавших в качестве стартовой противоэпилептической терапии СВ препараты ВК оказалось сравнимо в группе I и группе II: ОР 1,02; 95% ДИ 0,98-1,06; $p = 0,37$.

В ходе следующего этапа исследования проведен сравнительный анализ достижения благоприятного исхода на различных сроках терапии СВ в двух исследуемых группах при краткосрочном наблюдении (таблица 1). Под краткосрочными исходами терапии СВ решено было считать достижение благоприятного исхода (полной клинической ремиссии) число пациентов, находящихся в полной ремиссии через 2 нед., 2 мес., 6 мес. и 12 мес. от начала терапии СВ.

Таблица 1 – Сравнительная оценка эффективности лечения синдрома Веста в группах I и II при краткосрочном наблюдении

Сроки от начала лечения	Группа I, N=90		Группа II, N=60		ОР, 95% [ДИ]	p
	абс.	%	абс.	%		
Через 2 недели	68	75,6	1	1,7	45,44 [6,47–317,7]	0,0001
Через 2 мес.	69	76,7	13	21,7	3,54 [2,16–5,80]	<0,00001
Через 6 мес.	69	76,7	36	60,0	1,28 [1,01–1,62]	0,04
Через 12 мес.	71	78,9	43	71,7	1,10 [0,91–1,33]	0,33

Примечание: абс. – абсолютное значение; N – число пациентов.

Сравнительный анализ сроков наступления благоприятного исхода от начала лечения в двух исследуемых группах показал, что значительно быстрее полной клинической ремиссии удавалось достичь при введении в схему лечения тетракозактида. Уже через 2 недели лечения тетракозактидом у 68 пациентов (75,6%) ИС были полностью купированы. В то же время в группе II, где гормональная терапия не использовалась, благоприятный исход наступил лишь у 1 ребенка (1,7%). И только через 12 мес. после начала терапии СВ число пациентов с благоприятным исходом оказывается сравнимым в группах I и II (рисунок 2).

