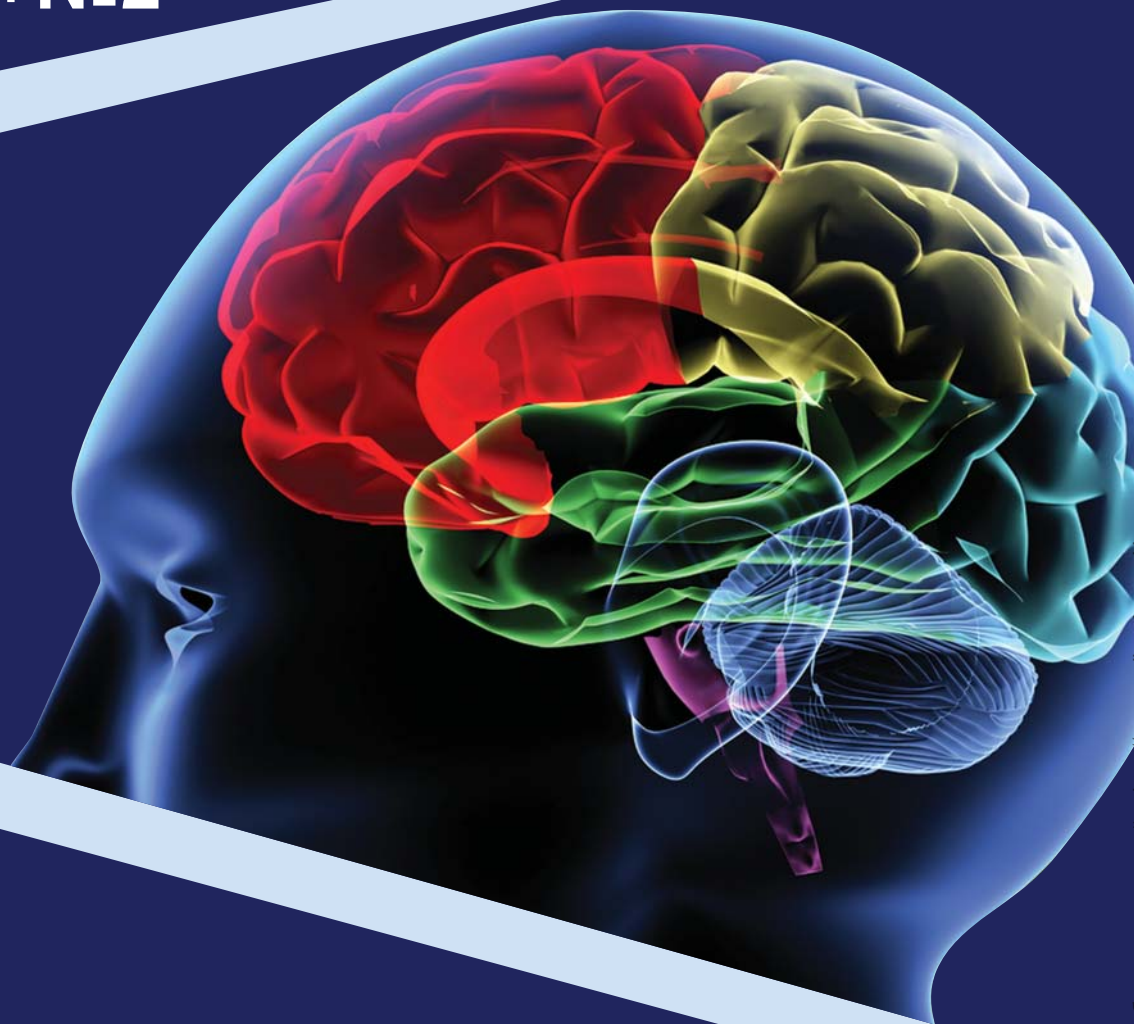


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерство здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозпилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2012 Том 4 №2



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.

Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл-почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2012 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

This article has been downloaded from <http://www.epilepsia.ru>. Not for commercial use. To order the reprints please send request on info@irbis-1.ru. Copyright © 2012 IRBIS Publishing House. All right reserved.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВАЛЬПРОАТА В ВИДЕ ГРАНУЛ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФОКАЛЬНЫМИ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИИ (по результатам проведенного наблюдения в учреждениях здравоохранения амбулаторной сети г. Москвы)

Бурд С.Г.¹, Лебедева А.В.¹, Артемова И.Ю.², Бадалян О.Л.¹,
Богомазова М.А.², Журавлева И.И.², Исмаилов А.М.², Комелькова Е.Г.²,
Лесинкер Л.Н.², Логвинов Ю.И.², Отческа О.В.², Петров С.В.²,
Соломатин Ю.В.², Теплышева А.М.², Вдовиченко Т.Н.²,
Хромых Е.А.², Чуканова А.С.², Бойко А.Н.¹

¹ ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России (Москва)

² Городские поликлиники г. Москвы

Резюме: в работе представлены результаты применения Депакин Хроносфера в амбулаторной сети г. Москвы. Было обследовано 48 пациентов с фокальными формами (криптогенными и симптоматическими) эпилепсии: 32 мужчины и 16 женщин в возрасте от 19 до 59 лет с различной длительностью заболевания и наличием приступов, различающихся по типу и этиологии. Депакин Хроносфера назначался пациентам, уже принимавшим различную противосудорожную терапию в режиме монотерапии с различной степенью эффективности от 50% и выше, а также пациентам с медикаментозной ремиссией, сопровождающейся побочными эффектами, требующими смены терапии. Полученные результаты проведенного наблюдения демонстрируют высокую эффективность Депакин Хроносфера у взрослых пациентов с различными формами фокальных эпилепсий в режиме монотерапии и также возможность его применения при неэффективности или плохой переносимости других вальпроатов и карбамазетина.

Ключевые слова: эпилепсия, монотерапия, вальпроаты, Депакин Хроносфера.

Один из залогов успеха при лечении эпилепсии – это комплаентность пациента к терапии и возможность поддержания стабильной концентрации противосудорожного препарата (ПЭП) в плазме. Даже при выборе эффективного ПЭП несоблюдение указанных требований может привести к развитию побочных реакций, ассоциированных с пиком концентрации активного вещества или к недостаточной эффективности ПЭП, которая клинически отражает провалы в концентрации препарата в интервалах между его приемом. Таким образом, создание пролонгированных форм лекарственных средств, которые поддерживают стабильную концентрацию и повышают приверженность пациентов к терапии за счет снижения количества приемов препарата, представляется перспективным направлением в современной фармакологии.

