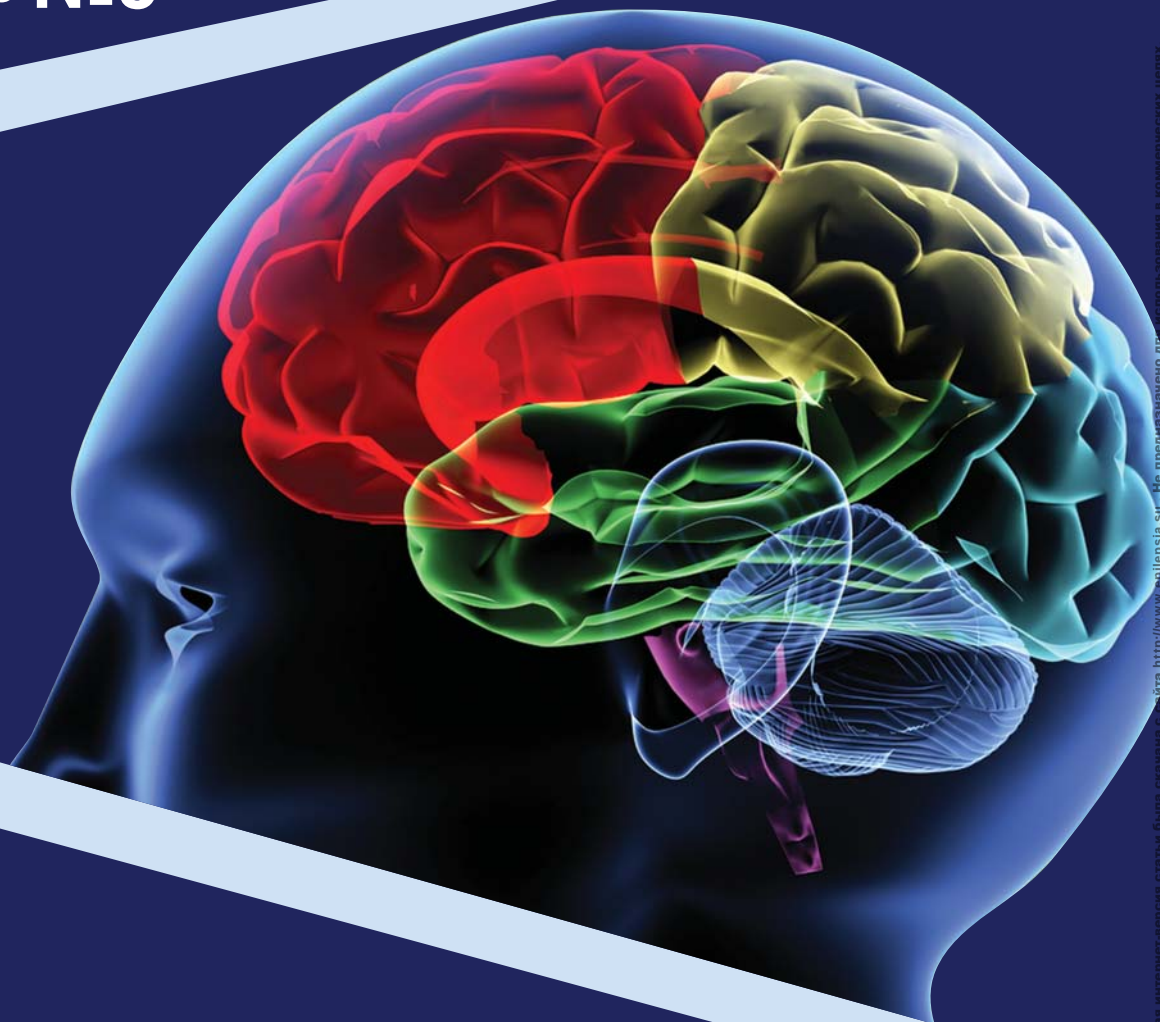


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2013 Том 5 №3



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ, ВЗРОСЛЫХ И ПОЖИЛЫХ – ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™ (опыт применения в России)

Авакян Г.Н.¹, Белоусова Е.Д.², Ермаков А.Ю.², Авакян Г.Г.¹

¹ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

² ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава РФ

Резюме: опыт авторов и критический анализ имеющихся результатов различных исследований показал однозначность выводов о перспективности применения современных препаратов, в частности эффективности и безопасности препарата Депакин® Хроносфера™. Включение вальпроатов в виде лекарственной формы «микрогранулы» в стандарты лечения детей и взрослых, больных эпилепсией, представляется оправданным с клинической и экономической точек зрения.