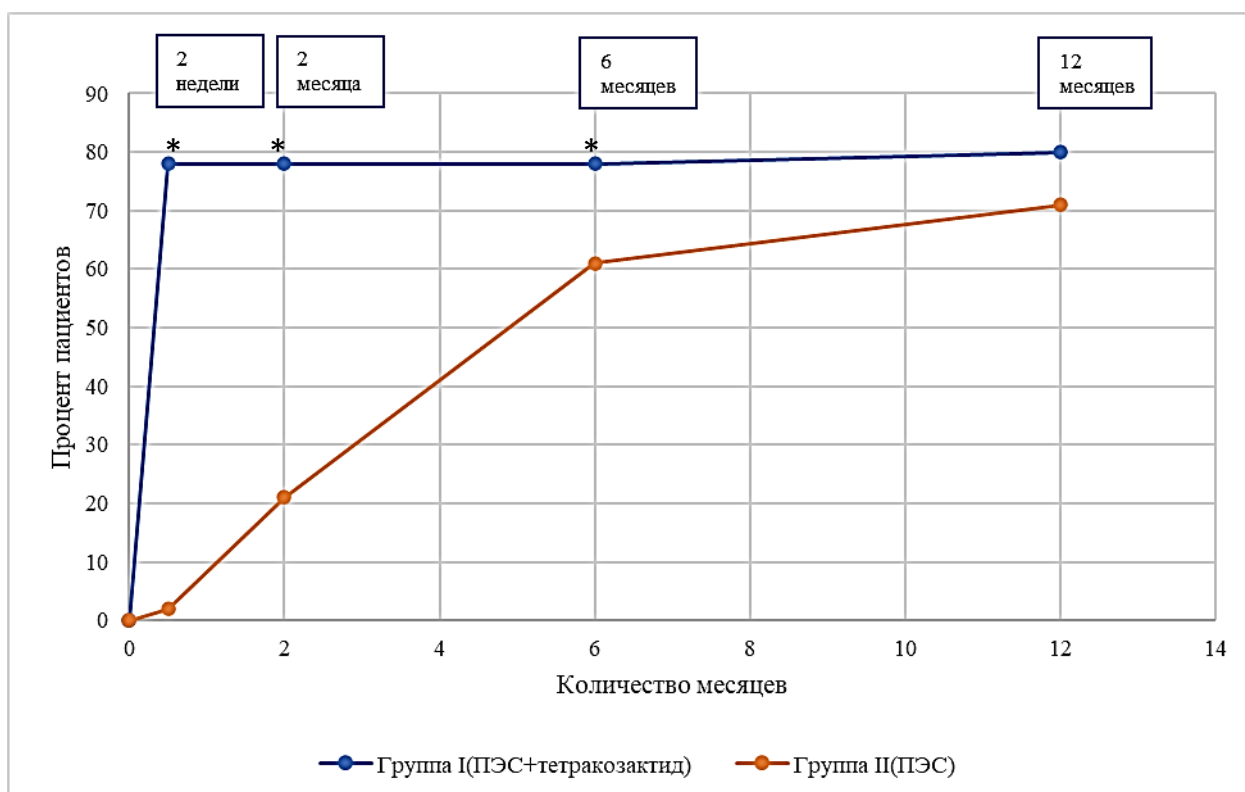


Рисунок 2 – Динамика числа пациентов с клинической ремиссией на различных сроках терапии при краткосрочном наблюдении

Примечание: * – $p < 0,05$.

С учетом важности сроков начала терапии СВ была изучена зависимость наступления благоприятного исхода от сроков начала терапии СВ в исследуемых группах при краткосрочном наблюдении. В процессе исследования было выяснено, что в группе I с применением тетракозактида статистически достоверных различий между эффективностью лечения СВ в группах с ранним (до 1 мес. от начала СВ) и поздним (1 мес. и более от начала СВ) сроками начала терапии выявлено не было: через 2 нед. – ОР 1,01; ДИ 0,78–1,29; $p=0,96$, через 2 мес. – ОР 1,05; ДИ 0,83–1,33; $p=0,67$, через 6 мес. – ОР 1,05; ДИ 0,83–1,33; $p=0,67$, через 12 мес. – ОР 1,01; ДИ 0,80–1,26; $p=0,95$. Тогда как в группе II (без применения тетракозактида) раннее лечение СВ привело к большему числу детей, достигших клинической ремиссии через 2 мес. и 12 мес. от начала терапии СВ: ОР 3,20; ДИ 1,20–8,53; $p=0,02$ и ОР 1,58; ДИ 1,21–2,08; $p=0,0009$, соответственно. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности противоэпилептической терапии с включением тетракозактида уже на ранних сроках лечения (до 6 мес. от начала терапии) вне зависимости от времени начала терапии СВ.

В ходе дальнейшего исследования проведена сравнительная оценка зависимости эффективности лечения СВ от срока начала заболевания. Пациенты обеих исследуемых групп были разделены на три подгруппы в зависимости от возраста начала ИС: до 6 мес., с 6 до 12 мес., старше 1 года. Сравнительный анализ показал, что в группе I (с применением тетракозактида) число детей в полной ремиссии больше в подгруппе, у которых заболевание проявилось в возрасте от 6 до 12 месяцев жизни, и, соответственно, лечение тетракозактидом было начато приблизительно в этом диапазоне (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная эффективность лечения у пациентов с началом СВ до 6 мес. жизни (группа I а) и в возрасте 6–12 мес. (группа I б) при краткосрочном наблюдении

Сроки от начала лечения	Группа I а, N=40		Группа I б, N=45		ОР, 95% [ДИ]	p
	абс.	%	абс.	%		
Через 2 недели	22	55,0	42	93,3	0,59 [0,44- 0,79]	0,0004
Через 2 мес.	23	57,5	42	93,3	0,62 [0,47- 0,81]	0,0006
Через 6 мес.	23	57,5	42	93,3	0,62 [0,47-0,81]	0,0006
Через 12 мес.	24	60,0	43	95,6	0,63 [0,48-0,81]	0,0005

Примечание: абс. – абсолютное значение; N – число пациентов.

В группе II (без применения тетракозактида) подобной зависимости выявлено не было ($p>0,05$).