Не будет преувеличением сказать, что за свою историю вальпроовая кислота позволила избавиться от приступов тысячам пациентам во всем мире. И это неудивительно, так как вальпроаты отличает ряд преимуществ, которые наилучшим образом воплотились в пролонгированной форме данного препарата.

Точный механизм действия вальпроовой кислоты до сих пор до конца не известен, однако принято счи-

тать, что она обуславливает повышение концентрации ГАМК (ингибиторного нейротрансмиттера ЦНС) в головном мозге [Owens and Nemeroff, 2003]. Вальпроевая кислота также проявляет ингибирующий эффект по отношению к ферментам, катаболизирующим ГАМК (сукцинат-семиальдегид-дегидрогеназы) и блокирует обратный захват ГАМК в глиальные и нервные окончания. В ряде исследований было показано, что вальпроевая кислота может блокировать низковольтажные кальциевые каналы Т-типа [Todorovic and Lingle 1998], а также взаимодействовать с потенциал-зависимыми натриевыми каналами по механизму, схожему с фенитоином и карбамазепином.

На сегодняшний день существует несколько лекарственных форм вальпроевой кислоты, среди которых на российском рынке особенно выделяется Депакин® Хроносфера™.

Депакин® Хроносфера™ (ДХ) был разработан не просто для лечения эпилепсии, а с учетом особенностей пациента, страдающего эпилепсией, далеко не всегда четко выполняющего предписания врача. Это выражается в том, что его форма в виде гранул пролонгированного действия, не имеющих вкуса, запаха и не содержащих красителей, с возможностью смешивать с негорячей пищей и принимать препарат 1 раз в день существенно улучшает комплаентность (приверженность лечению) больных, что приводит к лучшим результатам терапии.

Целью настоящей работы стало изучение эффективности, переносимости и качества жизни взрослых пациентов с различными формами фокальной эпилепсии на фоне монотерапии Депакин Хроносфера (ДХ).

Материалы и методы

Описание клинической группы

В наблюдении приняло участие 48 пациентов с фокальными формами эпилепсии (криптогенными и симптоматическими): 32 мужчины и 16 женщин в возрасте от 19 до 59 лет с различной длительностью заболевания и наличием приступов, различающихся по типу и этиологии. Диагноз эпилепсии был установлен на основе Международной классификации эпилепсии (1989). Тип эпилептических приступов определялся согласно Международной классификации эпилептических приступов (1981).

Наблюдались пациенты, уже принимавшие различную противосудорожную терапию в режиме монотерапии с различной степенью эффективности от 50% и выше, а также пациенты с медикаментозной ремиссией, сопровождающейся побочными эффектами, требующими смены терапии. Кроме того, у пациентов, находящихся в медикаментозной ремиссии, оценивали стабильность эффекта терапии при переводе с вальпроевой кислоты замедленного высвобождения на ДХ. На момент включения в наблюдение выборка состояла из 23 человек, при-

нимавших карбамазепин (КБЗ) в различных лекарственных формах, и 25 пациентов, которые принимали вальпроевую кислоту (ВПА) в виде форм замедленного высвобождения различных торговых производителей.

Всем пациентам, принимавшим препараты вальпроевой кислоты (предшествующая терапия), проводилось исследование ее концентрации в крови на нулевом визите. В конце периода наблюдения по прошествии двух месяцев терапии (2-й визит) всем пациентам было проведено исследование концентрации вальпроевой кислоты в крови на фоне приема Депакин Хроносфера. Концентрацию вальпроевой кислоты определяли через 2-3 ч после приема препарата. Распределение по формам эпилепсии и описание клинической группы представлено в таблице 1.

Общее количество пациентов	48
Количество мужчин	32
Количество женщин	16
Количество пациентов с СФЭ	27
Количество пациентов с КФЭ	21
Количество пациентов, принимающих КБЗ	23
Количество пациентов, принимающих ВПА замедленного высвобождения	25

Таблица 1. Основные характеристики пациентов на базовой линии.

Критерии включения

1. Пациенты в возрасте 18-70 лет.
2. Пациенты с верифицированным диагнозом эпилепсии или эпилептического синдрома в соответствии с классификацией эпилепсий и эпилептических синдромов (ILAE 1989).
3. Пациенты, имеющие в анамнезе два и более эпилептических приступа (неспровоцированных).
4. Пациенты, принимающие вальпроаты в пролонгированной форме / карбамазепины с различной степенью эффективности
5. Получение информированного согласия у пациента за несколько дней до визита 1 или в день визита 1.

Критерии исключения

1. Повышенная чувствительность к препаратам вальпроевой кислоты в анамнезе.
2. Острый и хронический гепатит
3. Тяжелые нарушения функции печени и/или поджелудочной железы: увеличение показателей АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы более чем в 3 раза от нормы.
4. Геморрагический диатез, тромбоцитопения.
5. Клинически значимые изменения на ЭКГ.
6. Суицидальные попытки в анамнезе.
7. Наличие в анамнезе передозировки лекарственными средствами.
8. Наличие в анамнезе псевдоэпилептических приступов.

Программа	Визит 0	Визит 1	Визит 2
	Неделя		
	0	4	8
Клиническая оценка эффективности предшествующей терапии	X		
Оценка профиля переносимости предшествующей терапии	X		
Анализ концентрации вальпроевой кислоты (предшествующая терапия)	X		X
Оценка уровня тревоги и депрессии по шкале HADS	X		X
Оценка качества жизни по шкале QQLIE-10	X		X
Инициация терапии Депакин Хроносфера с шагом титрования 500 мг/нед	X		
Подбор эффективной дозы Депакин Хроносфера		X	
Анализ концентрации Депакин Хроносфера в плазме			X
Оценка профиля переносимости Депакин Хроносфера		X	X
Оценка эффективности терапии Депакин Хроносфера		X	X

Таблица 2. Дизайн программы.

Дизайн наблюдения

Наблюдение состояло из 3 визитов (0, 1 и 2), при каждом из которых проводили клиническую оценку эффективности терапии, определяли концентрацию вальпроевой кислоты в плазме крови (визит 0 и 2) и регистрировали нежелательные явления (см. табл. 2).

Статистические методы

Тестировалась статистическая значимость изменения показателей между визитами с помощью парного критерия Стьюдента или его непараметрического аналога, критерия знаковых рангов Уилкоксона. Решение о выборе параметрического или непараметрического метода принималось на основании результатов стандартного теста Колмогорова-Смирнова для проверки нормальности выборочного распределения признака. Для определения статистической значимости различий эффективности в группах больных (урегжевание приступов) применялся критерий χ^2 , или точный тест Фишера с $p < 0,05$.