Ключевые слова: эпилепсия, вальпроаты, Депакин® Хроносфера™, микрогранулы.

Эпилепсия – это одно из наиболее распространенных заболеваний нервной системы, затрагивающая любой возраст, социальные классы, группы и страны. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [29], в мире насчитывается около 50 миллионов больных эпилепсией; ежегодно регистрируется около 2,4 миллионов новых случаев заболевания. 75% из них не получают адекватного лечения. В то же время при адекватной противосудорожной терапии (ПЭП) 60–80% пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами, могут рассчитывать на полную ремиссию [1,9,12,22].

Известно, что условием эффективности лечения и обеспечения качества жизни больных эпилепсией является: правильный выбор ПЭП в соответствии с формой эпилепсии для обеспечения ремиссии; преемственность в лечении детей, подростков и взрослых, отсутствие которой отражается на уровне ремиссий. Последние встречаются у 63% и более у детей [7] против 11% – у взрослых [15]. Более низкий

уровень ремиссии у взрослых в нашей стране обусловлен как отсутствием возможности применения новых поколений современных ПЭП, необоснованной, и неадекватной политерапией, с применением дженериков, так и отсутствием преемственности в лечении детей, подростков, взрослых и пожилых пациентов.

В связи с этим остается актуальным поиск новых ПЭП, форм введения, инновационных технологий и методов лечения эпилепсий и эпилептических синдромов, форм и порядка соблюдения преемственности.

«Золотым стандартом» в лечении эпилепсии являются препараты вальпроевой кислоты, которые считаются базисными противосудорожными препаратами широкого спектра действия и могут использоваться при различных формах эпилепсии [11]. Эти препараты являются «оплотом современного лечения эпилепсии» [21], что обусловлено их высокой эффективностью в подавлении любых эпилептических приступов и в лечении всех форм эпилепсии с минимальными побочными неблагоприятными эффектами.

Общепризнано, что вальпроат натрия является препаратом первой очереди выбора в лечении генерализованных эпилепсий, что нашло подтверждение и в клинической практике – его назначают чаще, чем остальные противосудорожные препараты [20].

Результаты исследования SANAD (Standart And New Antiepileptic Drugs, 2007) показали, что для пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией или приступами, которые невозможно классифицировать, вальпроат является оптимальным выбором, ламотриджин уступает ему по эффективности, топирамат – по переносимости [24].

В ряде рандомизированных исследований выявлено также, что вальпроат натрия эффективен и при парциальной эпилепсии, а его действие сравнимо с таковым карбамазепина [13,14].

Исследование, посвященное сравнительной эффективности и переносимости различных противосудорожных препаратов в лечении парциальной эпилепсии, продемонстрировало при сходной эффективности вальпроата и карбамазепина несколько лучшую переносимость вальпроата [23]. Аналогичные результаты были получены M. de Silva и соавт. [16] у детей. По результатам наблюдательного исследования переносимости пролонгированной формы вальпроата – Депакин® Хроно – наряду с эффективностью была установлена безопасность его использования как препарата первой очереди выбора в лечении парциальной эпилепсии у детей и взрослых [4,5].

При лечении пациентов с хроническими заболеваниями, в частности эпилепсией, особенно важна приверженность больного лечению, хорошая комплаентность. Противосудорожные препараты с замедленным высвобождением обеспечивают это: прием препарата всего 1-2 раза в сутки; сводятся к минимуму побочные эффекты, связанные с пиковыми концентрациями; улучшается переносимость, комплаентность и оптимизируется лечение [27].

Оптимальными формами вальпроата для длительного лечения являются оригинальные пролонгированные препараты Депакин® Хроно, Депакин® Хроносфера™.

В предыдущих наших исследованиях проводилась сравнительная оценка эффективности пролонгированных антиконвульсантов производных вальпроевой кислоты – Депакин® Хроно, Депакин Хроносферы при генерализованных и вторично-генерализованных приступах по результатам клинико-нейрофизиологического исследования в эксперименте. Установлено, что противосудорожный эффект Депакин Хроносферы более продолжительный, чем эффект Депакина в субстанции. И Депакин® Хроно и Депакин® Хроносфера™ в субстанции оказывали выраженный противосудорожный эффект по способности веществ ослаблять вторично-генерализованные разряды у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом. Под влиянием веществ наблюдалось достоверное уменьшение числа вторично-генерализованных эпилептиформных разрядов (отдельных пароксизмов) за минуту в электрограммах зеркального (контралатерального) очага коры и подкорковых структур (дорзальный гиппокамп и латеральный гипоталамус) через два часа после введения веществ [2].

