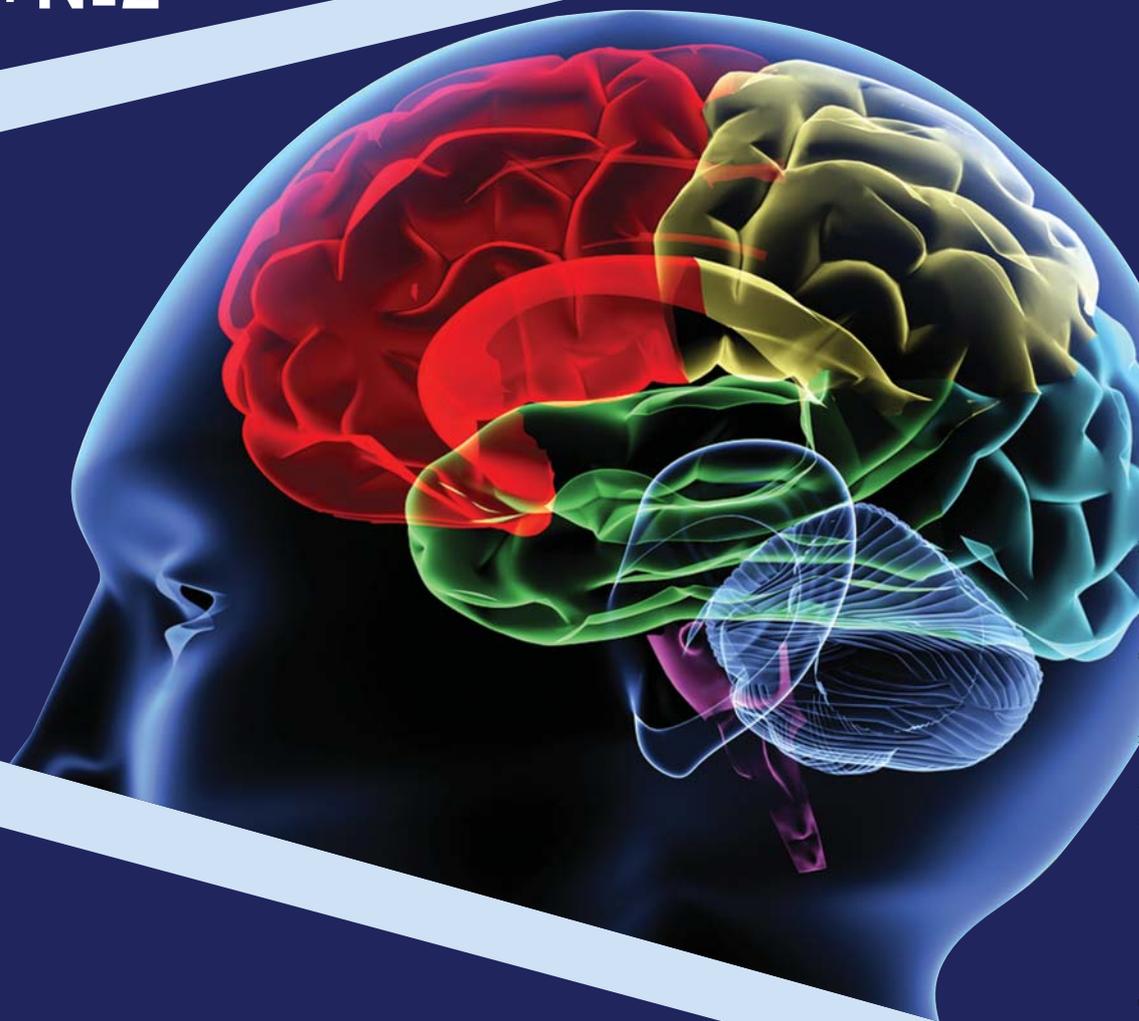


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерство здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозпилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2012 Том 4 №2



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВАЛЬПРОАТА (ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™) КАК ПРЕПАРАТА ПЕРВОЙ ОЧЕРЕДИ ВЫБОРА В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ У ВЗРОСЛЫХ

Белоусова Е.Д.¹, Авакян Г.Н.²

¹ ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития

² ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России (Москва)

Резюме: применение Депакин Хроносфера в российской клинической практике в качестве первой монотерапии для лечения эпилепсии у взрослых.