Одним из важных критериев результата лечения СВ являются изменения на ЭЭГ. Показатели ЭЭГ были оценены через 6 мес. от начала терапии СВ. Соотношение пациентов с гипсаритмией и МЭА на ЭЭГ в двух исследуемых группах до начала лечения достоверно не отличалось. Тогда как сравнительный анализ ЭЭГ через 6 мес. от начала лечения у пациентов исследуемых групп с наличием гипсаритмии до начала лечения выявил купирование гипсаритмии у большего числа пациентов в группе I с применением тетракозактида (64 (95,5%)), чем в группе II без применения тетракозактида (35 (79,5%)): ОР 1,20; ДИ 1,02–1,41; $p=0,02$. Достоверных различий в числе пациентов с другими типами эпилептиформной активности на ЭЭГ, такими как МЭА и региональная эпилептиформная активность (РЭА), и полным подавлением активности на ЭЭГ в группах I и II выявлено не было (рисунок 3). Таким образом, исследование показало, что именно гипсаритмию удавалось купировать лучше у пациентов при использовании тетракозактида ($p<0,05$).

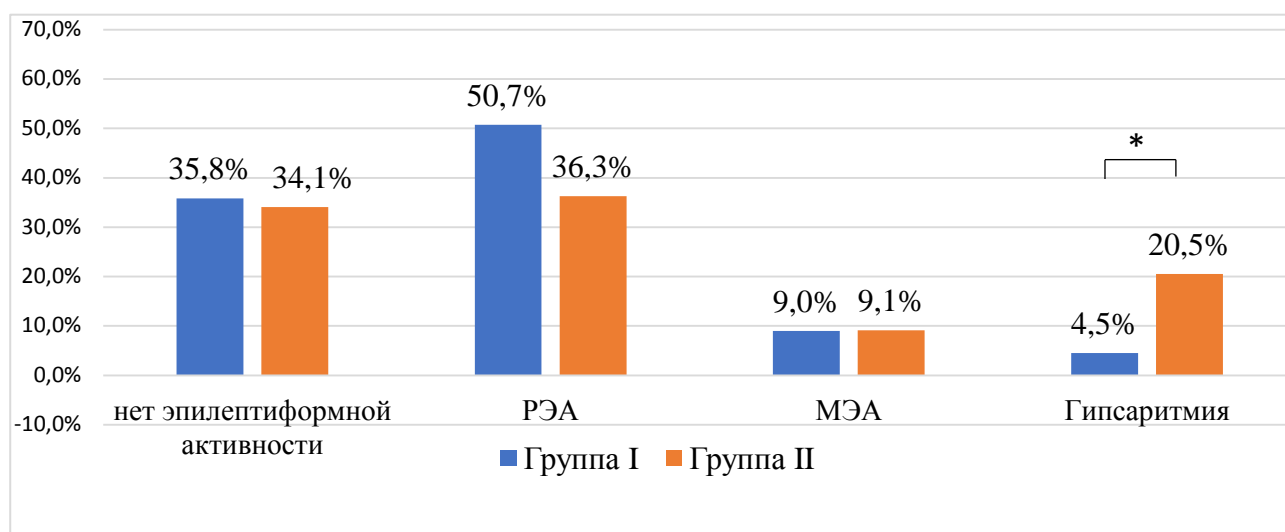


Рисунок 3 – Изменения на ЭЭГ через 6 мес. от начала терапии СВ у пациентов исследуемых групп с наличием гипсаритмии до начала лечения

Примечание: * – $p<0,05$.

Для оценки долгосрочных исходов лечения СВ проведен анализ эффективности лечения ИС в исследуемых группах через три года и более чем пять лет. Для этого сравнили число пациентов с непрерывной клинической ремиссией, наступившей не позже 12 мес. после начала терапии СВ, и отсутствием каких-либо приступов на протяжении трех и более пяти лет. При

долгосрочном наблюдении непрерывная ремиссия была достигнута более чем у половины пациентов, как получавших тетракозактид (группа I), так и у детей, терапия которых не включала тетракозактид (группа II): 3 года – 51 пациент (56,7%) и 39 пациентов (65,0%), соответственно, ОР 0,87; ДИ 0,67 – 1,13; $p=0,3$ и более 5 лет – 51 пациент (56,7%) и 37 пациентов (61,7%), соответственно, ОР 0,92; ДИ 0,70 – 1,20; $p=0,54$.

Сравнительный анализ эффективности терапии СВ при долгосрочном наблюдении в зависимости от времени начала терапии ИС в группе I и группе II не выявил статистически значимого различия. Непрерывная клиническая ремиссия в течение трех и более пяти лет выявлена у одинакового числа пациентов обеих исследуемых групп вне зависимости от раннего ($p=0,06$ и $p=0,15$) или позднего начала лечения ($p=0,99$ и $p=0,81$).