Новая инновационная, высокотехнологичная гранулированная форма вальпроата пролонгированного действия – Депакин® Хроносфера™ – полностью биоэквивалентна другим пролонгированным формам Депакина, она показала лучший контроль над припадками и поддержание уровня препарата в плаз-

ме, чем при применении других форм вальпроата [19,28].

Более того, Депакин® Хроносфера™ лучше воспринимается детьми, что доказало мультицентровое открытое исследование по переносимости и безопасности монотерапии препаратом у детей старше трех лет с впервые диагностированной эпилепсией или эпилепсией, уже пролеченной вальпроатом [25].

Исследование J. Motte и соавт. (2005) показывает, что перевод детей, страдающих эпилепсией, с сиропа Депакина на ту же дозу Депакина Хроносферы приводил к увеличению процента ремиссий, улучшению переносимости (уменьшалась частота аллергических реакций и побочных желудочно-кишечных эффектов) и улучшению приверженности терапии [26].

При этом установлено, что при приеме один или два раза в сутки Депакин® Хроносфера™ биоэквивалентен Депакину Хроно по показателям концентрации в плазме крови и степени абсорбции. После однократного приема Депакин® Хроносфера™ t_{max} наступает быстрее, чем при приеме Депакина Хроно (разница примерно в 3 часа). Депакин® Хроносфера™ имеет также такие дополнительные преимущества, как удобство применения и дозирования; низкую частоту аггравации [17].

Исходя из вышеописанного, целью настоящей работы явилось обобщение опыта в нашей стране применения вальпроата пролонгированного действия Депакин Хроносферы для лечения эпилепсии у детей, подростков, взрослых и пожилых.

Лечение эпилепсии у детей – задача более сложная, чем лечение эпилепсии у взрослых. Это связано с чрезвычайно большим разнообразием форм эпилепсии и эпилептических синдромов (в настоящее время их насчитывается 48) в детском возрасте. Е.Д. Белоусова, А.Ю. Ермаков (2010) [6] обобщили данные об эффективности препарата Депакин® Хроносфера™ в качестве первой монотерапии при лечении эпилепсии у детей без эпилептической энцефалопатии.

Исследование носило краткосрочный, открытый, наблюдательный, проспективный характер и было максимально приближено к клинической практике. Продолжительность наблюдения за пациентами составляла не менее 2 месяцев. В исследование было включено 297 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 17 лет с разными видами эпилепсии за исключением эпилептических энцефалопатий. Пациенты получали Депакин® Хроносфера™ в средней суточной дозе $26,9 \pm 8,2$ мг/кг. Эффективность препарата объективно оценивали по изменению количества приступов, кроме того, проводили субъективную оценку эффективности терапии врачом и пациентом или его родителями. О безопасности лечения судили по сообщениям родителей пациентов о нежелательных явлениях, зарегистрированных за период наблюдения.

Позитивно ответили на назначение Депакина Хроносферы более 90% пациентов (эпилептические при-

ступы прекратились или их число уменьшилось). Эпилептические приступы полностью прекратились у 48,8% больных. Препарат оказался эффективным при разных формах эпилепсии (как парциальных, так и генерализованных). Переносимость Депакина Хроносферы в данном исследовании была хорошей. Нежелательные явления отмечены у 7,41% пациентов и послужили поводом для отмены препарата только у 0,34%. Врачи и родители пациентов единодушно оценивали эффективность как очень хорошую и хорошую более чем в 90% случаев.

Исследование показало, что использование препарата Депакин® Хроносфера™ в монотерапии эпилепсии у детей эффективно и безопасно. Депакин® Хроносфера™ является препаратом первого выбора при широком спектре эпилептических синдромов у детей. Успех противоэпилептической терапии в известной степени определяется точной формулировкой диагноза эпилепсии (конкретного эпилептического синдрома).

Депакин, как указывают В.И. Гузева и соавт. (2007), является препаратом выбора при всех формах эпилепсии у детей и подростков. Разнообразие вариантов выпуска позволяет назначать его в любых возрастных группах. Препарат высокоэффективен не только при идиопатических формах, но и при лечении симптоматических парциальных и генерализованных эпилепсий, эпилептических энцефалопатий. Назначение Депакина как в монотерапии, так и в составе политерапии позволяет контролировать приступы у большинства больных эпилепсией [8].