Цель исследования: получение дополнительных российских данных по эффективности препарата Депакин Хроносфера в качестве первой монотерапии при лечении эпилепсии у взрослых.

Методы: Исследование носило краткосрочный открытый наблюдательный проспективный характер и было максимально приближено к обычной клинической практике. Продолжительность наблюдения за пациентами составляла 2 месяца. В исследование было включено 494 пациентов старше 18 лет (средний возраст 30,2±14,1 лет) с различными формами эпилепсий. Симптоматические фокальные эпилепсии отмечались в 52% всех случаев, предположительно симптоматические — в 16,8%, идиопатические генерализованные эпилепсии — в 29,8%, неуточненные — в 1,4% случаев. Пациенты получали Депакин Хроносфера в средней суточной дозе 18,58 ± 5,53 мг/кг. Эффективность препарата оценивалась на основании изменения количества приступов, кроме того, производилась субъективная оценка эффективности терапии врачом и пациентом. Безопасность оценивалась на основании сообщения пациентом о нежелательных явлениях за период наблюдения.

Результаты: позитивно ответили на назначение Депакин Хроносфера более 90% всех пациентов (прекращение и уменьшение числа эпилептических приступов). Эпилептические приступы полностью прекратились у 64,6%. Препарат оказался эффективным при разных формах эпилепсии (как парциальных, так и генера-

лизованных). Переносимость Депакин Хроносфера в данном исследовании была хорошей. Нежелательные явления отмечались у 15,7% пациентов, но служили поводом для отмены препарата только в 0,8% всех случаев. Врачи и пациенты единодушно оценивали эффективность как очень хорошую и хорошую более чем в 90% всех случаев. 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.

Заключение: исследование показало, что использование препарата Депакин Хроносфера в монотерапии эпилепсии у взрослых эффективно и безопасно и может рассматриваться как терапия первого выбора.

Ключевые слова: лечение эпилепсии, взрослые, Депакин Хроносфера, эффективность, переносимость.

С тех пор, как вальпроат более 40 лет тому назад стал использоваться в клинической практике, он с полным основанием является одним из наиболее часто используемых антиэпилептических средств в лечении разных форм эпилепсий (и парциальных, и генерализованных, и неуточненных) как у детей, так и у взрослых [1-5]. Его частое использование объясняется широким спектром эффективности и хорошей переносимостью [2]. Существующие лекарственные формы вальпроата с постепенным высвобождением активного вещества позволяют уве-

личить эффективность и улучшить переносимость терапии, а также повысить комплаентность пациентов с эпилепсией. В 2009 г. в России была зарегистрирована новая для нашей страны лекарственная форма вальпроата — Депакин Хроносфера (Санофи Винтроп Индустрия, Франция), которая представляет собой гранулы пролонгированного действия. Депакин Хроносфера является биоэквивалентным уже применяющейся пролонгированной лекарственной форме в том, что касается скорости и объема абсорбции активного вещества. Эта лекарственная форма в международных исследованиях кроме высокой эффективности продемонстрировала и хорошую переносимость (препарат отменялся из-за побочных эффектов только у 5% испытуемых). Таким образом, эффективность и переносимость Депакин Хроносфера была сравнима с переносимостью таблетированной пролонгированной формы [6].

В российском краткосрочном наблюдательном исследовании по эффективности и переносимости Депакин Хроносфера в качестве первой монотерапии для лечения эпилепсии у детей ($n=297$) было показано, что позитивно ответили на назначение Депакин Хроносфера более 90% всех пациентов (прекращение и уменьшение числа эпилептических приступов). Эпилептические приступы полностью прекратились у 48,8%. Нежелательные явления отмечались у 7,41% пациентов. О хорошей переносимости свидетельствовал и низкий уровень отмены Депакин Хроносфера — чаще отмена была связана с его отсутствием в льготном списке (1,35%), чем с нежелательными эффектами (0,34%). Отдельно подчеркивалось отсутствие аггравации течения эпилепсии при приеме Депакин Хроносфера [7].

Цель данного исследования — собрать дополнительные локальные российские данные по эффективности и переносимости препарата Депакин Хроносфера в качестве первой монотерапии при лечении эпилепсии у взрослых.

Материалы и методы

Дизайн — открытое несравнительное проспективное краткосрочное исследование-наблюдение, максимально приближенное к рутинной клинической практике.