Корректировка назначенных доз Депакин Хроносфера

Согласно протоколу, замена предшествующей терапии на Депакин Хроносфера осуществлялась с шагом титрования 500 мг в неделю до достижения эффективной дозы. Средняя эффективная доза предшествующей терапии вальпроатами составила 1472,2 мг/сут., тогда как для этой же группы средняя эффективная доза на момент завершения исследования составила 1560 мг/сут.

Для группы пациентов, изначально принимавших карбамазепин, средняя эффективная доза ДХ на конец наблюдения составила 1384,8 мг/сут.

Не было выявлено ни одного случая вынужденного снижения дозы Депакин Хроносфера в виду плохой переносимости или аггравации приступов.

Распределение пациентов в ходе исследования

В соответствии с дизайном наблюдательной программы была предусмотрена возможность предварительного выхода из нее как по добровольному же-

ланию пациента, так и по решению исследователя (при этом исследователь должен был сформулировать основную причину преждевременного выхода пациента). Причина преждевременного выхода из программы могла быть следующей:

- Нежелательное явление;
- Беременность;
- Значимые изменения в показателях анализов крови;
- Патологические изменения при инструментальных исследованиях;
- Нарушение протокола;
- Отказ пациента продолжать участие в программе и отзыв им информированного согласия;
- Потеря пациента для дальнейшего наблюдения;
- Административные проблемы.

Из 48 пациентов, включенных в исследование, без существенных отклонений от протокола завершили исследование 47 человек. Причиной выбывания из программы одного пациента явилось стойкое наличие нежелательных явлений (тошнота и боли в области эпигастрии). В таблицах 3а и 3б представлена детальная характеристика пациентов группы ВПА и КБЗ с указанием торговых наименований предшествующих ПЭП, дозы, концентрации (Стмах, мг/л); наличием НЯ / уровнем комплаентности до смены терапии и уровнем контроля над приступами на протяжении всего наблюдения.

Анализ эффективности

Клиническая оценка эффективности проводилась на основании урежения частоты приступов после перевода на монотерапию Депакин Хроносфера (пациенты с недостаточно эффективной предшествовавшей терапией, $n=43$). У остальных 4 пациентов, находившихся в медикаментозной ремиссии, эффективность оценивалась косвенно, так как их перевод на ДХ был обусловлен наличием побочных эффектов. При первом визите распределение эффективности предшествующей терапии было представлено следующим образом:

Обзор литературы

МНН	Доза ПЭП, мг/сут.	Контроль над приступами, концентрация	Наличие НЯ / низкая комплаентность	№ пациента	Доза ДХ мг/сут. и C _{max} ДХ*	Контроль над приступами	Наличие НЯ
Вальпроаты в форме замедленного высвобождения	1000	75%, C=66	Нет / нет	1	1000, C=71	75% < X < 100%	Нет
	1250	100%, C=74	Да / нет	1	1500, C=90	100%	НЯ сохранились
	1500	75%, C=94-99	Нет / да	1	2000, C=96	75% < X < 100%	Нет
	2000	75%, C=95	Нет / да	1	2000, C=105	75%	Нет
	1000	100%, C=53	Да / нет	1	1000, C=53,8	100%	Нет
		75%, C=43,7	Да / нет	1	1000, C=73,3	100%	Нет
	1500	100%, C=80,3	Да / нет	1	1500, C=89	100%	Нет
		75%, C=47	Да / нет	1	1750, C=72	75% < X < 100%	Нет
	2000	75%, C=77	Нет / да	1	2000, C=80	75%	Нет
	1000	75%, C=52,7	Нет / да	1	1000, C=51,1	75% < X < 100%	Нет
		50%, C=44-52	Нет / да	1	1500, C=58-67	75% < X < 100%	Нет
	1250	50%, C=80	Нет / нет	1	1250, C=97	100%	Нет
	1500	50%, C=64	Нет / нет	1	1500, C=88	75% < X < 100%	Нет
	2000	75%, C=88	Да / да	1	2000, C=115	75%	Нет
	2500	50%, C=96-114	Нет / нет	1	2500, C=101	75%	Нет
		75%, C=97	Да / нет	1	2500, C=100	75%	Нет
	1000	75%, C=61	Да / нет	1	1000, C=61,2	75%	Нет
	500	75%, C=86	Да / нет	1	500, C=85	75%	Нет
	1000	75%, C=58,7	Нет / да	1	1000, C=70	75%	Нет
		50%, C=55	Нет / нет	1	1000, C=77	100%	Нет
1500	50%, C=86	Нет / нет	1	1500, C=91	75% < X < 100%	Нет	
2000	50%, C=78	Да / нет	1	2000, C=92	75% < X < 100%	Нет	
	50%, C=51,9	Нет / нет	1	2000, C=71	75% < X < 100%	Нет	
	50%, C=88	Нет / нет	1	2000, C=96	100%	Нет	
2000	75%, C=75	Нет / да	1	2000, C=75	100%	Нет	

Примечание. Да – наличие признака; нет – отсутствие признака; концентрация указана в мг/л;

*к окончанию программы (визит 2).

Таблица 3 а. Характеристика пациентов группы ВПА.

МНН	Доза ПЭП, мг/сут.	Контроль над приступами	Наличие НЯ / низкая комплаентность	№ пациента	Доза ДХ мг/сут. и C _{max} ДХ*	Контроль над приступами	Наличие НЯ
Карбамазепины в форме замедленного высвобождения	600	50%	Да / нет	1	1000, C=64-88	100%	Нет
			Нет / нет	1	1000, C=67,7	75% < X < 100%	Нет
	1100	50%	Да / нет	1	2000, C=94	75% < X < 100%	Нет
	600	50%	Нет / нет	1	1500, C=67	Препарат отменен из-за ПЭ	
			Да / нет	1	1000, C=74	75% < X < 100%	Нет
		75%	Да / да	1	1000, C=82,4	75% < X < 100%	Нет
			Да / нет	1	1000, C=77,4	75% < X < 100%	Нет
	800	50%	Нет / нет	1	1500, C=111	100%	Нет
			Нет / да	1	1500, C=83	75% < X < 100%	Нет
		75%	Нет / нет	1	1000, C=80	75% < X < 100%	Нет
			Да / нет	1	1750, C=98	75%	Нет
	1200	50%	Да / да	1	1500, C=95	75% < X < 100%	Нет
			Нет / нет	1	2000, C=91	75%	Нет
		75%	Нет / нет	1	1000, C=79	100%	Нет
			Да / нет	1	1500, C=95	75% < X < 100%	Нет
	1800	75%	Да / нет	1	1000, C=77	75% < X < 100%	Нет
			Да / нет	1	1500, C=98	100%	Нет
		100%	Да / нет	1	1500, C=98	100%	Нет
			Да / нет	1	2000, C=115-126	75% < X < 100%	Нет
	1200	50%	Да / нет	1	2500, C=98	100%	НЯ
Нет / да			1	1500, C=97	100%	Нет	
Да / нет			1	1500, C=70	100%	Нет	
1200	75%	Да / нет	1	1000, C=89	100%	Нет	
300	75%	Да / да	1	600, C=57	100%	Нет	

Примечание. Да – наличие признака; нет – отсутствие признака; концентрация указана в мг/л;

*к окончанию программы (визит 2).