Е.Д. Белоусовой и А.Ю. Ермаковым (2009) получены также дополнительные данные о краткосрочной безопасности и эффективности вальпроата пролонгированного действия (Депакин® Хроносфера™) как при монотерапии первого ряда, так дополнительной терапии у детей и взрослых с эпилепсией [3].

В исследование было включено 1010 пациентов в возрасте от 1 месяца до 72 лет (средний возраст $10,9 \pm 12,4$ года). Распределение пациентов по группам эпилепсии было следующим: 300 (29,70%) пациентов имели неуточненную эпилепсию, 40 (3,96%) – идиопатическую фокальную, 428 (42,38%) – предположительно симптоматическую и симптоматическую фокальную, 171 (16,93%) – идиопатическую генерализованную, 71 (7,03%) – эпилептическую энцефалопатию; 52 (5,15%) – синдром Веста. Врачи назначали Депакин® Хроносфера™ пациентам разного возраста и с самыми разными эпилептическими синдромами, как фокальными, так и генерализованными. Депакин® Хроносфера™ использовали в разных клинических ситуациях, чаще всего при неэффективности предыдущей терапии ПЭП (в 1/4 случаев) или плохой ее переносимости. Примерно у каждого 5-го пациента препарат назначали из-за удобства применения. Что касается краткосрочной эффективности терапии, то она констатирована при назначении Депакина Хроносферы более чем у 90%

больных (эпилептические приступы прекратились и стали более редкими).

Показатели полного прекращения приступов оказались предсказуемо высокими при идиопатической фокальной (67,5%) и идиопатической генерализованной эпилепсии (60,23%). Различия в эффективности в разных возрастных группах (большая эффективность в возрасте от 7 до 18 лет) объясняются тем, что именно в этом возрасте дебютирует большинство форм идиопатической фокальной и генерализованной эпилепсии. Также предсказуема была невысокая эффективность Депакина Хроносферы при синдроме Веста – прекращения приступов удалось добиться только у 17% пациентов. Это подтверждает хорошо известные данные о том, что препаратами первой линии в лечении синдрома Веста являются вигабатрин и синактен-депо. Следует отдельно подчеркнуть низкий риск аггравации течения эпилепсии при приеме Депакина Хроносферы – она наблюдалась у 7 (0,69%) из 1010 пациентов. Врачи и пациенты (или их родители) единодушно оценили эффективность лечения как очень хорошую в 34-35% случаев и как хорошую – в 50-57%. Исследование показало, что российские врачи придерживаются рекомендованных средних терапевтических доз препарата. Но отдельные пациенты получают маленькие дозы препарата, не способные создать терапевтические концентрации в крови (<10 мг/кг в сут.). В то же время врачи знают о лучшей переносимости вальпроата в детской популяции и при необходимости закономерно используют дозы 40; 50 и даже 60 мг/кг в сут. Нежелательные явления отмечались у 8,91% больных.

Предполагалось, что у маленьких детей нежелательных явлений будет больше, однако результаты исследования это не подтверждают. Напротив, чем старше были пациенты, тем чаще наблюдались у них нежелательные явления. О хорошей переносимости свидетельствует и низкий уровень отмены Депакина Хроносферы – чаще его отменяли из-за отсутствия в льготном списке (1,78%), чем из-за нежелательных эффектов (1,39%).

Таким образом, исследование показало, что использование Депакина Хроносферы в комбинированном лечении и монотерапии эпилепсии у взрослых и детей эффективно и безопасно; низкий уровень отмены Депакина Хроносферы свидетельствует как о его хорошей переносимости и эффективности, так и об удобстве применения, особенно у детей раннего дошкольного возраста; препарат перспективен в терапии эпилепсии у взрослых и детей.

Собрать дополнительные локальные российские данные по эффективности и переносимости препарата Депакин® Хроносфера™ в качестве первой монотерапии при лечении эпилепсии у взрослых явилось целью работы Е.Д. Белоусовой, Г.Н. Авакяна (2012) [5].

Было проведено еще одно открытое несравнительное проспективное краткосрочное исследование

наблюдение, максимально приближенное к рутинной клинической практике. Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет; диагноз эпилепсии. Критерии исключения: предшествующая терапия эпилепсии; сопутствующая терапия эпилепсии (применение других ПЭП). Диагноз эпилепсии и отдельных эпилептических синдромов ставился в соответствии с Международной классификацией эпилепсий и эпилептических синдромов 1989 года с включением терминологии, применяемой в «Диагностической схеме для людей с эпилептическими приступами и эпилепсией» 2001 года [18].

