

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЙЗАРА В ПОЛИТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ С ПАРЦИАЛЬНЫМИ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ТОНИКО-КЛОНИЧЕСКИМИ СУДОРОЖНЫМИ ПРИПАДКАМИ

Шершевер А.С.², Сорокова Е.В.¹, Лазарев А.Ю.²

¹ МАУ «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург

² ГУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург

Резюме: изучали эффективность применения Сейзара (Алкалоид, Македония) в политерапии больных эпилепсией с парциальными и генерализованными тонико-клоническими судорожными припадками. Исследовали также динамику тревожных расстройств с применением шкалы тревоги Гамильтона (HARS) и деятельность вегетативной нервной системы по индексу Кердо (ИК). Пролечено 214 пациентов в возрасте от 15 лет до 71 года. Использовали дозы препарата от 150 мг до 450 мг в сутки. Исследование показало, что действие препарата сопоставимо по противосудорожному эффекту с действием Ламотриджина. В группах пациентов с криптогенной и симптоматической эпилепсией отмечено уменьшение количества приступов более чем на 50% через 12 месяцев после добавления Сейзара, а в группе с идиопатической эпилепсией – уменьшение приступов более чем на 90% в месяц. Спектр воздействия на симптомы тревоги и ИК оказался равномерным на протяжении всего периода наблюдения от 8 до 22 месяцев.

Ключевые слова: Сейзар, эпилепсия, симптоматическая, криптогенная, идиопатическая, шкала тревоги (HARS), индекс Кердо.

Распространенность эпилепсии – заболевания высокой социальной значимости – составляет 0,5-1,0% мирового населения [3,16]. В некоторых случаях, при невозможности использования оригинальных антиэпилептических препаратов (АЭП), требуется проведение замены, т.е. применение аналогов. При смене АЭП у пациентов возникают психосоциальные проблемы; тревожные расстройства невротического уровня; наблюдаются изменения, сопровождающиеся вегетативными нарушениями [4,14], которые могут выходить на первый план, включая случаи, когда контроль над приступами еще не достигнут [2,5,7]. Больные со страхом ожидают приступы. У многих пациентов отмечается депрессия, когнитивные и поведенческие нарушения, другие расстройства высших психических функций, свя-

занные, в том числе, и с несвоевременным подбором АЭП [3].

По региональной и федеральной льготе в Свердловской области закуплен и активно применяется препарат Сейзар производства фармацевтической компании Алкалоид (Македония), международное непатентованное название и действующее вещество – ламотриджин. По данным Mula M., Sander J.W. (2007), ламотриджин относится к АЭП с наиболее низким риском развития депрессии (<1%). Ламотриджин оказывает выраженное позитивное влияние на когнитивную сферу, улучшает настроение и качество жизни пациентов [1]. Ламотриджин, как стабилизатор настроения, эффективен в лечении биполярного расстройства, также выявлены «антисуицидальные свойства» препарата у пациентов с этой патологией. Эффективность ламотриджина в отношении профилактики риска суицидального поведения у пациентов с биполярными расстройствами сопоставима, а по данным некоторых исследователей, даже превышает эффективность препаратов лития [10,18,19]. В процессе терапии новыми АЭП более внимательно следует контролировать риск суицидального поведения, так как частота развития негативных психотропных эффектов, ассоциированных с приемом этих препаратов, недостаточно изучена [13,17]. В связи с тем, что ламотриджин оказывает позитивное психотропное действие на когнитивные функции пациентов, можно предположить его охранительную (превентивную) роль в отношении риска суицида при эпилепсии.

Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами после начала терапии новым АЭП, особенно если у больного выявлены аномалии структуры мозга: гиппокампальный склероз, дизэмбриогенез, опухоль головного мозга (после операции удаления опухоли).

Исходя из вышеизложенного, **целью настоящего исследования** стало изучение эффективности применения препарата Сейзар в политерапии больных эпилепсией с парциальными и генерализованными тонико-клоническими судорожными припадками, а также оценка динамики тревожных расстройств и деятельности вегетативной нервной системы.

Материалы и методы

В период 2009-2011 гг. было проведено открытое проспективное исследование 214 пациентов обоего пола (мужчин – 96, женщин – 108) в возрасте от 15 лет до 71 года, (средний возраст составил $34,7 \pm 8,6$ лет) с различными видами эпилепсии: с симптоматической (СЭ) – 58 (27,1%), с идиопатической (ИЭ) – 43 (20,1%), с криптогенной (КЭ) – 113 (52,8%), (см. табл. 1). Продолжительность заболевания составила от 0 до 14 лет, длительность приема различных АЭП – от 1 года до 12 лет. Все пациенты принимали различные АЭП (вальпроаты, карбамазепины, фенобарбитал, топирамат, леветирацетам) или их комбинации. В связи с отсутствием эффекта от используемых ранее АЭП пациентам на базе противоэпилептического центра (ПЭЦ) применили Сейзар. Катамнез лечения препаратом Сейзар составил период от 8 до 22 месяцев.