Критерии включения:

- Возраст пациентов старше 18 лет;
- Диагноз эпилепсия;

Критерии исключения:

- Предшествующая терапия эпилепсии;
- Сопутствующая терапия эпилепсии (применение других АЭП).

Диагноз эпилепсии и отдельных эпилептических синдромов ставился в соответствии с Международной классификацией эпилепсий и эпилептических синдромов 1989 г. с включением терминологии, применяемой в «Диагностической схеме для людей с эпилептическими приступами и эпилепсией» 2001 г.

[8]. Объем необходимых для диагноза дополнительных исследований оставлялся на усмотрение врача. Исследование не предполагало проведение дополнительных диагностических процедур (помимо используемых в обычной клинической практике). Интервалы визитов пациента к врачу не были фиксированными.

Пациентам, включенным в исследование, назначался Депакин® Хроносфера™ (Санофи-Авентис, Франция) в соответствии с инструкцией по применению [9]. Стартовая доза составляла 10-15 мг в сутки на 1 кг веса, 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, анализировались: оценка эффективности терапии, проведенная самим врачом, оценка эффективности терапии, проведенная пациентом, а также оценка эффективности состояния пациента по шкале общей клинической оценки (см. приложение). 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. При описании количественных параметров, распределенных по нормальному закону, использовались максимальное, минимальное, среднее значение, стандартное отклонение и медиана; при описании количественных параметров, распределенных не по нормальному закону, использовались максимальное, минимальное, среднее значение, стандартное отклонение, медиана, первый и третий квартиль; при описании качественных параметров и количественных параметров, принимающих только малое число значений, использовались частоты и проценты для каждого из возможных значений параметра. Все используемые статистические критерии двухсторонние с уровнем значимости 0,05.

Результаты исследования

В исследовании-наблюдении приняли участие 88 врачей из 25 субъектов Российской Федерации. В исследование было включено 494 пациента старше 18 лет с эпилепсией, их средний возраст составил $30,2 \pm 14,1$ лет. Большинство пациентов были в возрасте до 45 лет,

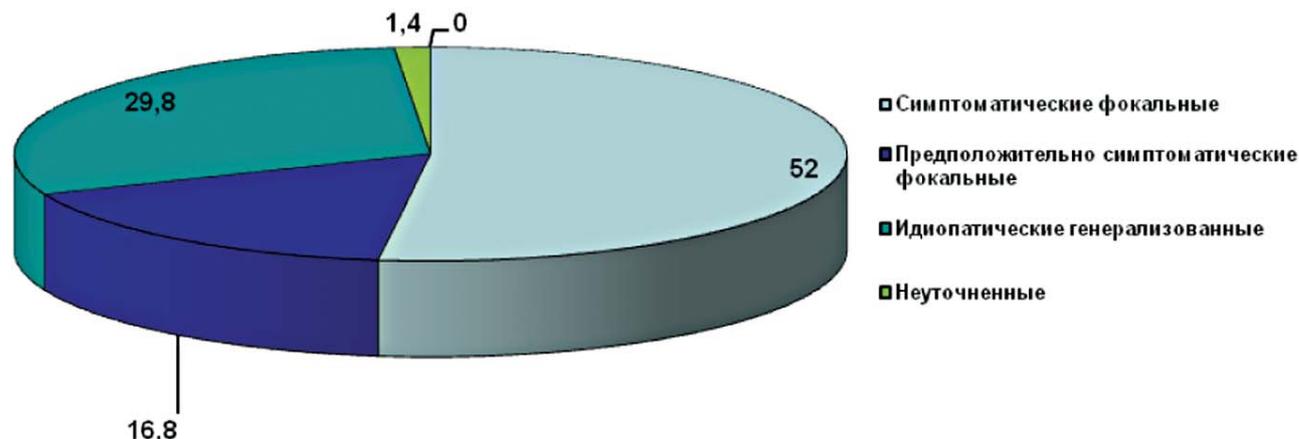


Рисунок 1. Распределение пациентов по группам эпилепсий (n=494; %).

только 16,6% были старше 45 лет. Отмечено некоторое преобладание лиц мужского пола (272 пациента против 222 пациенток). Распределение пациентов по группам эпилепсий представлено на рисунке 1.