Таблица 3 в. Характеристика пациентов группы КБЗ.

Группа	Контроль над приступа-ми vs исходные данные	№ пациентов до перевода на ДХ	Контроль над приступа-ми vs исходные данные	№ пациентов после перевода на ДХ
Группа 1, КБЗ (n=22)*	Медикаментозная ремиссия	1	Медикаментозная ремиссия	9
	Урежение приступов на 75%	9	75%<Урежение приступов<100%	11
	Урежение приступов на 50%	13	Урежение приступов на 75%	2
Группа 2, ВПА (n=25)	Медикаментозная ремиссия	3	Медикаментозная ремиссия	8
	Урежение приступов на 75%	13	75%<Урежение приступов<100%	9
	Урежение приступов на 50%	9	Урежение приступов на 75%	8

* один пациент из группы КБЗ выбыл из исследования по причине ПЭ, таким образом, изначально в группе КБЗ было 23 пациента.

Таблица 4. Распределение частоты приступов у пациентов с эпилепсией до и после перевода на Депакин Хроносфера с предшествующей терапии.

В группе 1 (КБЗ) медикаментозная ремиссия наблюдалась у 1 пациента (4,5%), снижение частоты приступов на 50% наблюдалось у 13 (59,1%) пациентов, на 75% – у 9 (36,4%) пациентов.

В группе 2 (ВПА) у 3 (11,5%) пациентов отмечалось полное отсутствие приступов (ремиссия), у 13 (50%) – урежение приступов на 75% и у 9 (36%) пациентов – снижение частоты приступов на 50%. После перевода на терапию Депакин Хроносфера процент пациентов с медикаментозной ремиссией на фоне терапии КБЗ и ВПА (4,5 и 11,5%) увеличился до 40,9 и 32% соответственно (см. табл. 3а и 3б).

Перевод пациентов на Депакин Хроносфера в группе ВПА у 10 пациентов был обусловлен недостаточной эффективностью предшествующей терапии (контроль над приступами <50%); у 10 пациентов – ярко выраженными нежелательными явлениями и в 8 случаях – ввиду низкой комплаентности больных.

В группе КБЗ наиболее частыми причинами перевода пациентов на Депакин Хроносфера было наличие нежелательных явлений (n=15) и недостаточный контроль над приступами (n=13). Количество пациентов с низкой комплаентностью составило 5 человек.

В результате перевода на Депакин Хроносфера 9 пациентов из группы КБЗ завершили программу с полным контролем над приступами, что в 9 раз превышает количество пациентов с медикаментозной ремиссией до смены терапии. 11 пациентам группы КБЗ удалось повысить эффективность терапии выше 75%, т.е. практически полностью избавиться от приступов. Эта группа пациентов требует дальнейшего динамического наблюдения с возможной коррекцией дозы Депакин Хроносфера. У двух пациентов группы КБЗ на момент окончания программы наблюдался 75%-й контроль над приступами, у одного из них количество приступов осталось на прежнем уровне, у второго контроль над приступами увеличился с 50 до 75%. Важно отметить, что по истече-

нию двух месяцев терапии ДХ минимальный порог эффективности для данной группы составил 75%, т.е. у 19 (86,4%) пациентов из 22 была отмечена положительная динамика в контроле над приступами, и лишь у 3 пациентов, переведенных на ДХ вследствие развития побочных эффектов, сохранялся прежний показатель эффективности терапии (у одного 100% и у двух 75% составило урежение приступов).

Если объединить пациентов группы КБЗ до и после перевода на ДХ по признаку эффективности контроля над приступами $\geq 75\%$, то до смены терапии количество пациентов, принимавших карбамазепины и имевших 75 и 100%-й контроль над приступами, составило 9 человек. После перевода на ДХ число пациентов данной группы выросло до 22 человек, т.е. терапия Депакин Хроносфера позволила более чем в 2 раза повысить эффективность предшествующей терапии карбамазепином различных торговых марок ($p < 0,01$).

В группе ВПА после перевода на терапию Депакин Хроносфера также наблюдалась позитивная динамика в контроле над приступами, однако она была несколько менее выражена по сравнению с группой КБЗ. Данный факт может быть следствием наличия труднокурабельных форм эпилепсий у части пациентов данной группы, а также свидетельствовать о фармакорезистентности к терапии у ряда больных, что требует коррекции тактики лечения и возможности перевода таких пациентов с моно- на политерапию. Как видно из таблицы 4, все пациенты, перешедшие на ДХ, с 50%-м контролем над приступами, на момент завершения программы перешли в группу с эффективностью терапии 75% и выше. У 9 человек (36%) к концу программы удалось добиться более чем 75% контроля над приступами. Статистически значимо, в 2,6 раза (с 3 до 8 человек, $0,01 < p < 0,05$) увеличилось число пациентов, завершивших наблюдение в медикаментозной ремиссии.

Таким образом, к моменту окончания наблюдения

Средний балл / мода / медиана	Значения среднего, моды и медианы до перевода на ДХ		Значения среднего, моды и медианы после перевода на ДХ	
	Группа 1, КБЗ (n=22)	Группа 2, ВПА (n=25)	Группа 1, КБЗ (n=22)	Группа 2, ВПА (n=25)
Медикаментозная ремиссия	8; N/A; 8 (n=1)	6,3; N/A; 3 (n=3)	5,6; N/A; 8 (n=9)	6; N/A; 7 (n=8)
Урежение приступов на 75%	6,86; N/A; 7 (n=8)	6,3; 4; 6 (n=13)	10,5; N/A; 10; 5 (n=2)	5,6; N/A; 7 (n=8)
Урежение приступов на 50%	7,36; N/A; 5,5 (n=13)	8,5; 8; 8,5 (n=9)	-	-
75%<Урежение приступов<100%	-	-	6,9; 11; 6,5 (n=11)	6; 8; 7,5 (n=9)
Средний балл при наличии НЯ	7 (n=15)	10,2 (n=10)	1 (n=1)	6 (n=1)
Средний балл при отсутствии НЯ	7,7 (n=7)	5,42 (n=15)	7,4 (n=21)	6 (n=24)

Таблица 5. Распределение среднего балла, моды и медианы у пациентов по шкале депрессии (HADS) до и после перевода на Депакин Хроносфера.