Объем необходимых для диагноза дополнительных исследований оставлялся на усмотрение врача. Исследование не предполагало проведение дополнительных диагностических процедур. Интервалы визитов пациента к врачу не были фиксированными. Пациентам, включенным в исследование, назначался Депакин® Хроносфера™ (Санофи-Авентис, Франция) в соответствии с инструкцией по применению [10].

Стартовая доза составляла 10-15 мг на кг веса в сутки, темп титрования – по 5-10 мг 1 раз в неделю, индивидуальная терапевтическая доза определялась врачом. Депакин® Хроносфера™ применялся в режиме монотерапии два раза в день с пищей: насыпался на поверхность мягкой пищи комнатной температуры (йогурт, апельсиновый сок, фруктовое пюре) или гранулы высыпались в рот и запивались любым негорячим напитком. Исследователь также мог в любое время отменить исследуемый препарат, если продолжение терапии, по его мнению, приводило к ухудшению состояния здоровья пациента.

Продолжительность наблюдения за пациентами составила 2 месяца. Для оценки результатов использовалась анкета, включавшая только самые необходимые вопросы. Оценка эффективности проводилась по динамике количества приступов. Кроме того, анализировалась оценка эффективности терапии врачом и оценка эффективности терапии самим пациентом, а также оценка эффективности состояния пациента по шкале общей клинической оценки. Безопасность оценивалась на основании сообщения пациентом о нежелательных явлениях за период наблюдения.

Использовались статистические методы описания и обработки полученных данных: все рассматриваемые популяции были описаны методами описательной статистики. Все используемые статистические критерии двухсторонние с уровнем значимости 0,05.

В исследовании-наблюдении приняли участие 88 врачей из 25 субъектов Российской Федерации. Было включено 494 пациента с эпилепсией старше 18 лет, их средний возраст составил $30,2 \pm 14,1$ лет. Большинство пациентов были в возрасте до 45 лет, только 16,6% были старше 45 лет. Отмечено некоторое преобладание лиц мужского пола (272 пациента против 222 пациенток).

Симптоматические фокальные эпилепсии диагностированы у 257/494 пациентов (52%), предположи-

тельно симптоматические фокальные эпилепсии – у 83/494 пациентов (16,8%), идиопатические генерализованные эпилепсии – у 147/494 пациентов (29,8%), неуточненные формы эпилепсии – только у 7/494 пациентов (1,4%). 112/494 пациентов (22%) имели изменения неврологического статуса (гемипарезы, вестибуло-атактический синдром, синдром пирамидной недостаточности). Эпилептические приступы примерно у половины пациентов (219/494, или 44,3%) наблюдались с частотой 3-6 раз в месяц, у 154/494 (31,2%) – с частотой 1-2 раза в месяц, у 17/494 (3,4%) были ежедневными.

В группе пациентов с симптоматическими фокальными эпилепсиями у 131/257 пациента (51%) наблюдались простые фокальные приступы, у 68/257 пациентов (26,5%) наблюдались сложные фокальные приступы, у 112/257 пациентов (43,6%) наблюдались вторично-генерализованные приступы. Половина пациентов имели приступы с частотой 3-6 раз в месяц (у 138 пациентов из 257), ежедневные приступы отмечались только у 5 пациентов из 257. Схожая семиология приступов отмечалась и при предположительно симптоматических фокальных эпилепсиях, но несколько ниже был процент простых фокальных приступов (26,5%), а процент вторично-генерализованных был даже несколько выше (55,4%).

В том, что касается пациентов из группы идиопатических генерализованных эпилепсий – генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКС) наблюдались с частотой 1 раз в неделю у 13/147 (8,8%) пациентов, 1 раз в месяц – у 37/147 (25,2%), 1 раз в 6 мес. – у 31/147 (21,1%). Чаще, чем 1 раз в неделю они отмечались у 4/147 (2,7%). У остальных пациентов ГТКС наблюдались реже, чем 1 раз в 6 мес. Миоклонии были отмечены у 58/147 пациентов (39,5%). Абсансы наблюдались в 31 случае (21,1%).