Необходимо отметить, что все пациенты были способны адекватно оценивать свое состояние. Лечение препаратом Сейзар проводили с учетом согласия больных и в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993), а также рекомендациями Экспертного Совета Российской Противоэпилептической Лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (джереников) для лечения эпилепсии [8].

Критериями исключения стали: гиперчувствительность, беременность, грудное вскармливание, детский возраст (до 2 лет), тяжелые нарушения функции печени, повышенная чувствительность к ламотриджину.

Исследование включало: скрининговый период, период активного лечения и последующее наблюдение. В период скрининга (осмотра в ПЭЦ) определяли соответствие пациентов критериям включения и исключения по данным анамнеза и результатам объективного обследования. Проведенные обследования включали: оценку соматического и неврологического статуса с установлением топики поражения [6]; запись электроэнцефалографии (ЭЭГ), электрокардиографии (ЭКГ), магнито-резонансную томографию (МРТ), компьютерную томографию (КТ); общеклинический и биохимический анализы крови (АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин), а также исследования с при-

менением шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS). Известно, что шкала широко используется при проведении испытаний лекарственных средств.

Анализировалось значение индекса Кердо (ИК), который позволяет оценить состояние симпатического или парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [14]. Эти исследования повторялись через 1 - 6 - 12 месяцев.

Сейзар назначали больным 2 раза в день после еды. Необходимо отметить, что использовались достаточно высокие дозы препарата (от 150 мг до 450 мг в сутки). 59 (27,5%) пациентов получали дозировку свыше 300 мг. Всем пациентам давались четкие рекомендации по титрованию дозы. В период титрования дозы у 19 (8,8%) из них выявлена аллергическая реакция, и препарат был отменен. У 7 (3,3%) – отмечено головокружение при достижении дозы 250-300 мг, что потребовало уменьшения дозы у 2 пациентов, но у 5 - эти явления прошли самостоятельно. Диплопия возникла у 12 (5,6%) больных, но они продолжали принимать препарат в связи с хорошим противосудорожным эффектом. Результаты нейрофизиологического исследования сопоставляли с динамикой клинического состояния, в том числе с выраженностью тревожных и вегетативных расстройств по упомянутым выше шкалам.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладной программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc, США). Статистически значимыми различия считались при $p \leq 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде медиан и квартилей значений Me (25%; 75%). Полученные результаты обрабатывались с использованием непараметрических критериев проверки гипотез (тест Фридмана ANOVA и конкордация Кендалла, критерий Вилкоксона).

Результаты

У всех 15 пациентов, страдающих СЭ (см. табл. 1) с мезиальным височным склерозом, отмечались сложные фокальные припадки (СФП), а у 12 из них – генерализованные приступы (ГП) преимущественно во сне.

Среди пациентов с ЧМТ у 26 отмечены ГП, у 24 –

I. Симптоматическая эпилепсия	II. Идиопатическая эпилепсия	III. Криптогенная эпилепсия
Мезиальный височный склероз n=15	Миоклоническая n=24	Височная n= 62
ЧМТ n=28	Абсансная n=7	Лобная n=49
Дизэмбриогенез головного мозга n=4	Изолированная ГСП n= 12	Затылочная n=2
Опухоль головного мозга (после операции удаления опухоли) n= 11	–	–
Всего: n=58	Всего: n=43	Всего: n=113

Таблица 1. Формы эпилепсии, в лечении которой применяли Сейзар.