При сравнительной оценке эффективности противозепилептической терапии с включением тетракозактида у пациентов группы I в зависимости от возраста начала ИС достоверно большее число пациентов с отсутствием приступов в течении трех и более пяти лет оказалось в группе с началом СВ в возрасте от 6 мес. до 12 мес. по сравнению с группой, в которой СВ манифестировал в возрасте до 6 мес.: 31 пациент (68,9%) и 17 пациентов (42,5%), соответственно: ОР 0,62; 95% ДИ 0,41–0,93; $p=0,02$. Что же касается долгосрочных результатов терапии СВ в группе II (без применения тетракозактида), различий в зависимости от возраста начала ИС обнаружено не было ($p>0,05$).

В настоящем исследовании проанализированы НР, возникающие у пациентов группы I и группы II во время всего срока лечения ПЭС. НР в группе I оценивались в течение всего периода получения пациентами тетракозактида. Было выявлено, что различия в числе пациентов с НР в группе I (с применением тетракозактида) и группе II (без применения тетракозактида) отсутствуют, 26 (28,9%) из 90 пациентов и 11 (18,3%) из 60 пациентов, соответственно: ОР=1,58; 95% ДИ 0,84–2,94; $p=0,15$. Все НР, связанные с противозепилептической терапией у пациентов исследуемых групп были предвиденными (согласно инструкциям к препаратам) и оценены по шкале Наранжо как «вероятные».

На следующем этапе диссертационной работы проведен сравнительный анализ уровня кортизола и АКТГ в сыворотке крови у детей с СВ на различных сроках лечения тетракозактидом (до начала лечения, после 3-й инъекции и 10-й

инъекции) в качестве прогностического фактора купирования ИС. Исследован 31 пациент (34,4%) из 90 пациентов группы I (с применением тетракозактида).

Разделение на две группы проводилось в зависимости от наступления благоприятного исхода – полное прекращение ИС в течение 14 дней после начала лечения тетракозактидом и их отсутствие в течение как минимум 6 месяцев от начала гормонального лечения. В группу 1 вошли 19 пациентов (61,3%) с благоприятным исходом, в группу 2 было включено 12 пациентов (38,7%) без благоприятного исхода. В исследуемых группах пациенты значительно не различались по полу, возрасту, частоте, виду и тяжести неврологических нарушений.

Проведенный сравнительный анализ уровня кортизола и АКТГ в сыворотке крови на различных сроках терапии тетракозактидом в группе 1 и группе 2 не показал статистически значимого различия у пациентов, ИС которых купировались на фоне лечения тетракозактидом и детьми без клинического ответа на гормональное лечение (рисунок 4).