Средняя суточная доза Депакина Хроносферы составила $18,58 \pm 5,53$ мг/кг, при этом препарат Депакин® Хроносфера™ назначался пациентам в различных суточных дозах от 5,75 мг до 38,46 мг на 1 кг веса пациента. 18/494 пациентов (3,6%) получали дозу до 10 мг/кг, 337/494 пациентов (68,2%) – от 10 до 20 мг/кг включительно, 122/494 (24,7%) пациента – от 20 до 30 мг/кг веса включительно, более 30 мг/кг веса принимали всего 17/494 пациентов (3,4%). У 366/494 (74,1%) пациентов доза оставалась неизменной в течение всего курса лечения, 111/494 (22,5%) пациентам доза препарата была увеличена в процессе лечения.

Эффективность Депакина Хроносферы оказалась высокой. Полное прекращение приступов наблюдалось у 319/494 (64,6%) пациентов; у 119/494 пациентов (22,1%) наблюдалось уменьшение частоты приступов на 75%; уменьшение частоты приступов на 50% – у 61/494 пациента (12,3%), отсутствие эффекта – всего у 5/494 пациентов (1%). Увеличения числа эпилептических приступов (аггравации течения эпилепсии) не отмечалось ни у одного пациента. Для

прекращения приступов 12/319 (3,8 %) пациентов понадобилась суточная доза Депакина Хроносферы даже меньше рекомендуемой начальной от 5 до 10 мг на 1 кг веса, 222/319 (69,6%) пациентов – от 10 до 20 мг на 1 кг веса, 77/319 (24,1 %) пациентов – от 20 до 30 мг на 1 кг веса, и только 8/319 (2,5 %) пациентов – выше 30 мг на 1 кг веса.

Несомненным достоинством проведенной работы является ее максимальная приближенность к обычной клинической практике, препарат и его доза определялись самим врачом. Значимым недостатком исследования является короткий срок наблюдения пациентов. Минимальный срок наблюдения за пациентом составлял 2 месяца (в аналогичных отечественных и международных наблюдательных исследованиях – 6 месяцев). Далее мы обсуждаем только краткосрочную эффективность и переносимость Депакин® Хроносфера™. Поэтому не употребляется термин ремиссия, он заменен термином прекращение приступов (по современному определению ремиссии приступы у пациента должны отсутствовать в течение 1 года). В силу короткого срока наблюдения мы, например, не можем четко определить эффективность препарата при редких (1 раз в несколько месяцев) генерализованных тонико-клонических приступах. Короткий срок наблюдения также не позволяет судить о долгосрочной переносимости препарата.

Тем не менее, исследование демонстрирует широкий спектр пациентов, которым назначался Депакин® Хроносфера™. Это пациенты с разными формами эпилепсии в возрасте от юношеского до пожилого. Очень низок процент неуточненных эпилепсий – в данном исследовании он составляет 1,4% (в большинстве международных исследований колеблется около 20-25%, а иногда бывает и более высоким). Тем не менее, есть некоторые сомнения в точности сформулированных диагнозов.

Например, у трети пациентов с идиопатическими генерализованными формами эпилепсии описывается достаточно высокая частота генерализованных тонико-клонических приступов (1 раз в месяц и чаще), что несколько противоречит литературным данным о том, что этот тип приступов при данных формах эпилепсии наблюдается редко (1-2 раза в год). Не исключено, что у пациентов с частыми генерализованными тонико-клоническими приступами они все-таки были вторично-генерализованными. Об этом косвенно могут свидетельствовать и более высокие суточные дозы препарата при идиопатических генерализованных эпилепсиях, чем при предположительно симптоматических фокальных эпилепсиях.

Несмотря на вышеизложенные замечания, мы можем с уверенностью сказать, что Депакин® Хроносфера™ назначался взрослым пациентам с генерализованными, фокальными и неуточненными эпилепсиями. В том, что касается краткосрочной эффективности, то позитивно ответили на назначение

Депакина Хроносферы около 98% всех пациентов (отмечено прекращение и уменьшение числа эпилептических приступов). В исследовании наблюдался высокий процент прекращения приступов при всех формах эпилепсии – полное прекращение приступов – у 64,6% пациентов. В данном исследовании Депакин® Хроносфера™ оказался равноэффективным в купировании приступов при симптоматической фокальной эпилепсии (61,5%), предположительно симптоматической эпилепсии (68,7%) и идиопатических генерализованных эпилепсиях (67,3%). Возможно, что относительно невысокий процент ремиссий при идиопатических генерализованных эпилепсиях был связан с неиспользованием максимально переносимых доз препарата (скорее всего за два месяца наблюдения врачи не успевали достичь этих доз).