Примечание: n – количество пациентов

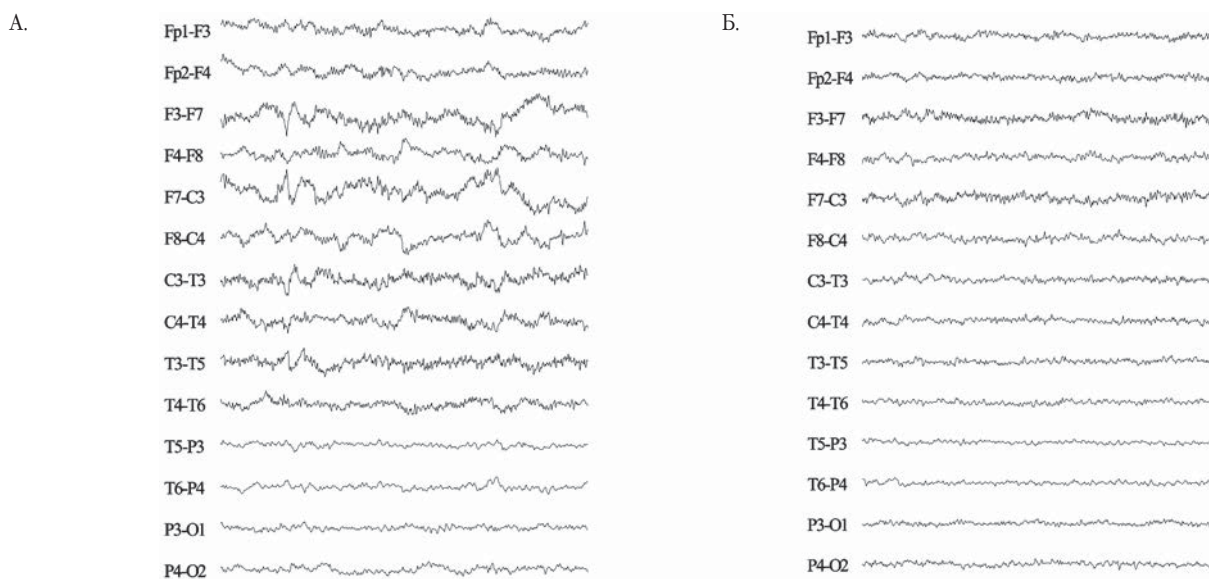


Рисунок 1. ЭЭГ больного Л., 37 лет с диагнозом: «Эпилепсия симптоматическая, лобно-височно-долевая».

А: на фоне приема леветирацетама 1500 мг.

Б: через 6 месяцев после добавления Сейзара 250 мг, исчезновение очага эпилептиформной активности.

простые и СФП. У всех четырех пациентов с дизэмбриогенезом головного мозга отмечены вторично-генерализованные судорожные приступы (ВГСП) в сочетании с фокальными.

Среди больных с опухолями головного мозга (после операции) у 8 наблюдались ВГСП, СФП – у 7 пациентов, простые моторные – у 5.

Анализ динамики показателей шкалы тревоги HARS и ИК на протяжении 12 месяцев проведен у 41 (70,6%). В группе СЭ, по данным ИК, пациенты распределились по вегетативному статусу на симпатотоников – 21 (51,2%), $p=0,06$ и ваготоников 20 (48,8%), $p=0,62$ (см. рис. 3).

В качестве примера приводим ЭЭГ пациента Л. 37 лет с диагнозом: «Эпилепсия симптоматическая,

лобно-височно-долевая». На рисунке 1(А) показана ЭЭГ на фоне приема леветирацетама 1500 мг (фокальные и ВГСП с частотой до 8 раз в месяц). После назначения Сейзара в дозе 250 мг в сутки сохраняются только фокальные приступы с частотой два раза в месяц (см. рис. 1).

В качестве второго примера приводим данные пациента Б. 25 лет с диагнозом: «Симптоматическая лобная эпилепсия».

Ранее на фоне приема вальпроата натрия пролонгированного действия (Депакин-хроно) 1500 мг у пациента наблюдались серийные адверзивные приступы с частотой 6–7 раз в месяц. Сформирована ремиссия на комбинации препаратов Сейзар 200 мг и Депакин-хроно 1500 мг (см. рис. 2).