Таким образом, симптоматические фокальные эпилепсии диагностированы у 257/494 (52%) пациентов, предположительно симптоматические фокальные эпилепсии у 83/494 (16,8%) пациентов, идиопатические генерализованные эпилепсии у 147/494 (29,8%) пациентов, неуточненные формы эпилепсии – только у 7/494 (1,4%) пациентов. 112/494 (22%) пациентов 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.

Предполагаемая этиология симптоматических фокальных эпилепсий в группе исследования приведена в таблице 1.

В группе пациентов с симптоматическими фокальными эпилепсиями у 131/257 (51%) пациента наблюдались простые фокальные приступы, у 68/257 (26,5%) пациентов – сложные фокальные приступы, у 112/257 (43,6%) пациентов – 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. Схо-

жая 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 немного 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 месяцев – 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 месяцев. Миоклонии были отмечены у 58/147 (39,5%) пациентов. Абсансы наблюдались в 31 (21,1%) случае.

Более подробная характеристика по конкретным формам эпилепсии приведена в таблице 2.

Средняя суточная доза Депакин Хроносфера составила $18,58 \pm 5,53$ мг/кг, при этом препарат Депакин Хроносфера назначался пациентам в различных суточных дозах – от 5,75 до 38,46 мг на 1 кг веса пациента. 18/494 пациентов (3,6%) получали дозу до 10 мг/кг, 337/494 (68,2%) – от 10 до 20 мг/кг включительно, 122/494 (24,7%) – от 20 до 30 мг/кг веса включительно, более 30 мг/кг веса принимали всего 17/494 (3,4%) пациентов. 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.

№ п/п	Этиология	Число пациентов	%
1	Перенесенные в детстве заболевания	21	8,2
2	Кортикальная дисплазия и другие пороки развития	8	3,1
3	Черепно-мозговая травма и последствия хирургического вмешательства	89	34,6
4	Опухоль головного мозга	24	9,3
5	Цереброваскулярные причины	48	18,7
6	Другая этиология	5	1,9
Всего		195	75,9

* Участи пациентов (n=62) в анкете пропущен раздел этиологии, несмотря на то, что эпилепсия классифицирована как симптоматическая фокальная. Процент рассчитан от общего числа пациентов с фокальной эпилепсией.

Таблица 1. Этиология симптоматических фокальных эпилепсий (n= 195*).

№ п/п	Название синдрома	Число пациентов	%
1	Симптоматическая височно-долевая эпилепсия	85	17,2
2	Симптоматическая лобно-долевая эпилепсия	70	14,2
3	Симптоматическая затылоч-долевая эпилепсия	10	2,0
4	Симптоматическая теменно-долевая эпилепсия	18	3,6
5	Симптоматическая фокальная эпилепсия неуточненной локализации	74	15,0
6	Предположительно симптоматическая височно-долевая эпилепсия	39	7,9
7	Предположительно симптоматическая лобно-долевая эпилепсия	29	5,9
8	Предположительно симптоматическая теменно-долевая эпилепсия	7	1,4
9	Предположительно симптоматическая фокальная эпилепсия неуточненной локализации	8	1,6
10	Эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами	65	13,2
11	Юношеская абсансная эпилепсия	26	5,3
12	Юношеская миоклоническая эпилепсия	44	8,9
13	Идиопатическая генерализованная эпилепсия неуточненная	12	2,4
14	Эпилепсия неуточненная	7	1,4
Итого		494	100,0

Таблица 2. Частота эпилептических синдромов в группе исследования (n=494).

Эффективность Депакин Хроносфера. 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%). Увеличение числа эпилептических приступов (аггравации течения эпилепсии) не отмечалось ни у одного пациента. Для прекращения приступов 12/319 (3,8%) пациентам понадобилась суточная доза Депакин Хроносфера от 5 до 10 мг на 1 кг веса, 222/319 (69,6%) – от 10 до 20 мг, 77/319 (24,1%) – от 20 до 30 и только 8/319 (2,5%) пациентам – выше 30 мг на 1 кг веса.

Субъективная оценка эффективности терапии врачом. Эффективность терапии врачи оценили как очень хорошую у 258/494 (52,2%) пациентов, как хорошую – у 225/494 (45,5%), как плохую – у 4 (0,8%) пациентов, затруднились ответить 7 (1,4%) врачей.