процент пациентов с медикаментозной ремиссией вырос на 20,5% для группы ВПА и на 36,4% в группе КБЗ.

Анализ эффективности включал в себя оценку показателей тревоги и депрессии по госпитальной шкале (HADS), а также оценку качества жизни. Данные показатели оценивались дважды — при визите 0 и визите 2, а при получении результатов сопоставлялись с результатами клинической эффективности терапии и наличием / отсутствием нежелательных явлений. Распределение баллов по шкале тревоги и депрессии отдельно на период наблюдения представлено в таблицах 5 и 6.

Изменения в среднем балле оценки депрессивного компонента у групп с различным контролем над приступами, а также без НЯ и при наличии НЯ, не были статистически значимы при попарном сравнении 1-й и 2-й групп до и после перевода на ДХ ($p > 0,01$). Стоит также учитывать недостаточный размер выборки в случае групп, объединенных по признаку медикаментозной ремиссии и 75% контроля над приступами до и после перевода на ДХ.

Интересными представляются следующие результаты: тогда как в группе 1 КБЗ, наличие или отсутствие НЯ не играет значимой роли при оценке депрессивной составляющей, у пациентов группы 2 наблюдалась четкая корреляция между наличием НЯ и высоким средним баллом по шкале депрессии — средний балл по шкале депрессии практически в 2 раза был выше (10,2 балла, клиническая депрессия)

в группе с НЯ, чем в группе без НЯ (5,42, норма); $p < 0,01$. Столь высокое значение среднего балла может быть следствием выраженности побочных эффектов на фоне предшествующих переводу вальпроатов, которые могут негативно влиять на психосоциальную адаптацию пациентов (набор массы тела, выпадение волос, диспепсические явления). Как видно из таблицы 5, перевод пациентов с предшествующей терапии вальпроатами на ДХ позволил улучшить переносимость терапии и, как следствие, нормализовать психическое и психосоциальное состояние пациентов.

В целом, тревога была выражена более сильно, чем депрессия, в исходных группах. Тем более, примечателен результат, который был показан для данных пациентов после перевода на Депакин Хроносфера (см. табл. 6).

Средний балл по шкале тревоги у всех больных, принимавших КБЗ, колебался от субклинически выраженной (8-9 баллов) до клинически выраженной тревоги (12 баллов). При этом оценка тревожности практически не изменялась от наличия/отсутствия нежелательных явлений в данной группе пациентов.

У пациентов 2-й группы прослеживается тенденция зависимости тревожной составляющей от наличия побочных эффектов терапии, как и в случае депрессивной симптоматики, $p < 0,05$.

В целом, для обеих групп после перехода на терапию Депакин Хроносфера отмечалась нормализация тревожной симптоматики. Данный эффект был ста-

Средний балл / мода / медиана	Значения среднего, моды и медианы до перевода на ДХ		Значения среднего, моды и медианы после перевода на ДХ	
	Группа 1, КБЗ n=22	Группа 2, ВПА n=25	Группа 1, КБЗ n=22	Группа 2, ВПА n=25
Медикаментозная ремиссия	12; N/A; 12 (n=1)	6,33; N/A; 4 (n=3)	6; N/A; 6 (n=9)	4,25; N/A; 4,5 (n=8)
Урежение приступов на 75%	8,23; 6; 6 (n=8)	7,25; 8; 7,5 (n=13)	8,5; N/A; 8,5 (n=2)	6,2; N/A; 7 (n=8)
Урежение приступов на 50%	9; 10; 10 (n=13)	9; 9; 9 (n=9)	-	-
75%<Урежение приступов<100%	-	-	5,25; 5; 5,5 (n=11)	5; 6; 5 (n=9)
Средний балл при наличии НЯ	9,6 (n=15)	9,9 (n=10)	0 (n=1)	5 (n=1)
Средний балл при отсутствии НЯ	9 (n=7)	7,1 (n=15)	6,4 (n=21)	5,18 (n=24)

Таблица 6. Распределение среднего балла, моды и медианы у пациентов по шкале тревоги (HADS) до и после перевода на Депакин Хроносфера.

Критерии объединения	Средний балл по QQLIE-10 до перевода на ДХ		Средний балл по QQLIE-10 после перевода на ДХ	
	группа 1, КБЗ	группа 2, ВПА	группа 1, КБЗ	группа 2, ВПА
Медикаментозная ремиссия	23 (n=1)	22,6 (n=3)	22 (n=9)	17,4 (n=8)
Урежение приступов на 75%	23,7 (n=8)	19,9 (n=13)	26,5 (n=2)	18,4 (n=8)
Урежение приступов на 50%	26,9 (n=13)	25,6 (n=9)		
75%<Урежение приступов<100%	-	-	18,6 (n=11)	18 (n=9)
Средний балл при наличии НЯ	25,2 (n=15)	25,9 (n=10)	26 (n=1)	18 (n=1)
Средний балл при отсутствии НЯ	26,2 (n=7)	20,73 (n=15)	20,7 (n=21)	17,9 (n=24)

Таблица 7. Распределение среднего балла по шкале QQLIE-10 у пациентов до и после перевода на Депакин Хроносфера.

статистически значим в случае пациентов групп 1 и 2 при попарном сравнении групп до и после перевода на ДХ в отсутствие НЯ ($p < 0,01$).

Еще один параметр, который оценивался в данном наблюдении, это изменения по шкале качества жизни пациентов до и после перевода на Депакин Хроносфера. Анализ проводился с учетом того, что на качество жизни влияют одновременно частота приступов и наличие нежелательных явлений (табл. 7).

Статистическая обработка результатов позволила установить, что показатели качества жизни были значимо выше у больных после перевода на ДХ с отсутствием НЯ по сравнению с больными без НЯ в 1-й и 2-й группах ($p < 0,01$). Наиболее выражено данная разница проявлялась при анализе группы 1, КБЗ до и после перевода на терапию ДХ. При анализе остальных групп не было выявлено статистических различий в оценке качества жизни до и после перевода на Депакин Хроносфера.