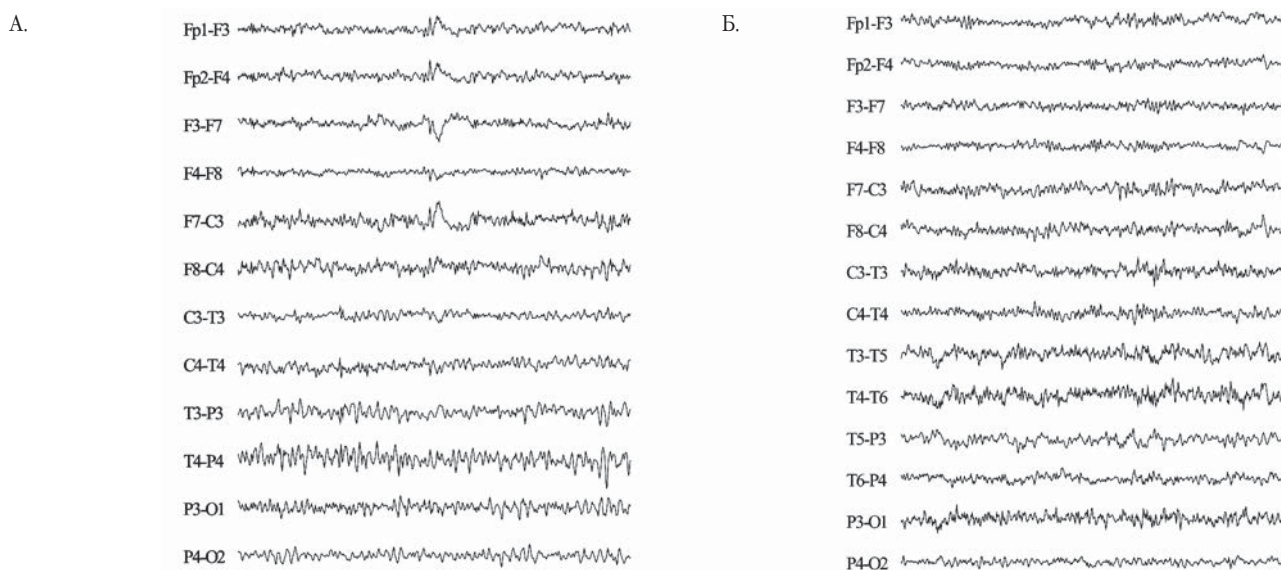


Рисунок 2. ЭЭГ больного Б. 25 лет с диагнозом: «Симптоматическая лобная эпилепсия».

А: на фоне приема препарата Депакин хроно 1500 мг.

Б: через 12 месяцев приема комбинации препаратов Сейзар 200 мг и Депакин хроно 1500 мг.

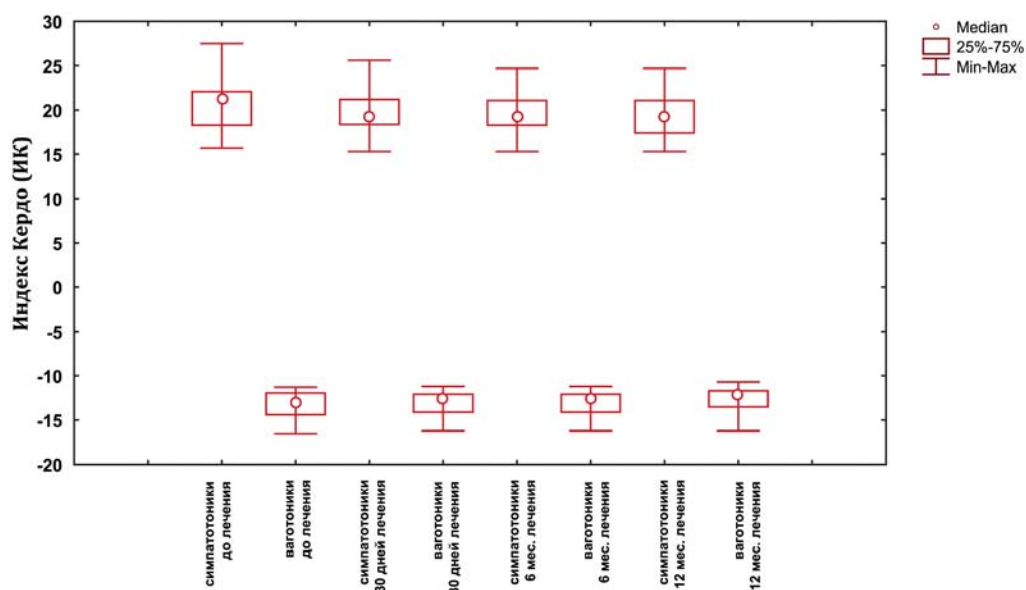


Рисунок 3. Динамика индекса Кердо в группе пациентов, страдающих СЭ («-» - ваготоники, «+» - симпатотоники).

Среди 43 пациентов из группы ИЭ (см. табл. 1) с юношеской миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) в структуре приступов регистрировались миоклонии – у 7, миоклонические абсансы – у 5 и ГСП – у 6 пациентов. После назначения препарата Сейзар ГСП остались только в 1 случае, миоклонии продолжались у 6 пациентов, а миоклонические абсансы – у 3. При абсансных формах наблюдались сложные и простые абсансы, ГСП - у всех 7 пациентов. На фоне применения препарата Сейзар отмечена ремиссия абсансов у 5 больных, ГСП сохранялись только у 2 пациентов. У пациентов с изолированными ГСП отсутствие приступов наблюдалось у 10 пациентов из 12. Изучение динамики показателей шкалы HARS и ИК на протяжении 12 месяцев проведено у 41 (36,6%) пациентов. Симпатотоники составили 16 (39,1%), $p=0,129$ при оценке всех сроков лечения. Ваготоники – 24 (58,5%), $p=0,08$ (см. рис. 4).