Субъективная оценка эффективности терапии пациентами. Эффективность терапии была оценена пациентами как очень хорошая в 239/494 (48,4%) случаях, как хорошая – в 237/494 (48,0%), как плохая – в 8/494 (1,6%) случаях, затруднились ответить 10/494 (2,0%) пациентов.

Переносимость Депакин Хроносфера. Развитие нежелательных явлений было выявлено у 78 человек (15,7%). Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями были: увеличение веса – у 28/494 (5,7%) пациентов, повышение аппетита – у 16/494 (3,2%), тошнота – у 12/494 (2,4%), тремор рук – у 11/494 (2,3%), выпадение волос – у 10/494 (2,0%) пациентов. Остальные побочные эффекты (сонливость, рвота, аллергические реакции) встречались редко (у одного-двух пациентов). Подавляющее большинство побочных эффектов имели легкую степень тяжести и не служили поводом для отмены препарата (см. раздел «Отмена препарата»). Исследова-

ние не выявило зависимости частоты побочных эффектов от суточной дозы препарата.

Совокупная оценка эффективности и переносимости по шкале общей клинической оценки. У 302/494 пациентов (61,1%) отмечено выраженное значительное улучшение и отсутствие побочных эффектов, у 84/494 (17%) отмечено выраженное значительное улучшение и возникновение незначительных побочных эффектов на фоне лечения, у 71/494 (14,4%) пациента отмечено умеренное частичное улучшение без побочных эффектов.

Отмена препарата. Препарат был отменен у 36/494 (7,3%) человек. Данные по причине отмены есть только по 9 пациентам: у 4 пациентов отмена препарата была связана с плохой переносимостью, 3 пациента указали финансовую причину, 1 пациент посчитал препарат недостаточно эффективным и 1 пациент был потерян для наблюдения.

Анализ эффективности и переносимости в отдельных группах пациентов. Средняя суточная доза Депакин Хроносфера у взрослых в возрасте от 18 до 45 лет (18,3±4,8 мг/кг) оказалась достоверно выше ($P < 0,001$), чем у пациентов старше 45 лет (16,2±5,1 мг/кг). Сравнение по эффективности и переносимости в двух возрастных группах (с 18 до 45 лет и после 45 лет) не выявило статистически достоверной разницы в динамике частоты приступов, субъективных оценках эффективности терапии врачом и пациентом, оценке по шкале общего клинического впечатления, частоте нежелательных явлений и уровню отмены Депакин Хроносфера.

Анализ эффективности и переносимости в зависимости от группы эпилепсии показал, что средняя суточная доза препарата в группе симптоматических фокальных эпилепсий была статистически достоверно выше, чем в группе предположительно симптоматических фокальных эпилепсий (18,5±4,8 мг на 1 кг веса против 17,2±0,8 мг на 1 кг веса, $P = 0,057$). Средняя суточная доза Депакин Хроносфера оказалась выше в

№ п/п	Группа эпилепсий	Число пациентов (%)			
		С прекращением приступов	С уменьшением числа приступов на 75 %	С уменьшением числа приступов на 50%	С отсутствием эффекта
1	СФЭ (n=257)	158(61,5%)	62(24,1%)	33(12,8%)	4 (1,6%)
2	ПСФЭ (n=83)	57(68,7%)	22(13,2%)	15 (18,1%)	-
3	ИГЭ (n=147)	99(67,3%)	34 (23,2%)	13(8,8%)	1(0,7%)
4	НЭ (n=7)	5(71,4%)	2(28,6%)	-	-

СФЭ — симптоматические фокальные эпилепсии; ПСФЭ — предположительно симптоматические фокальные эпилепсии; ИГЭ — идиопатические генерализованные эпилепсии; НЭ — неуточненные эпилепсии.

Таблица 3. Эффективность применения Депакин Хроносфера по динамике частоты приступов в зависимости от группы эпилепсии (n=494).

группе идиопатических генерализованных эпилепсий, чем в группе предположительно симптоматических (17,28±7,09 мг против 19,31±5,72 мг, P=0,019).

Анализ эффективности применения Депакин Хроносфера по динамике частоты приступов в зависимости от группы эпилепсии приведен в таблице 3.

Анализ эффективности и переносимости в разных группах эпилепсий не выявил статистически достоверной разницы в динамике частоты приступов, субъективных оценках эффективности терапии врачом и пациентом, оценке по шкале общего клинического впечатления, частоте нежелательных явлений и уровню отмены Депакин Хроносфера.