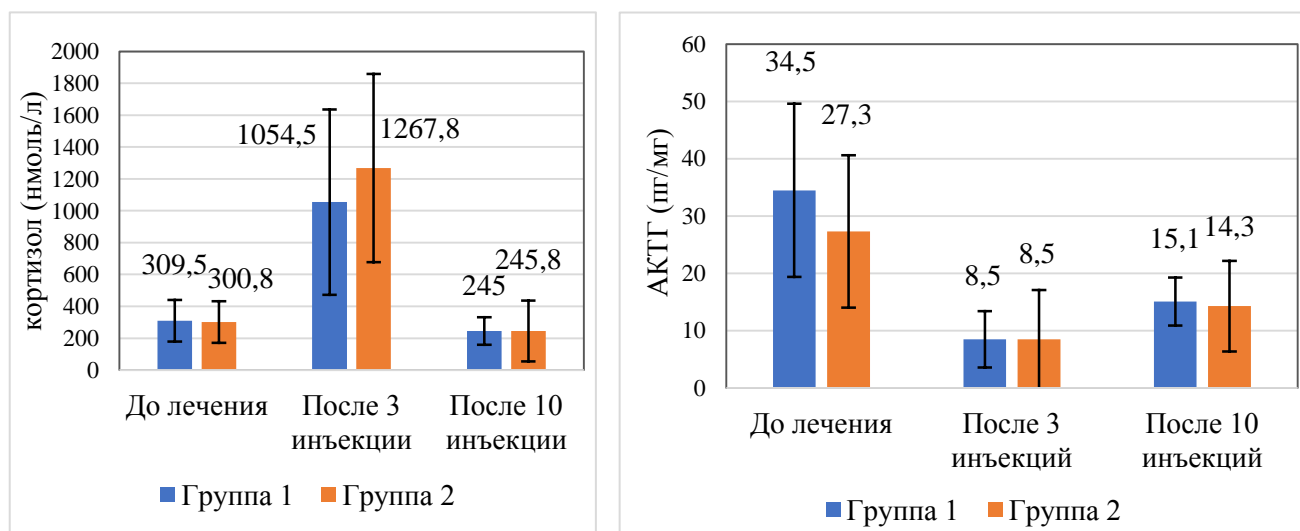


Рисунок 4 – Сравнительный анализ уровня кортизола и АКТГ в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп до начала лечения, после 3-й и 10-й инъекции тетракозактида

Отсутствие различий в показателях уровня кортизола и АКТГ в сыворотке крови у пациентов с купированными ИС на фоне проводимого лечения тетракозактидом и сохраняющимися ИС косвенно может говорить о том, что существует дополнительный механизм действия АКТГ, который осуществляется помимо стимулирующего влияния на выброс кортикостероидов. И если бы механизм действия АКТГ ограничивался только

действием на кортикостероиды, вероятнее всего, наблюдалась зависимость уровня сывороточного кортизола от наличия или отсутствия у пациентов ИС.

Таким образом, сравнительный анализ значений кортизола и АКТГ в сыворотке крови у пациентов с СВ на различных сроках лечения тетракозактидом показал, что определение этих показателей в сыворотке крови при терапии тетракозактидом не может быть использовано в качестве прогностического фактора купирования ИС при СВ.

ВЫВОДЫ

1. Подавляющее число пациентов с синдромом Веста (60%) получали комбинированную терапию с включением в схему лечения синтетического аналога адренкортикотропного гормона (тетракозактида) в сочетании с препаратами вальпроевой кислоты в монотерапии (84%) и политерапии (15%). Большую долю в противоэпилептической терапии синдрома Веста без включения тетракозактида составила вальпроевая кислота (98%).

2. При краткосрочном наблюдении (не менее 12 месяцев) эффективность противоэпилептической терапии синдрома Веста с включением тетракозактида выше при сравнении с противоэпилептической терапией без включения тетракозактида на сроках 2 нед. ($p=0,0001$), 2 мес. ($p<0,00001$), 6 мес. ($p=0,04$) от начала терапии синдрома Веста; выше у пациентов с началом синдрома Веста в возрасте 6–12 мес. и не зависит от времени начала терапии синдрома Веста. Эффективность противоэпилептических средств без тетракозактида сравнима с эффективностью противоэпилептических средств в сочетании с тетракозактидом через 12 мес. от начала терапии синдрома Веста ($p=0,33$), выше при раннем начале терапии синдрома Веста и не зависит от возраста дебюта инфантильных спазмов. Гипсаритмию на ЭЭГ через 6 мес. от начала терапии эффективнее купирует противоэпилептическая терапия с включением тетракозактида при сравнении с другими противоэпилептическими средствами без включения тетракозактида ($p=0,02$).

3. При долгосрочном наблюдении (три и более пяти лет) эффективность противоэпилептической терапии синдрома Веста с включением тетракозактида сравнима с другими противоэпилептическими средствами без включения тетракозактида на сроках 3 года ($p=0,3$) и более 5 лет ($p=0,54$) от начала лечения синдрома Веста; выше у пациентов с началом синдрома Веста в

возрасте 6–12 мес. и не зависит от времени начала терапии синдрома Веста. Эффективность противоэпилептических средств без тетракозактида не зависит от времени начала терапии синдрома Веста и возраста дебюта инфантильных спазмов.

4. У пациентов с синдромом Веста частота нежелательных реакций противоэпилептических средств в сочетании с тетракозактидом не выше, чем при лечении другими противоэпилептическими средствами без применения тетракозактида ($p=0,15$).

5. При лечении синдрома Веста отсутствует прямая зависимость между эффективностью (полное купирование инфантильных спазмов) противоэпилептической терапии с включением тетракозактида и уровнем адренокортикотропного гормона, кортизола в сыворотке крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. После постановки диагноза «Синдром Веста» как можно раньше (не более 2-х недель) начать терапию СВ тетракозактидом, что позволит быстро купировать эпилептические приступы, начать в ранние сроки проведение курса реабилитационной терапии, не ограничивая его рамками противопоказаний, уменьшить степень выраженности когнитивных расстройств, снизить риск применения ПЭС в политерапии.