Среди 113 пациентов группы КЭ (см. табл. 1), с ви-

сочной формой эпилепсии, сложные фокальные приступы встречались у 52 пациентов, простые фокальные – у 19, ВГСП – у 48 пациентов. После назначения Сейзара сложные фокальные приступы наблюдались у 32, простые фокальные – у 18, ВГСП – у 25 больных.

У пациентов с лобной формой ИЭ самыми частыми были проявления ВГСП – 42 случая. Адверзивные приступы наблюдались у 12, сложные фокальные – у 14, атоническим – у 5 пациентов.

После лечения, ГСП остались у 25 пациентов, сложные фокальные – у 7, адверзивные – у 3, атонические – у одного пациента.

У обоих пациентов с затылочной эпилепсией присутствовали фокальные и генерализованные приступы, которые остались неизменными после лечения.

В качестве примера приводим данные больного М. 29 лет с диагнозом: «Криптогенная лобная эпилепсия с частыми ВГП» (до 11 раз в месяц на фоне Депа-

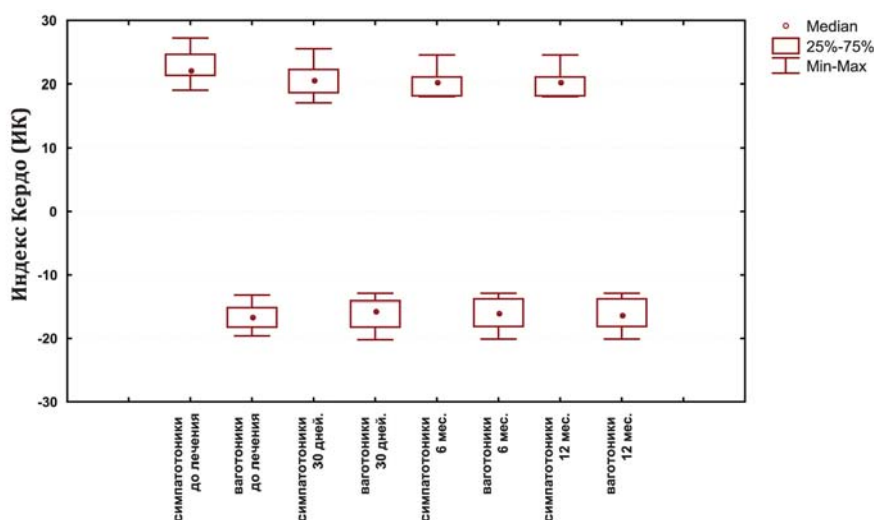


Рисунок 4. Динамика Индекса Кердо в группе пациентов с ИЭ («-» - ваготоники, «+» - симпатотоники).