При детальном анализе изменений по шкале QQLIE-10 было показано, что у пациентов значимо улучшились показатели по оценкам «обеспокоенность появлением приступов» ($P=0,0001$), и «общая оценка качества жизни» ($P=0,0001$) в 1-й и 2-й группах. В то же время часть пациентов (по два человека из групп 1 и 2) жаловались на «снижение энергии» на фоне терапии Депакин Хроносфера. Полученные результаты полностью соотносятся с данными Yu PM et al., 2011.

По сравнению с началом наблюдения, на конец программы оценка эмоционального состояния больных 1-й группы улучшилась на 11,04 и на 13,6% – для группы 2 по шкале QQLIE-10 ($p < 0,05$).

Когнитивные функции у пациентов, переведенных с КБЗ на Депакин Хроносфера, улучшились на 32%, а у пациентов, переведенных с терапии вальпроатами, – на 10% ($p < 0,001$). Улучшение когнитивных функций на фоне приема ДХ может быть следствием того, что Депакин Хроносфера эффективно ингибирует межприступную эпилептическую активность нейронов мозга, которая и является главным фактором психических и поведенческих расстройств при эпилепсии. В связи с этим выбор пролонгированной формы вальпроата представляется наиболее целесообразным для пациентов с эпилептическими психозами, депрессивными расстройствами и когнитивными нарушениями. Полученные в нашем наблюдении данные подтверждают результаты исследования Л.Р. Зенкова и соавт., 2000, и свидетельствуют о значимом улучшении психосоциальной адаптации у пациентов на фоне терапии Депакин Хроносфера.

Зависимость эффективности терапии ДХ от дозы препарата

Распределение респондеров в зависимости от дозы Депакин Хроносфера представлено в таблице 8.

Заслуживает внимания тот факт, что при анализе среднего значения эффективной дозы в зависимости от уровня контроля приступов в группе ВПА, наблюдалось стойкое уменьшение среднего и медианы в направлении повышения эффективности лечения, т.е. чем выше была эффективность терапии, тем ниже была эффективная средняя доза ДХ и предшествующей терапии ВПА ($p < 0,01$). В то же время наблюдается повышение средней эффективной дозы у пациентов

Группа	Критерии объединения	Средняя эффективная доза ДХ, мг/сут.	Мода эффективной дозы ДХ	Медиана эффективной дозы ДХ
1, КБЗ (n=22)	Медикаментозная ремиссия (n=9)	1344,4	1500	1500
	75%<Урежение приступов<100% (n=11)	1318,2	1000	1000
	Урежение приступов на 75% (n=2)	1875	N/A	1875
2, ВПА (n=25) (после перевода на ДХ)	Медикаментозная ремиссия (n=8)	1406,25	1000	1375
	75%<Урежение приступов<100% (n=9)	1583,3	2000	1500
	Урежение приступов на 75% (n=8)	1687,5	2000	2000
2, ВПА (n=25) до перевода на ДХ	Медикаментозная ремиссия (n=3)	1250	N/A	1250
	Урежение приступов на 75% (n=13)	1462	1000	1500
	Урежение приступов на 50% (n=9)	1639	2000	1500

Таблица 8. Распределение средних эффективных доз Депакин Хроносфера в зависимости от эффективности терапии.

после перевода на ДХ по сравнению с предшествующей терапией в группе, объединенной по признаку урежения приступов $\geq 75\%$ (с 1356 до 1559 мг/сут.).

Значение медианы делит совокупность эффективных доз, необходимых для достижения определенного контроля над приступами, ровно пополам, т.е. 50% «нижних» единиц ряда данных будут иметь значение признака не больше, чем медиана, а «верхние» 50% – значения признака не меньше, чем медиана. Таким образом, в группе ВПА с 75%-м урежением приступов после перевода на ДХ столь высокое значение медианы (2000) говорит о том, что у 4 пациентов эффективная доза составила менее 2000 мг/сут. и у 4 человек – выше 2000 мг/сут. Уменьшение значения медианы с ростом эффективности терапии наряду со средним также свидетельствует о том, что основным фактором высокой эффективности терапии у пациентов, переведенных с ВПА на ДХ, могло стать повышение комплаентности к лечению (с 17 до 25 человек, см. табл. 3а) по сравнению с предшествующей терапией.

Для группы 1, КБЗ, средняя эффективная доза у пациентов с 75% контролем над приступами была выше, чем в других группах, однако незначительный размер выборки данной группы (n=2) не позволяет сделать выводов о зависимости эффективности терапии от средней дозы ДХ.

На протяжении наблюдения среднее значение концентрации Депакин Хроносфера находилось внутри диапазона терапевтической эффективности (40-100 мг/л) у 44 пациентов, принявших участие в программе (см. табл. 9). Исключение составил один больной, переведенный с вальпроата замедленного высвобождения, и получавший ПЭП в дозе 2000 мг/сут., а также два пациента, переведенных с карбамазепина замедленного высвобождения на ДХ с дозами 1500 и 2000 мг/сут. соответственно.

Анализ эффективности терапии ДХ в группе ВПА в зависимости от концентрации препарата подтвердил наблюдение, описанное выше для средних эффективных доз ДХ. Так, для достижения лучшего контроля над приступами пациентам группы ВПА не требовалось повышения концентрации препарата, о чем свидетельствует уменьшение медианы и среднего

значения C_{max} в ряду повышения эффективности лечения ($p < 0,01$) (см. табл. 9). В этой связи стоит также отметить, что у всех пациентов, переведенных с вальпроатов на ДХ, отмечалось повышение концентрации препарата в плазме крови, что было вызвано не только коррекцией дозы, но также и увеличением площади поверхности всасывания гранул Депакин Хроносфера в кишечнике (см. табл. 3 а). Однако если сравнить значения эффективной концентрации ПЭП в зависимости от контроля приступов до и после перевода пациентов на ДХ, то в обоих случаях наблюдается различная картина: если до перевода на ДХ видна корреляция между увеличением концентрации препарата и повышением эффективности терапии, то после перевода на ДХ, чем ниже значение концентрации, тем выше уровень контроля над приступами. При этом важно отметить, что тогда как в случае ВПА (предшествующей терапии) отсутствовала корреляция между дозой-концентрацией, при переводе на Депакин Хроносфера данная зависимость была достоверно значимой ($p < 0,05$).

Для получения более детальной картины сопоставления дозы / концентрации и эффективности терапии необходимо проведение дополнительных исследований с более презентативной выборкой.

В группе пациентов, переведенных с КБЗ, данной тенденции не наблюдалось, что согласуется с данными, полученными для средних эффективных доз.

Анализ безопасности и переносимости

Оценка безопасности проводилась у всех пациентов, включенных в исследование и получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. В ходе статистического анализа оценивалось также число пациентов, выбывших из исследования из-за побочных эффектов.

