

С.Г. Бурд

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Влияние лекарственной формы препарата на лечение эпилепсии

В статье представлено исследование влияния лекарственной формы противоэpileптического препарата на эффективность, безопасность и комплаентность лечения пациентов с эпилепсией. На примере переключения с пролонгированных вальпроатов на Депакин® Хроносфера™ продемонстрировано, как меняются показатели эффективности, безопасности и комплаентности в зависимости от принятой формы препаратов, что в конечном счете сказывается на показателях качества жизни и может привести к их улучшению.

Ключевые слова: эпилепсия, лекарственная форма, вальпроаты, Депакин® Хроносфера™.

Контакты: Сергей Георгиевич Бурд burds@yandex.ru

Effect of drug formulation on the treatment of epilepsy

S.G. Burd

*Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Ministry of Health of Russia, Moscow*

The paper describes a trial dealing with the effect of the formulation of an antiepileptic drug on therapy efficiency, safety, and compliance in epileptic patients. Switching from sustained-release valproates to Depakine® Chronosphere™ demonstrates how the values of efficiency, safety, and compliance vary with the taken dosage form, which ultimately affects quality-of-life indicators and may give rise to their improvement.

Key words: epilepsy, formulation, valproates, Depakine® Chronosphere™.

Contact: Sergei Georgievich Burd burds@yandex.ru

Современная фармацевтика развивается не только за счет поиска новых молекул. В ряде случаев новые лекарственные формы и способы доставки действующего вещества могут существенным образом влиять на эффективность и безопасность лечения. Общеизвестно, что одна и та же молекула действующего вещества, представленная в формах немедленного и замедленного высвобождения, в состоянии настолько изменить фармакокинетический профиль препарата, что он воспринимается уже как новый. В наибольшей степени новые возможности лекарственных форм связаны с более плавным высвобождением действующего вещества, что обеспечивает снижение побочных эффектов и отсутствие фармакологических «провалов» терапевтической концентрации, которые влияют на контроль приступов при эпилепсии. В свою очередь высокая оценка пациентом терапевтического результата влияет на приверженность лечению, что дополнительно усиливает терапевтический эффект фармакотерапии.

Комплаентность, пожалуй, главный фактор в поддержании стабильной концентрации действующего вещества в крови, который определяет эффективность лечения при эпилепсии. На соблюдение комплаентности оказывают влияние скорость наращивания доз, приемлемость лекарственной формы, количество необходимых приемов в сутки, коморбидные, главным образом психические расстройства. Совокупность этих факторов приводит к тому, что комплаентность у пациентов составляет примерно 70%, при этом при подсчете таблеток комплаентность достигает 90%.

Немалое значение имеет кратность приема препарата, так как комплаентность при однократном, двукратном и трехкратном приеме существенно различается. Комплаентность однократного приема препарата вдвое выше по срав-

нению с двукратным и многократным, однако составляет только 66% [1]. Для больных эпилепсией кратность приема имеет огромное значение, наличие двух форм антиэpileптических препаратов (АЭП) — с немедленным и пролонгированным высвобождением активного вещества — определяет различия в эффективности и безопасности даже у одного препарата. Так, для АЭП с немедленным высвобождением активного вещества характерны частые (как правило, трехкратные) приемы препарата для поддержания равномерной концентрации в плазме. Существенные колебания концентрации препарата в крови в течение дня могут приводить к проявлениям токсичности на пике приема и потере контроля на фоне снижения концентрации перед следующим приемом препарата. Ситуация усугубляется, если пациент пропускает прием АЭП, что при частом приеме препарата практически неизбежно.

АЭП с пролонгированным высвобождением имеют явные преимущества: использование активного вещества позволяет принимать препарат 1–2 раза в день на уровне стабильной терапевтической концентрации в течение суток.

Внедрение 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. С точки зрения эффективности и переносимости в лечении эпилепсии предпочтение всегда должно отдаваться пролонгированным формам АЭП [2], однако на возможность их использования оказывают влияние лекарственные формы.