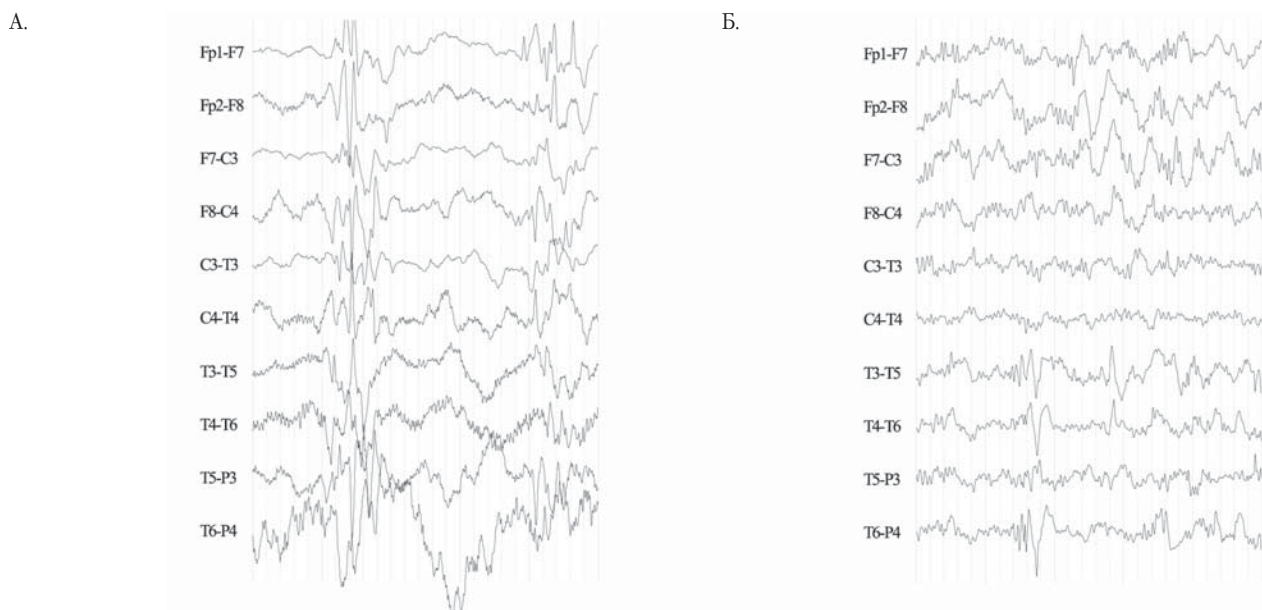


Рисунок 5. ЭЭГ больного М. 29 лет с диагнозом: «Криптогенная лобная эпилепсия с частыми ВГП»

А: на фоне Депакин хроно 2000 мг и окскарбазепин 1200 мг.

Б: через 17 месяцев приема комбинации: Депакин хроно 2000 мг, окскарбазепин 600 мг и Сейзар 450 мг.

кин хроно 2000 мг в комбинации с окскарбазепином 1200 мг). В результате подбора терапии, комплексное применение препаратов Депакин хроно 2000 мг, окскарбазепин 600 мг и Сейзар 450 мг привело к сокращению частоты припадков до 3 случаев в месяц (см. рис. 5).

Исследования показали, что действие препарата Сейзар сопоставимо по противосудорожному эффекту с действием Ламотриджина [8,9].

Стоит обратить внимание на то, что при применении Сейзара в течение первого месяца терапии показатели тревоги быстро снижались. В дальнейшем шло медленное угасание симптоматики (см. рис. 7). Исследование ИК в динамике не выявило статистически значимых показателей развития изменений вегетативного состояния как у ваготоников, так и у сим-

патотоников в группе пациентов с СЭ, $p=0,06$ и $p=0,62$, соответственно (см. рис. 6).

При изучении динамики показателей шкалы HARS и ИК у 41 (36,6%) пациента с ИЭ, симпатотоники составили 16 (39,1%) пациентов, $p=0,129$ при оценке всех сроков лечения. Исследование ИК в динамике не выявило статистически значимых показателей развития изменений вегетативного состояния как у ваготоников, так и у симпатотоников в группе пациентов с СЭ. Ваготоников было 24 (58,5%) пациентов, $p=0,08$.

По результатам изучения динамики показателей шкалы HARS и ИК среди 41 (36,6%) пациента группы с КЭ преобладали ваготоники: 32 (78,1%), $p=0,4$. Симпатотоники – 8 (19,9%) пациентов – не включались в связи с малым количеством наблюдений. В процессе исследований использовался непараметрический

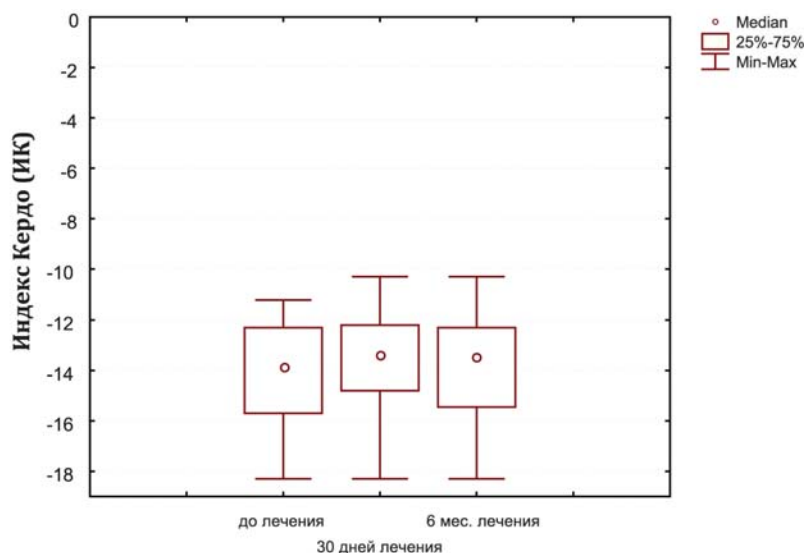


Рисунок 6. Динамика Индекса Кердо в группе пациентов с криптогенной эпилепсией.