2. Применять в практической медицине следующий протокол лечения синдрома Веста тетракозактидом (Синактен Депо): детям до 1 года – 0,25 мг в сутки, с 1 года до 6 лет – 0,25–0,5 мг в сутки (согласно инструкции к препарату), в один прием, внутримышечно: 3 инъекции ежедневно, далее по 1 инъекции через 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 дня, что позволит избежать серьезных НР без потери в эффективности лечения синдрома Веста.

3. При терапии тетракозактидом пациентов с СВ в качестве прогностического фактора прекращения ИС не использовать изменения уровней кортизола и АКТГ в сыворотке крови.

4. В условиях ограничения доступности применения тетракозактида пациентам с СВ на территории РФ организовать мероприятия по выполнению приказа Минздравсоцразвития России от 09.08.2005 № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» для решения вопроса о своевременном начале терапии СВ. Использование

новейших технологий телемедицины в этом вопросе представляется возможным и необходимым.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Планирование и проведение проспективного исследования в условиях неврологического отделения для детей грудного и раннего возраста с поражением ЦНС и нарушением психики ГАУЗ «Детская городская больница № 8» г. Казани, направленного на изучение эффективности терапии СВ глюкокортикостероидами (пульс-терапия метилпреднизолоном) и дальнейшим сравнительным анализом полученных данных с результатами настоящего диссертационного исследования.

2. В рамках проспективного исследования проведение сравнительного анализа психоречевого развития детей с СВ в различные временные периоды, обязательно включающие этап развития ребенка до начала лечения и последующим сравнением данных при длительном наблюдении.

3. Разработка и внедрение мероприятий, направленных на повышение уровня знаний специалистов первичного амбулаторного звена в вопросе диагностики и лечения детей с СВ.

4. С учетом полученных в диссертационном исследовании результатов представляется перспективным рассмотреть вопрос о внесении тетракозактида (Синактен Депо) в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов при условии возобновления его регистрации на территории РФ, что может послужить еще одним шагом, приближающим нас к оказанию качественной медицинской помощи детям с СВ согласно принципам доказательной медицины в практическом здравоохранении.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Опыт применения синактена-депо в лечении инфантильных спазмов / Т.Ф. Жарикова, М.Е. Фарносова, С.М. Билялова [и др.] // Перинатальная неврология: материалы республиканской научно-практической конференции. – Казань, 2004. – С.324–326.
2. Прусаков, В.Ф. Терапия инфантильных спазмов / В.Ф. Прусаков, М.Е. Фарносова // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86, прил. – С. 57–58. (ВАК).

3. Инфантильные спазмы – диагностика и лечение в условиях неврологического отделения детей раннего возраста / Т.Ф. Жарикова, М.Е. Фарносова, С.М. Билялова [и др.] // Детская неврология: материалы научно-практической конференции. – Казань, 2008. – С. 94–96.
4. **Значение видео-ЭЭГ-мониторинга в диагностике и лечении синдрома Веста / Р.Г. Гамирова, Р.М. Шаймарданова, М.Е. Фарносова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – № 6. – С. 122–124. (ВАК).**
5. Long-term outcomes should be used for comparative evaluation of the effectiveness of antiepileptic drugs / R.G. Gamirova, R.M. Shaimardanova, N.E. Dzhemnihanova, M.E. Farnosova // Euro DURG-2014 : Conference: abstracts, 27–29 August. – Groningen, the Netherlands, 2014. – P.145.
6. **Farnosova, M.E. Timing of treatment initiation in West’s syndrome / M.E. Farnosova, R.G. Gamirova, S.N. Sivkova // International Journal of Risk & Safety in Medicine. – 2015. – Vol. 27, № S1. – P. 55–56. (Scopus, WoS)**
7. Фарносова, М.Е. Сравнительная ретроспективная оценка краткосрочных и долгосрочных исходов терапии синдрома Веста / М.Е. Фарносова, Т.Ф. Жарикова, Р.Г. Гамирова // Евразийский союз ученых. – 2015. – № 4 (13). – С. 100–102.
8. Farnosova, M.E. Comparison of short-term versus long-term outcomes of West Syndrome treatment / M.E. Farnosova, T.F. Zharikova, R.G. Gamirova // Pharmacoepidemiol Drug Saf. – 2015. – Vol. 24, № S1. – P. 354–355. (WoS).
9. Влияние времени начала терапии на исходы синдрома Веста / М.Е. Фарносова, Т.Ф. Жарикова, Ф.М. Зайкова, Р.Г. Гамирова // Эпилептология в системе нейронаук: сборник материалов международной научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 186–187.
10. Outcomes of West syndrome treatment at long-term follow-up / R.G. Gamirova, M.E. Farnosova, F.M. Zaikova [et al.] // Epilepsia. – 2016. – Vol. 57, № S2. – P. 40. (Scopus, WoS)
11. Сравнительный анализ эффективности терапии синдрома Веста различными противосудорожными средствами при долгосрочном наблюдении / М.Е. Фарносова, Р.Г. Гамирова, Т.Ф. Жарикова, Ф.М. Зайкова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, № 7. – С. 1367–1368. – URL: <https://medconfer.com/files/archive/2017-07/2017-07-23-T-16303>.