Обсуждение полученных результатов

Несомненным достоинством проведенной работы является её 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 [4,5]). Поэтому далее мы обсуждаем только краткосрочную эффективность и переносимость Депакин Хроносфера. Следует обратить внимание, что мы избегаем употребления термина «ремиссия», и заменяем его на термин «прекращение приступов». Согласно современному определению ремиссии, приступы у пациента должны отсутствовать в течение 1 года [10]. 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 самого разного возраста — от юношеского до пожилого и с самыми разными формами эпилепсии. Диагнозы конкретных эпилептических синдромов достаточно разнообразны (табл. 2), что свидетельствует о хороших знаниях

врачей, участвовавших в наблюдении. Врачи уверенно пользуются Международной классификацией эпилепсий и эпилептических синдромов 1989 года. 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) [11]. Тем не менее, есть некоторые сомнения в точности сформулированных диагнозов. Например, у пациентов с идиопатическими генерализованными формами эпилепсии у трети пациентов 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) [12]. 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 (см. результаты исследования). Представляется, что есть некоторое недопонимание врачами отдельных понятий новой «Диагностической схемы для людей с эпилептическими приступами и эпилепсией» 2001 года. По определению *вероятно (или предположительно) симптоматический эпилептический синдром* — используется для описания синдрома, который, скорее всего, является симптоматическим, но его этиология не уточнена [8]. Врачи же в нашем исследовании иногда, выставляя диагноз предположительно симптоматической эпилепсии, четко описывали ее этиологию. И, наоборот, у части пациентов с симптоматической эпилепсией в анкете отсутствует ответ на вопрос об этиологии эпилепсии.

Несмотря на выше изложенные 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 Депакин Хроносфера около 98 % всех пациентов (отмечено прекраще-

ние и уменьшение числа эпилептических приступов). В исследовании наблюдался высокий процент прекращения приступов при всех формах эпилепсии – полное прекращение приступов отмечалось 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 Депакин Хроносфера – от 10 до 20 мг на кг веса и только небольшой процент пациентов (2,5%) принимал препарат в дозе более 30 мг на кг веса. Суточные дозы препарата от 20 до 30 мг на 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).

Литература:

1. Landmark CJ, Fossmark H, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. *Epilepsy Res.*; 2011; V.95(1-2); P.51-9.
2. Карлов В.А. Антиэпилептические препараты. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Москва; Медицина; 2010; стр.577-585
3. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*; 2007; V.369; P.1016–1026.
4. Jedrzejzak J., Kunchikova M. and Margureanu S. An observational study of

- first-line valproate monotherapy in focal epilepsy. *European Journal of Neurology*; 2008; V.15; P. 66–72.
5. Белоусова Е.Д. Российское наблюдательное исследование эффективности и переносимости Депакина Хроно в качестве первой монотерапии парциальной эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*; 2010; том 3; стр. 47-52.
6. Dulac O. and Alvarez J.-C. Bioequivalence of a New Sustained-Release Formulation of Sodium Valproate, Valproate Modified-Release Granules, Compared with Existing Sustained-Release Formulations After Once- or Twice-Daily Administration. *Pharmacotherapy*; 2005; V.25; N1; P.35–41.
7. Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. Применение Депакина Хроносфера в качестве первой монотерапии для лечения эпилепсии у

- детей. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2010, N3; стр. 52-57
8. Engel J.R., A Proposed Diagnostic Schema for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy. *Epilepsia*; 2001; V. 42 (6); P. 796-803.
9. Депакин Хроносфера. Инструкция по применению препарата. Рег. Номер: ЛСР-005197/08 от 03.07.2008.
10. Kwan P., Arzimanoglou A. Berg A. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies *Epilepsia*; 2010; V.51(6); P.1069–1077
11. Akiyama T., Kobayashi K., Ogino T. et al. A population-based survey of childhood epilepsy in Okayama Prefecture, Japan: reclassification by a newly proposed diagnostic scheme of epilepsies in 2001. *Epilepsy Res.*; 2006; V.70; Suppl 1; P.34-40.