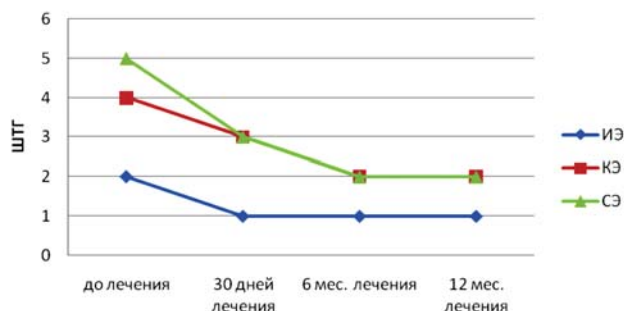


Рисунок 7. Динамика оценки тревоги по шкале тревоги Гамильтона.

тест Вилкоксона для зависимых групп. У пациентов с КЭ значимые различия уровня тревожности до и после лечения (12 мес), $p=0,014$; у пациентов с СЭ получена статистическая значимость $p=0,006$; у пациентов с ИЭ $p=0,023$ (см. рис. 7). Известный факт, что между эмоциями человека и его сердечной деятельностью имеются прямая и обратная связи. Выражается это в том, что эмоциональные реакции изменяют сердечную деятельность и сосудистый тонус, а сердечная деятельность и сосудистый тонус являются важным звеном механизмов регуляции активности головного мозга [15]. До начала лечения Сейзаром средние показатели артериального давления исследуемых были следующими: АД систолическое $131,5 \pm 21,8$ мм рт. ст., диастолическое $78,0 \pm 10,5$ мм рт. ст., пульс $67,5 \pm 19,7$ уд. в мин. Через 1 – 6 – 12 мес. лечения эти же показатели стали следующими: АД систолическое $122,0 \pm 7,4$ мм рт. ст., диастолическое $72,7 \pm 9,7$ мм рт. ст., пульс $62,3 \pm 3,1$ уд. в мин. Уровень тревоги у пациентов во всех группах достигал средней степени выраженности по шкале до начала терапии (см. рис. 7). Следует отметить, что наблюдалось улучшение состояния у лиц, страдающих сердечно-сосудистой патологией.

За весь период исследования не было отмечено побочных действий препарата. Препарат не обнаружил взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые получали пациенты по поводу соматических заболеваний. Через 30 дней терапии препаратом Сейзар у пациентов отмечалось равномерное уменьшение жалоб и улучшение показателей по вышеперечисленным шкалам. Через 6 – 12 – 22



Рисунок 8. Динамика приступов в группах с симптоматической, идиопатической и криптогенной эпилепсиями.

мес. лечения показатели тревоги и ИК были стабильными. Таким образом, спектр воздействия Сейзара на симптомы тревоги и ИК оказался равномерным на протяжении всего периода наблюдения от 8 до 22 мес. (см. рис. 7).

В группах пациентов с КЭ и СЭ отмечено уменьшение количества приступов более чем на 50% через 12 мес. после добавления препарата Сейзар, а в группе с ИЭ достигнуто уменьшение приступов более чем на 90% (наблюдали 31 приступ в среднем до лечения и 1 приступ в месяц через 12 мес. лечения) (см. рис. 8).

На фоне приема препарата достигнута положительная динамика, которая сохранялась на протяжении 8-22 мес.

Выводы

1. Препарат Сейзар (Алкалоид, Македония), подтвердил противосудорожное и противотревожное действие у больных с эпилепсией.
2. Сейзар оказывал положительное влияние на эмоциональное состояние, выраженное, в частности, отсутствием тревоги.
3. Препарат хорошо переносился пациентами, не вызывал нежелательных эффектов. На фоне лечения Сейзаром не отмечалось явлений «поведенческой токсичности» в виде заторможенности, дневной сонливости, мышечной расслабленности.
5. Препарат Сейзар может быть рекомендован для лечения пациентов с различными формами эпилепсии в сочетании с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися невротическими расстройствами.