Зарегистрированные в ходе исследования нежелательные явления

Зарегистрированные в ходе исследования нежелательные явления (любой неблагоприятный объективный или субъективный симптом или заболевание,

Группа	Критерии объединения	Средняя эффективная концентрация ДХ, мг/л	Мода эффективной концентрации ДХ	Медиана эффективной концентрации ДХ
1, КБЗ (n=22) после перевода на ДХ	Медикаментозная ремиссия (n=9)	86,1	98	89
	75%<Урежение приступов<100% (n=11)	86	95	81,2
	Урежение приступов на 75% (n=2)	94,5	N/A	94,5
2, ВПА (n=25) после перевода на ДХ	Медикаментозная ремиссия (n=8)	81,3	N/A	83
	75%<Урежение приступов<100% (n=9)	79,4	71	82,5
	Урежение приступов на 75% (n=8)	89,7	N/A	92,5
2, ВПА (n=25) до перевода на ДХ	Медикаментозная ремиссия (n=3)	69,1	N/A	74
	Урежение приступов на 75% (n=13)	66,6	N/A	66
	Урежение приступов на 50% (n=9)	55,3	8	55

Таблица 9. Распределение среднего эффективных концентраций Депакин Хроносфера в зависимости от эффективности терапии.

Нежелательные явления	Частота ПЭ	МНН	Доза	Наличие НЯ после перевода на ДХ	Доза / C _{max} ДХ
Головокружение	5	Карбамазепин в форме замедленного высвобождения	1200 мг/сут.;	-	2500 мг/сут.; 98 мг/л
			600 мг/сут.;	-	1000 мг/сут.; 64-88 мг/л
			600 мг/сут.;	-	1000 мг/сут.; 77,4 мг/л
			1200 мг/сут.;	-	2000 мг/сут.; 115-126 мг/л
			600 мг/сут.;	-	1000 мг/сут.; 74 мг/л
Шаткость походки	2		1200 мг/сут.;	-	2000 мг/сут.; 115-126 мг/л
			600 мг/сут.;	-	1000 мг/сут.; 64-88 мг/л
Слабость	2		800 мг/сут.;	-	1750 мг/сут.; 98 мг/л
			800 мг/сут.;	-	1500 мг/сут.; 111 мг/л
Сонливость	2		800 мг/сут.;	-	1750 мг/сут.; 98 мг/л
			800 мг/сут.;	-	1500 мг/сут.; 111 мг/л
Концентрация внимания	1		600 мг/сут.;	-	1000 мг/сут.; 82,4 мг/л
Аллергические реакции	1		1800 мг/сут.;	-	1500 мг/сут.; 95 мг/л
Диплопия	4		600 мг/сут.;	-	1000 мг/сут.; 64-88 мг/л
			1200 мг/сут.;	-	2000 мг/сут.; 115-126 мг/л
			1000 мг/сут.;	-	1000 мг/сут.; 77 мг/л
			1000 мг/сут.;	-	1500 мг/сут.; 98 мг/л
Снижение работоспособности	4		1000 мг/сут.;	-	1500 мг/сут.; 95 мг/л
			1200 мг/сут.; 82-88 мг/л	-	2000 мг/сут.; 115-126 мг/л
			600 мг/сут.;	-	1000 мг/сут.; 74 мг/л
Заторможенность	1		1000 мг/сут.;	-	1000 мг/сут.; 77 мг/л
			800 мг/сут.;	-	1500 мг/сут.; 83 мг/л
Лейкопения	1		800 мг/сут.;	-	1500 мг/сут.; 95 мг/л
			300 мг/сут.;	-	600 мг/сут.; 57 мг/л
Индивидуальная непереносимость	1		1200 мг/сут.;	-	1000 мг/сут.; 89 мг/л
Нарушение памяти	1		600 мг/сут.;	-	1000 мг/сут.; 67,7 мг/л
			1100 мг/сут.;	-	2000 мг/сут.; 94 мг/л

Таблица 10. Распределение нежелательных явлений в группе КБЗ в ходе наблюдения.

Нежелательные явления	Частота ПЭ	МНН	Доза / C _{max} ПЭП	Наличие НЯ после перевода на ДХ	Доза / C _{max} ДХ
Заторможенность	2		1500 мг/сут.; 47 мг/л	-	1750 мг/сут.; 72 мг/л
			1000 мг/сут.; 43,7 мг/л	-	1000 мг/сут.; 73,3 мг/л
Изменения на ЭЭГ	1	Вальпроаты в форме замедленного высвобождения	1250 мг/сут.; 74 мг/л	Сохранились	1500 мг/сут.; 90 мг/л
Аллопеция	1		2000 мг/сут.; 78 мг/л	-	2000 мг/сут.; 92 мг/л
Диспепсические явления	3		500 мг/сут C=86 мг/л	-	500 мг/сут C=85 мг/л
			2500 мг/сут, 97 мг/л	-	2500 мг/сут.; 100 мг/л
Набор веса	6		1500 мг/сут.; 80,3 мг/л	-	1500 мг/сут.; 89 мг/л
			2000 мг/сут.; 78 мг/л	-	2000 мг/сут.; 92 мг/л
			1250 мг/сут.; 74 мг/л	-	1500 мг/сут.; 90 мг/л
			1000 мг/сут; C=61 мг/л	-	1000 мг/сут C=61,2 мг/л
			2500 мг/сут.; 97 мг/л	-	2500 мг/сут.; 100 мг/л
			1000 мг/сут.; 66 мг/л	-	1000 мг/сут.; 71 мг/л
			1000 мг/сут.; 53 мг/л		

Таблица 11. Распределение нежелательных явлений в группе ВПА в ходе наблюдения.

которые появляются или усиливаются после начала приема исследуемого препарата, даже если эти явления, по мнению исследователя, не связаны с приемом исследуемого препарата) распределились следующим образом (см. табл. 10 и 11).

Число зарегистрированных НЯ у одного пациента варьировало от 1 до 3, однако, как видно из таблиц 10 и 11, после перевода пациентов обеих групп на Депакин Хроносфера количество и выраженность побочных эффектов значительно снизилось в группе ВПА ($p < 0,05$), а в группе КБЗ специфические для карбамазепина нежелательные явления исчезли полностью. Так, на момент окончания наблюдения, число пациентов, имевших повышение массы тела, снизилось с 6 человек до 2. Полностью исчезли нежелательные явления со стороны когнитивной сферы, такие как снижение памяти, работоспособности, заторможенность (с 8 до 0), удалось добиться полной редукции побочных эффектов, связанных с диспепсическими явлениями, алопецией и т.д. В целом, количество пациентов, испытывающих НЯ на фоне предшествующей терапии, в группе КБЗ составило 15 человек и в группе ВПА — 10 человек.