Удобство лекарственной формы может существенным образом повлиять на эффективность лечения. В фармаколо-

гии различают твердые лекарственные формы (таблетки, драже и пр.); жидкие (растворы, настои, микстуры и др.); мягкие (мази, суппозитории и др.); формы для инъекций, аэрозоли, пластыри, свечи. Из твердых лекарственных форм наибольшее распространение получили таблетки и драже. Менее известны гранулы. Предметом настоящей работы является изучение особенностей гранул вальпроевой кислоты, производимой компанией «Санофи» и известной как Депакин® Хроносфера™ (ДХ). В целях повышения эффективности и переносимости вальпроевой кислоты французские ученые пошли по пути создания такой лекарственной формы, которая учла бы все аспекты, связанные с комплаентностью, сохранив при этом фармакокинетический профиль. Ученые поставили перед собой задачу сделать препарат еще более универсальным, чтобы он подходил всем категориям пациентов без учета возрастных особенностей и по возможности улучшал качество их жизни. Многочисленные поиски с матрицей будущей лекарственной формы привели к тому, что парафин, содержащий комбинацию вальпроевой кислоты и вальпроата натрия, оказался идеальной основой для новой лекарственной формы. Парафин — инертный материал и в организме человека не подвергается изменению. Отсутствие необходимости в других добавках, таких как краситель, сахар, пленки, разрыхлители, стабилизаторы и множество компонентов, входящих в таблетированные и жидкие лекарственные формы, определило такие ценные качества, как незаметность, отсутствие аллергии, простота приема и многие другие. ДХ — это высокотехнологичная лекарственная форма. В ходе экспериментов выяснилось, что необходимый уровень диффузии лекарственного вещества из гранул, который бы соответствовал фармакокинетическим параметрам Депакин® Хроно, требует строгоопределенного размера гранул, составляющего несколько микрометров. Эта техническая задача была решена методом вибрационного прилипания (распыления) растопленной массы с действующим веществом на абсолютно идентичные микрогранулы. Таким образом, была создана инновационная в фармацевтической отрасли форма, которая с успехом может быть назначена практически любому пациенту.

В арсенале врача имеется большой спектр препаратов для приема внутрь в виде традиционных таблеток и капсул, но в большинстве случаев они предназначены для определенных возрастных групп больных. Опрос 5000 больных показал, что 30% взрослых испытывают проблемы с проглатыванием таблеток и капсул, лишь 1/3 больных говорят об этом лечащему врачу, 2/3 пациентов принимают лекарства в таблетках нерегулярно либо вообще прекращают прием [3].

Среди больных эпилепсией существуют группы, для которых различные формы АЭП имеют особое значение: дети (специальные формы позволяют более точно дозировать препарат, учитывая массу тела и возраст), пожилые люди (проблемы глотания, комплаентности, сопутствующие заболевания, лекарственные взаимодействия). Лекарственные формы, специально созданные для детей младшего и дошкольного возраста, существенно отличаются от таблетированных форм. К недостаткам сиропов и суспензий как жидких лекарственных форм относится необходимость маскировать неприятный вкус активного вещества очень сладким наполнителем, иногда с резким запахом. Добавление фруктовых и ягодных экстрактов может вызвать аллергические реакции. Суспензии и сиропы в разведенном виде име-

ют ограниченный срок хранения из-за нестабильности активных компонентов, а приготовленную для больных суспензию часто приходится хранить в холодильнике.

Для препарата, применяемого внутрь, важны такие качества, как быстрота и полнота всасывания в кишечнике, что снижает неблагоприятное влияние остаточных количеств препарата на нормальную кишечную микрофлору, которое нередко проявляется вздутием живота, диареей и может стать причиной отказа пациента от приема препарата. С клинической точки зрения гранулированная лекарственная форма обеспечивает стабильное и прогнозируемое терапевтическое действие, что дополнительно снижает вероятность побочных реакций. Примером такой формы является ДХ.

Немаловажным достоинством ДХ является возможность его применения пациентом, который далеко не всегда следует предписаниям врача. Это обеспечивается незаметностью препарата — отсутствием цвета, запаха и возможностью добавить его в прохладную пищу.