12. **Фарносова, М.Е. Сравнительный анализ результатов терапии синдрома Веста тетракозактидом и другими противэпилептическими препаратами / М.Е. Фарносова, Р.Г. Гамирова // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 44–51. (ВАК, Scopus)**
13. Gamirova, R. A cortisol level during the adrenocorticotropic hormone treatment of West syndrome patients as a potencial prognostic factor for cessation of infantile spasms / R. Gamirova, M. Farnosova, F. Zaikova // *Annals of Neurology*. – 2017. – Vol. 82, № S21. – P. 64. (Scopus, WoS)
14. Гамирова, Р.Г. Уровень кортизола во время лечения тетракозактидом у пациентов с синдромом Веста в качестве прогностического фактора купирования эпилептических спазмов / Р.Г. Гамирова, М.Е. Фарносова // *Материалы VIII Балтийского конгресса по детской неврологии*. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 11.
15. Gamirova, R. Approaches to West syndrome treatment: which AEDs help better? / R. Gamirova, M. Farnosova, R. Gamirova // *Herald NAMSCA*. – 2018. – Vol. 3, № 2. – P. 253–256. (WoS).
16. Gamirova, R. Resolution of hypsarrhythmia on EEG as an Indicator of hormonal and nonhormonal therapy effectiveness in children with west syndrome / R. Gamirova, M. Farnosova // *Epilepsia*. – 2018. – Vol. 59, № S3. – P. 112. (Scopus, WoS)
17. Гамирова, Р.Г. Специфика лечения синдрома Веста тетракозактидом: уровень кортизола и адренокортикотропного гормона / Р.Г. Гамирова, М.Е. Фарносова // *Вестник современной клинической медицины*. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С. 49–53. (ВАК)
18. **Синдром Клифстра и эпилепсия / Р.Г. Гамирова, Н.Г. Люкшина, Р.Р. Гамирова, М.Е. Фарносова // Русский журнал детской неврологии. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 32–37. (ВАК, Scopus)**
19. Фарносова, М.Е. Показатели эффективности лечения синдрома Веста: купирование инфантильных спазмов и гипсаритмии / М.Е. Фарносова, Р.Г. Гамирова // *Материалы XXII Конгресса с международным участием «Давиденковские чтения»*. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 402–403.
20. **Фарносова, М.Е. Синдром Веста: некоторые прогностические факторы эффективности терапии / М.Е. Фарносова, Р.Г. Гамирова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, № 2. – С. 33–37. (ВАК)**

21. **Фарносова, М.Е. Электроэнцефалографический контроль лечения синдрома Веста / М.Е. Фарносова, Р.Г. Гамирова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, № 2. – С. 28–33. (ВАК)**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	– адренкортикотропный гормон
ВК	– вальпроевая кислота
ДИ	– доверительный интервал
ИРК	– индивидуальная регистрационная карта
ИС	– инфантильные спазмы
МЭА	– мультирегиональная эпилептиформная активность
НР	– нежелательные реакции
ОР	– отношение рисков
ПЭС	– противоэпилептические средства
РФ	– Российская Федерация
РЭА	– региональная эпилептиформная активность
СВ	– синдром Веста
ЭЭГ	– электроэнцефалография