К моменту окончания программы после перевода на ДХ в группе КБЗ и ВПА осталось по одному пациенту, испытывавшему побочные эффекты (в обоих случаях наблюдался набор массы тела).

Побочные эффекты стали основной причиной отмены препарата и выбывания одного пациента из исследования. Однако стоит отметить, что в течение всего периода наблюдения не было выявлено ни одного случая аггравации приступов, а также реакций идиосинкразии. У одного пациента, принимавшего до назначения Депакин Хроносфера карбамазепин, на ЭЭГ регистрировались диффузные вспышки с включением острых волн при 100%-м контроле над приступами. Спустя два месяца после перевода данного пациента на пролонгированную форму вальпроата электроэнцефалографические корреляты нормализовались. Положительная динамика при применении Депакин Хроносфера в уменьшении частоты указанных выше побочных эффектов также подтверждается и метаанализом Smith M.C. et al., 2004.

Таким образом, при оценке безопасности полученных данных было показано, что терапия пролонгированной формой вальпроата — Депакин Хроносфера — характеризуется низкой частотой нежелательных явлений. Данные выводы также согласуются с литературными данными (Pierre-Louis S.J. et al., 2009;

Smith M.C. et al., 2004; Bialer M., 2007), а главное, соответствуют клиническому опыту, накопленному российскими и европейскими эпилептологами (Белоусова Е.Д. с соавт., 2009).

Выводы

1. После перевода на Депакин Хроносфера процент пациентов, достигших ремиссии в группе ВПА, увеличился на 20,5% и в группе КБЗ — на 36,4%, что составило 32 и 40,9% эффективности соответственно. Необходимо отметить, что дополнительный прирост эффективности был отмечен в группе пациентов с недостаточным контролем приступов на предшествующей терапии, что расценивается как существенное улучшение.

2. У пациентов обеих групп после перехода на терапию Депакин Хроносфера отмечалось уменьшение тревожной симптоматики. Что касается депрессивных симптомов после перевода на Депакин Хроносфера, наблюдалась тенденция уменьшения среднего значения по шкале депрессии как при наличии нежелательных явлений, так и в случае их отсутствия.

3. После перевода на Депакин Хроносфера у пациентов значительно улучшились показатели «обеспокоенности появлением приступов» ($P=0,0001$), и «общая оценка качества жизни» ($P=0,0001$) по оценкам шкалы QQLIE-10. Перевод на Депакин Хроносфера сопровождался улучшением в оценке эмоционального состояния и когнитивных функций.

4. Терапия пролонгированной формой вальпроата — Депакин Хроносфера — снижает вероятность возникновения нежелательных явлений и характеризуется хорошей переносимостью. Терапия Депакин Хроносфера позволяет уменьшить количество пациентов с повышенной массой тела (с 6 пациентов до 2), нормализовать когнитивные функции (количество таких пациентов уменьшилось с 8 до 0), полностью редуцировать побочные эффекты, связанные с диспепсическими явлениями, алопецией и т.д.

Результаты проведенного наблюдения демонстрируют высокую эффективность Депакина Хроносфера у взрослых пациентов с различными формами фокальных эпилепсий в режиме монотерапии, а также возможность его применения при неэффективности или плохой переносимости других вальпроатов и карбамазепина. Дальнейшее накопление опыта применения Депакина Хроносфера у пациентов с различными формами эпилепсии позволит оптимизировать лечение.

Литература:

1. Белоусова Е.Д. с соавт. Неврология нейрорепсихиатрия и психосоматика. 2009; (3-4): 25-32.
2. Зенков Л.Р., Яхно Н.Н., Усачева Е.Л. Депакин хроно в лечении эпилепсии, резистентной к другим препаратам. Неврологический журнал. 2000; 5 (4): 39-42.
3. Bergmann A., Schmidt D., Hutt H.J., Elger C.E. Epilepsy treatment with a sustained-release formulation of valproate - experience with 1172 patients. *Actuelle Neurologie*. 1999; 26: 1-5.
4. Bialer M. *CNS Drugs*. 2007; 21(9): 765-74.
5. Owens M.J., Nemeroff C.B. *Psychopharmacol Bull*. 2003; 37 (2): 17-24.
6. Pierre-Louis S.J., Brannegan R.T., Evans A.T. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Jun;111(5): 437.
7. Smith M.C., Centorrino F., Welge J.A., Collins M.A. *Epilepsy Behav*. 2004 Oct; 5 (5): 746-51.
8. Todorovic S.M., Lingle C.J. *J. Neurophysiol*. 1998 Jan;79 (1): 240-52.
9. Yu P.M., Zhu G.X., Wu X.Y., Li T., Xu L., Yue L., Wang B., Hong Z. *Seizure*. 2011 Jan; 20 (1): 23-6.

EXPERIENCE OF PROLONGED VALPROATE USE IN ADULT PATIENTS WITH FOCAL FORMS OF EPILEPSY (RESULTS OF OBSERVATION HELD IN OUT-PATIENT CLINICS OF MOSCOW)

Burd S.G.¹, Lebedeva A.V.¹, Artyomova I.Yu.², Badalyan O.L.¹, Bogomazova M.A.², Zhuravlyeva I.I.², Ismailov A.M.², Komelkova E.G.², Lesinker L.N.², Logvinov Yu.I.², Otcheskaya O.V.², Petrov S.V.², Solomatin Yu.V.², Teplysheva A.M.², Vdovichenko T.N.², Khromykh E.A.², Chukanova A.S.², Boiko A.N.¹

¹ Chair of neurology and neurosurgery GBOU VPO Russian National Investigational Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (Moscow)

² Moscow City Polyclinics

Abstract: results of Depakine Chronosphere use in Moscow city out-patient clinics are demonstrated in the article. 48 patients with focal forms of epilepsy (cryptogenic and symptomatic) were examined: 32 men and 16 women in age of 16 - 59 years with different duration of disease and different types of seizures. Depakine Chronosphere was indicated to patients who were already taking antiepileptic drugs in monotherapy with efficacy of 50% and more, and also to patients with drug remission, but with side effects, requiring changes of current indications. Results of the observation demonstrated high efficacy of Depakine Chronosphere in adult patients with different forms of focal epilepsy in monotherapy and also its use possibility in case of noneffective or poor tolerability of other valproates and carbamazepine.

Key words: epilepsy, monotherapy, valproates, Depakine Chronosphere