Возможность приема некомплаентным пациентом препарата 1 раз в день существенно улучшает приверженность лечению и приводит к лучшим терапевтическим результатам. Примером эффективного применения ДХ являются результаты фокусного наблюдения, проведенного в амбулаторной сети Москвы с целью изучения эффективности, переносимости и качества жизни взрослых пациентов с различными формами фокальной эпилепсии на фоне монотерапии ДХ.

Пациенты и дизайн исследования. В наблюдении приняло участие 48 пациентов с фокальными формами (криптогенными, КФЭ, и симптоматическими, СФЭ) 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. Диагноз эпилепсии был установлен на основании Международной классификации эпилепсии (1989). Тип эпилептических приступов определялся согласно Международной классификации эпилептических приступов (1981).

Наблюдались пациенты, уже получавшие противосудорожное лечение в режиме монотерапии с различной степенью эффективности — 50% и выше, а также пациенты с медикаментозной ремиссией, сопровождающейся побочными эффектами, требующими смены терапии. Кроме того, у пациентов с медикаментозной ремиссией оценивали стабильность эффекта терапии при переводе с вальпроевой кислоты замедленного высвобождения на ДХ. На момент включения в наблюдение выборка состояла из 23 человек, принимавших карбамазепин (КБЗ) в различных лекарственных формах, и 25 пациентов, которые принимали вальпроевую кислоту (ВПА) в формах замедленного высвобождения от различных торговых производителей.

У всех пациентов, принимавших препараты ВПА (предшествующая терапия), исследовали ее концентрацию в крови на нулевом визите. В конце периода наблюдения по прошествии 2 мес терапии (2-й визит) у всех пациентов определяли концентрацию ВПА в крови на фоне приема ДХ через 2–3 ч после приема препарата. Распределение пациентов по формам эпилепсии и клиническим группам представлено в табл. 1.

Наблюдение предусматривало 3 визита (0-й, 1-й и 2-й), во время каждого из них проводили клиническую оценку эффективности терапии, определяли концентрацию ВПА в плазме крови (0-й и 2-й визиты) и регистрировали нежелательные явления (табл. 2).

Таблица 1. Основные данные о пациентах на базовой линии

Группы пациентов	Число пациентов
Все пациенты	48
Мужчины	32
Женщины	16
Пациенты с СФЭ	27
Пациенты с КФЭ	21
Пациенты, принимающие КБЗ	23
Пациенты, принимающие ВПА замедленного высвобождения	25

Определяли статистическую 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 в эффективности в группах больных (снижение частоты приступов) применялся критерий χ^2 или точный тест Фишера с $p < 0,05$.

Согласно протоколу замена предшествующей терапии на ДХ осуществлялась с шагом титрования 500 мг в неделю до достижения эффективной дозы. Средняя эффективная доза в 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.

В группе пациентов, изначально принимавших КБЗ, средняя эффективная доза ДХ на конец наблюдения равнялась 1384,8 мг/сут.

Не было выявлено ни одного случая вынужденного снижения дозы ДХ ввиду плохой переносимости или аггравации приступов.

Таблица 2. Дизайн программы

Действия в рамках программы	0-й визит 0-я	1-й визит Неделя 4-я	2-й визит 8-я
Клиническая оценка эффективности предшествующей терапии	X		
Оценка профиля переносимости предшествующей терапии	X		
Анализ концентрации ВПА (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 ДХ с шагом титрования 500 мг/нед	X		
Подбор эффективной дозы ДХ		X	
Анализ концентрации ДХ в плазме			X
Оценка профиля переносимости ДХ		X	X
Оценка эффективности терапии ДХ		X	X

Результаты и обсуждение. Из 48 пациентов, включенных в наблюдение, без существенных отклонений от протокола завершили исследование 47 человек. Причиной выбытия из программы 1 пациента явилось стойкое наличие нежелательных явлений (тошнота и боли в эпигастрии). Клиническая оценка эффективности проводилась на основании снижения частоты приступов после перевода на монотерапию ДХ (43 пациента с недостаточно эффективной предшествующей терапией). У остальных 4 пациентов, находившихся в медикаментозной ремиссии, эффективность оцени-

валась косвенно, так как их перевод на ДХ был обусловлен наличием побочных эффектов. Во время 1-го визита распределение эффективности предшествующей терапии было представлено следующим образом.