Если приступы не исчезали, то значительное уменьшение их числа наблюдалось у подавляющего большинства пациентов (табл. 3). 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%, как хорошую – в 45-48% всех случаев. Нежелательные явления отмечались у 15,7 % пациентов. Спектр и частота побочных эффектов соответствует таковым в схожих исследованиях [3-5]. О достаточно хорошей краткосрочной переносимости свидетельствует и низкий уровень отмены Депакин Хроносфера – 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% – выраженное значительное улучшение и возникновение незначительных побочных эффектов на фоне лечения.

Заключение

Исследование показало, что использование препарата Депакин Хроносфера в монотерапии эпилепсии у взрослых эффективно и безопасно и может рассматриваться как терапия первого выбора.

Приложение

Шкала общей клинической оценки (CGI)
(заполняется исследователем по сравнению с состоянием на момент включения)

Индекс эффективности Оцените только эффект препарата. Выберите позиции, которые наиболее точно отражают терапевтическое действие и побочные эффекты, и отметьте квадрат на их пересечении		Побочные эффекты			
		Отсутст- вуют	Значительно не влияют на актив- ность пациента	Значительно влияют на актив- ность пациента	Перевешивают терапевтическое действие
Оцените терапевтический эффект, исходя из общего клинического статуса пациента	Выраженное – Значительное улучшение	<input type="checkbox"/> 101	<input type="checkbox"/> 102	<input type="checkbox"/> 103	<input type="checkbox"/> 104
	Умеренное – Частичное улучшение	<input type="checkbox"/> 105	<input type="checkbox"/> 106	<input type="checkbox"/> 107	<input type="checkbox"/> 108
	Минимальное – незначительное улучшение	<input type="checkbox"/> 109	<input type="checkbox"/> 110	<input type="checkbox"/> 111	<input type="checkbox"/> 112
	Состояние не изменилось или ухудшилось	<input type="checkbox"/> 113	<input type="checkbox"/> 114	<input type="checkbox"/> 115	<input type="checkbox"/> 116
	Оценка не проводилась	<input type="checkbox"/> 00			

EFFICACY AND TOLERABILITY OF PROLONGED VALPROATE (DEPAKINE® CHRONOSPHERE™) FOR FIRST LINE THERAPY IN ADULT PATIENTS WITH EPILEPSY

Belousova Ye. D.¹, Avakyan G.N.²

¹ FGBU VPO MNII of pediatry and child surgery, Ministry of Health and Social Development of Russia

² GBOU VPO Russian National Investigational Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (Moscow)

Abstract: use of Depakine Chronosphere in Russian clinical practice for first line monotherapy for treatment of adult patients with epilepsy

Study objective: to get additional Russian data on Depakine Chronosphere efficacy as a first line monotherapy for treatment of adult patients with epilepsy.

Methods: the study was short-term open-label, observational, prospective by its design and was conducted very close to the real clinical practice. Duration of the observation was 2 months. 494 patients older than 18 years (mean 30,2±14,1 years) with different forms of epilepsy were enrolled into the study. Symptomatic focal epilepsy forms were diagnosed in 52% of cases, presumably symptomatic – in 16,8% cases, idiopathic generalized epilepsy – in 29,8%, unspecified – in 1,4%. Patients received Depakine Chronosphere in mean day dosage of 18,58 ± 5,53 mg/kg. Drug efficacy was assessed on the basis of changes in number of seizures. Besides of this, subjective assessment of treatment efficacy was performed by physician and patient. Safety was assessed on the basis of adverse events reports by patients during the observation period.

Results: more than 90% of all patients had positive effect on treatment with Depakine Chronosphere (epileptic seizures were stopped and their number reduced). Epileptic seizures were completely stopped in 64,4% of patients. The drug was effective in different forms of epilepsy (in partial and as well as in generalized). Depakine Chronosphere showed good tolerability. Adverse events were observed in 15,7% of patients, but only 0,8% of them led to therapy discontinuation. Physicians and patients assessed treatment efficacy as very good and good in more, than 90% of cases. Good efficacy and tolerability of therapy were confirmed by scale of common clinical assessment – 61,1% of patients had significant improvement and absence of the side effects, 17% of patients had significant improvement and nonsignificant side effects.

Conclusion: the study demonstrates efficacy and tolerability of Depakine Chronosphere as monotherapy of epilepsy in adults and it can be considered as a first line therapy.

Key words: treatment of epilepsy, adults, Depakine Chronosphere, efficacy, tolerability