Сделать четкие выводы по прекращению приступов при неуточненных эпилепсиях не представляется возможным в связи с малым количеством наблюдений (n=7). Следует отметить, что для прекращения приступов большинству пациентов (69,6%) понадобилась относительно небольшая суточная доза Депакина Хроносферы – от 10 до 20 мг на 1 кг веса и только небольшой процент пациентов (2,5%) принимал препарат в дозе более 30 мг на 1 кг веса. Суточные дозы препарата от 20 до 30 мг на 1 кг веса чаще применялись при симптоматической фокальной эпилепсии, чем при предположительно симптоматической и идиопатической генерализованной (у 51,6, 12,3 и 36,3% пациентов соответственно).

Если приступы не исчезали, то значительное уменьшение их числа наблюдалось у подавляющего большинства пациентов. Не отреагировали позитивно на препарат всего 5 из 494 человек. В то же время ни у одного пациента не было отмечено увеличения числа приступов, то есть не было явлений аггравации эпилепсии. Врачи и пациенты единодушно оценивали эффективность как очень хорошую в 48-52% всех случаев, как хорошую – в 45-48% всех случаев. Нежелательные явления отмечались у 15,7% пациентов.

О достаточно хорошей краткосрочной переносимости свидетельствует и низкий уровень отмены Депакина Хроносферы – по причине плохой переносимости препарата был отменен только у 4/494 человек (0,8%). Хорошая эффективность и переносимость препарата подтверждаются данными шкалы общей клинической оценки – у 61,1% пациентов отмечено выраженное значительное улучшение и отсутствие побочных эффектов, у 17% отмечено выраженное значительное улучшение и возникновение незначительных побочных эффектов на фоне лечения.

Исследование еще раз подтвердило, что использование препарата Депакин® Хроносфера™ в монотерапии эпилепсии у взрослых эффективно и безопасно и является перспективным методом терапии эпилепсии.

Внедрение Депакина Хроносферы облегчает работу врача и формирует лучшую комплаентность паци-

ентов, нуждающихся в постоянном приеме препарата. Так, Депакин® Хроносфера™, будучи универсальной лекарственной формой для всех возрастных групп, позволяет избежать переходов с одной формы на другую, что обеспечивает лучшее качество ремиссии.

Таким образом, собственный опыт авторов и критический анализ имеющихся результатов различных исследований показал однозначность выводов о перспективности применения современных препаратов, в частности эффективности и безопасности Депакина Хроносферы. Тем не менее, исследования проводились не всегда исходя из требований доказательной медицины.

Кроме того, низкое качество лечения больных в целом связано с организационными, социальными и экономическими аспектами проблемы. Возможно, имеет значение низкая осведомленность врачей, недостаточная информированность пациентов и другие проблемы, связанные с преемственностью лечения в возрастном аспекте. Эти вопросы в настоящее время требуют изучения и более тщательной разработки.

На наш взгляд причинами, влияющими на качество помощи больным эпилепсией и эпилептическими синдромами являются также следующие:

- организационные аспекты противоэпилептической службы;
- массовое использование устаревших препаратов;
- проблемы, связанные с применением воспроизведенных препаратов (дженериков).

А условиями эффективности и обеспечения ремиссии лечения больных эпилепсией являются следующие:

- верный выбор противоэпилептических препаратов в соответствии с формой эпилепсии;
- преемственность в лечении детей, подростков и взрослых.

Включение вальпроатов в виде лекарственной формы микрогранулы в стандарты лечения детей и взрослых, больных эпилепсией, а также программы государственного (страхового) возмещения представляется оправданным, с клинической и экономической точек зрения.

Литература:

1. Авакян Г.Н., Бурд С.Г., Вальдман Е.А., Бадалян О.Л., Воронина Т.А. Экспериментальная и клиническая эпилептология. Гл. 8: монография «Эпилепсия». С-Пб. 2010; 215-243.
2. Авакян Г.Г. Клинико-нейрофизиологическое изучение комбинаций новых форм антиконвульсантов и антиоксиданта у больных эпилепсией с вторично-генерализованными приступами: дисс. канд. ... мед. наук. М. 2011; 156 с.
3. Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. Российское наблюдательное исследование краткосрочной эффективности и переносимости пролонгированного вальпроата натрия (Депакина Хроносфера). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009; 3 (4): 25-31.
4. Белоусова Е.Д. Российское наблюдательное исследование переносимости вальпроата в качестве первой монотерапии в лечении парциальной эпилепсии. Лечащий врач. 2010; 5.
5. Белоусова Е.Д., Авакян Г.Н. Эффективность и переносимость пролонгированного вальпроата натрия (Депакин® Хроносфера™) как препарата первой очереди выбора в лечении эпилепсии у взрослых. 2012; Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 4 (2): 48-56.
6. Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. Применение Депакин Хроносфера в качестве первой монотерапии для лечения эпилепсии у детей. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; 3: 52-57.
7. Гехт А.Б., Авакян Г.Н., Гусев Е.И. Современные стандарты в диагностике и лечении эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии. 2009; 99 (7): 4-7.
8. Гузева В.И., Фомина М.Ю., Коростовцев Д.Д., Гузева В.В., Гузева О.В. Депакин в терапии эпилепсии у детей и подростков. Журнал неврологии и психиатрии. 2007; 8: 34-39.
9. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Павлов Н.А., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. Эпидемиология и бремя эпилепсии. Эпилепсия: фундаментальные, клинические и социальные аспекты. М. 2013; 117-124.
10. Депакин Хроносфера. Инструкция по применению препарата. Рег. Номер: ЛСП-005197/08 от 03.07.2008.
11. Зенков Л.Р. Место вальпроатов (Депакин) в фармакотерапии эпилепсии XXI века. Русский медицинский журнал 2009; 11: 726-732.
12. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. М. 2010; 717 с.
13. Beydoun A., Sackellares J.C., Shu V. Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy: a double-blind, concentration-response design clinical trial. Depakote Monotherapy for Partial Seizures Study Group. Neurology 1997; 48: 182-8.
14. Criste W., Kramer G., Vigonius U. et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. Epilepsy Research 1997; 26: 451-60.
15. Cross J.H. Therapeutic strategies in pediatric epileptology. Epilepsy: translational, clinical and social aspects. M. 2013; 475-487.
16. De Silva M., VacArdle B., McGowan M. et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin; carbamazepine or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. Lancet. 1996; 347: 709-13.
17. Dulac O. and Alvarez J.-C. Pharmacotherapy. 2005; 25 (1): 35-41.
18. Engel J.R., A Proposed Diagnostic Schema for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy. Epilepsia. 2001; 42 (6): 796-803.
19. Genton P. Progress in pharmaceutical development presentation with improved pharmacokinetics: a new formulation for valproate. Acta Neurol Scand. 2005; 182: 26-32.
20. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE Treatment, Guidelance: Evidence-

- based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia*. 2006; 47 (7): 1094-120.
21. Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2006; 8: 113-129.
 22. Hauser W.A. The descriptive epileptology of epilepsy: translational, clinical and social aspects. 2013; 83-116.
 23. Heller A.J., Chesterman P., Elwes R.D. et al. Phenobarbitone, phenitoin, carbamazepine or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy; a randomized comparative monotherapy trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1995; 58: 44-50.
 24. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016-26.
 25. Motte J et al. Abstract Epilepsies, 2004; 16: 39-40.
 26. Motte J., Pedespan J.M., Sevestre M. et al. Acceptabilite et tolerance du valproate de sodium, granules a liberation prolongee, en monotherapie chez l'enfant epileptique a partir de trois ans. *Archives de pediatrie* 2005; 12: 1533-9.
 27. Pellock J.M. et al. *Epilepsy Behav.* 2004; 5: 301-7.
 28. Verrotti A. et al. *Acta Neurol Scand.* 2011; 4: 5-9.
 29. WHO. 2001b. World Health Organization epilepsy: epidemiology etiology and prognosis, WHO Factsheet.

NEW OPPORTUNITIES IN TREATMENT OF EPILEPSY IN CHILDREN, ADOLESCENTS, ADULTS AND ELDERLY – DEPAKINE® CHRONOSPHERE™ (russian clinical practice)

Avakyan G.N.¹, Belousova E.D.², Ermakov A.Yu.², Avakyan G.G.¹

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

² Moscow research Institute of Pediatrics and children's surgery of the Ministry of health of the Russian Federation

Abstract: the experience of the authors and critical analysis of existing results of the various studies showed unambiguous conclusions about the prospects of the use of modern medicines, in particular the efficiency and safety of Depakine® Chronosphere™. The inclusion of valproates in the form of microgranules to standards of treatment of children and adult patients with epilepsy seems justified with clinical and economic perspectives.

Key words: valproates, Depakine® Chronosphere™, microgranules.