Литература:

1. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. Москва, Бином, 2007; 275 с.
2. Гелазония Г.Р., Ванчакова Н.П., Попов А.П., Симикина А.А. Динамика и структура амбулаторного приема в центре психосоматической медицины ЦМСЧ 122, Ученые записки. Т. ХШ, 1, 2006; 85-88.
3. Гехт А.Б. Эпидемиология и фармакоэкономические аспекты эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005; 105(8): 63-65.
4. Киссин М.Я. Особенности терапии больных эпилепсией с психическими пароксизмами. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 4: 58-59
5. Лапина Н.А., Ванчакова Н.П., Федоров Б.Б. Характер консультативно-диагностической работы амбулаторного консультативного психосоматического центра Александровской больницы. Ученые записки. Т. ХШ, 1, 2006; 83-85.
6. Топическая диагностика заболеваний и травм нервной системы. Учебное пособие под ред. Одинака М.М., 4-е изд. Москва, Медицинское информационное агентство, 2010; 232 с.
7. Петрова Н.Н. Комплексная оценка аффективных, соматоформных расстройств у больных с соматической и неврологической патологией. Психиатрические аспекты общемедицинской практики: сборник тезисов научной конференции с международным участием. Санкт-Петербург, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева. 2005; 191-195.

8. Рекомендации Экспертного Совета Российской Противэпилептической Лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3(1); 21-23.
9. Сорокова Е.В., Шершевер А.С., Кирилловских О.Н. Опыт применения сейзара при парциальных и генерализованных эпилепсиях. «Актуальные вопросы нейрохирургического лечения заболевания и травм нервной системы» межрегиональная научно-практическая конференция, посвященная 50-летию нейрохирургической службы Кировской областной больницы. 11-12 мая, г. Киров, 2011;97-98.
10. Сорокова Е.В., Шершевер А.С., Кирилловских О.Н. Опыт применения сейзара при парциальных эпилепсиях. Поленовские чтения. Материалы X юбилейной всероссийской научно-практической конференции 19-22 апреля. Санкт-Петербург, 2011, 409.
11. Born C., Dittmann S., Post R.M., Grunze H. Newer prophylactic agents for bipolar disorder and their influence on suicidality // Arch Suicid Res. 2005. V. 9(3). 301-306.
12. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? // Drag Sat. 2007 V.30(2). 123-142.
13. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? // Drag Sat. 2007. V.30(2)]-P. 123-142.
14. Kerdo I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage // Acta neurovegetativa, 1966, Bd.29, №2. 250-268.
15. Lacey J.I., Lacey B.C., Some autonomic-central nervous system interrelationships. Physiological correlates of emotion. NY.-London, 1970.. 205-227.
16. Jallon P. Epidemiology of epilepsies in Panayiotopoulos C.P., V. 1: A practical guide to childhood epilepsies. Oxford: Mediciniae: 2006. 17-20.
17. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy.// Drag Saf. 2007. V. 30(7). 555-567.
18. Yerevanian B.I., Koek R.J., Mintz J. Lithium, aticonvulsants and suicide behavior in bipolar disorder // J Affect Disord. 2003 Feb; 73(3):223-228.
19. Yerevanian B.I., Koek R.J., Mintz J. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior. Part I; Lithium, divalproex and carbamazepin // J. Affect Disord. 2007. V. 103 (1-3). 5-11.

EXPERIENCE OF APPLICATION OF SAZAR IN POLY THERAPY AT SICK OF THE EPILEPSY WITH PARTIAL AND GENERALIZED TONIC-CLONIC CONVULSIVE ATTACKS

Shershever A.S.², Sorokova E.V.¹, Lazarev A.Y.²

¹ MAI «City clinical hospital № 40», Yekaterinburg

² SPHI «Sverdlovsk Regional Oncology Center», Yekaterinburg

Abstract: studied efficiency of application Sazar (lamotrigin, Alcaloid, Macedonia) in polytherapy at sick of an epilepsy with partial and generalized tonic-clonic convulsive attacks, and also dynamics of disturbing frustration with application of a scale of alarm of Hamilton (HARS) and activity of vegetative nervous system on an index of Kerdo. 214 patients at the age from 15 to 71 years are treated. Used doses of a preparation from 150 mg to 450 mg per day. Research has shown that preparation action comparably on anti-spasm to effect with action lamotrigin. In groups of patients with cryptogenic and a symptomatic epilepsy reduction of quantity of attacks more than on 50% through 12 months after Sazar addition, and in group with an idiopathic epilepsy reduction of attacks more than on 90% per month were noted. The influence spectrum on symptoms of alarm and an index of Kerdo has appeared uniform throughout all period of supervision from 8 to 22 months.

Key words: Sazar, epilepsy, symptomatic, cryptogene, idiopathic, Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), an index of Kerdo.

Сейзар

ламотриджин



Эффективен в отношении основных типов эпилептических припадков (Brodie M.J. et. al., 2005)

Подходит для монотерапии и комбинированной терапии больных эпилепсией

Выпускается в четырех дозировках:
25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг

Показан также при биполярных расстройствах