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

- Во 2-й группе (ВПА) у 3 (11,5%) пациентов отмечалось полное отсутствие приступов (ремиссия), у 13 (50%) – урежение приступов на 75% и у 9 (36%) – снижение частоты приступов на 50%. После перевода на терапию ДХ количество пациентов с медикаментозной ремиссией на фоне терапии КБЗ и ВПА (4,5 и 11,5%) увеличилось до 40,9 и 32% соответственно.

Перевод пациентов на ДХ в группе принимавших ВПА у 10 из них был обусловлен недостаточной эффективностью предшествующей терапии (контроль над приступами <50%), у 10 пациентов – ярко выраженными нежелательными явлениями и в 8 случаях – низкой комплаентностью.

В группе принимавших КБЗ наиболее частыми причинами перевода пациентов на ДХ были наличие не-

Таблица 3. Распределение частоты приступов у пациентов с эпилепсией до и после перевода на ДХ

Контроль над приступами по сравнению с исходными данными	Число пациентов до перевода на ДХ	Контроль над приступами по сравнению с исходными данными	Число пациентов после перевода на ДХ
1-я группа, 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
2-я группа, 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

Примечание. * — 1 пациент из группы КБЗ выбыл из исследования из-за побочных эффектов, т. е. изначально в этой группе было 23 пациента.

желательных явлений (n=15) и недостаточный контроль над приступами (n=13). Низкая комплаентность отмечена у 5 человек.

В результате перевода на ДХ 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. В группе КБЗ 11 пациентам удалось повысить эффективность терапии до уровня 75%, т. е. практически полностью избавиться от приступов. Эта группа пациентов требует дальнейшего динамического наблюдения с возможной коррекцией дозы ДХ. У 2 пациентов группы КБЗ на момент окончания программы наблюдался 75% 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 истечении 2 мес терапии ДХ минимальный порог эффективности в данной группе составил 75%. Это говорит о том, что у 19 (86,4%) пациентов из 22 имела место положительная динамика в контроле над приступами, и лишь у 3 пациентов, переведенных на ДХ вследствие развития побочных эффектов, сохранялся прежний показатель эффективности терапии (у 1 пациента 100% и у 2 пациентов урежение приступов на 75%).

Если объединить пациентов группы КБЗ до и после перевода на ДХ по признаку эффективности контроля над приступами 75% и более, то до смены терапии у 9 пациентов, принимавших КБЗ, показатель контроля над приступами, составил 75 и 100%. После перевода на ДХ число пациентов данной группы выросло до 22 человек, т. е. терапия ДХ позволила более чем в 2 раза повысить эффективность предшествующей терапии КБЗ различных торговых марок ($p < 0,01$).

В группе пациентов, принимавших ВПА, после перевода на терапию ДХ также наблюдалась позитивная динамика контроля 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 этой группы, а также свидетельствовать о фармакорезистентности к терапии у ряда больных, что требует коррекции тактики лечения и оценки возможности перевода таких пациентов с моно- на

политерапию. Как видно из табл. 3, все пациенты, перешедшие на ДХ с 50% контролем над приступами, на момент завершения программы перешли в группу с эффективностью терапии 75% и более. У 9 (36%) человек к концу программы удалось добиться более чем 75% контроля над приступами. Статистически значимо в 2,6 раза (с 3 до 8 человек; $0,01 < p < 0,05$) выросла группа пациентов, завершивших наблюдение в состоянии медикаментозной ремиссии.

Таким образом, к моменту окончания наблюдения количество пациентов с медикаментозной ремиссией увеличилось на 20,5% в группе ВПА и на 36,4% в группе КБЗ.

Анализ эффективности также включал оценку показателей тревоги и депрессии по госпитальной шкале (HADS), а также качества жизни. Данные показатели определяли дважды — во время 0-го и 2-го визита и при получении результатов сопоставляли с данными о клинической эффективности терапии и наличии/отсутствии нежелательных явлений (НЯ). Распределение баллов по шкалам тревоги и депрессии на период наблюдения представлено в табл. 4 и 5.

Изменения среднего балла оценки депрессивного компонента в группах 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 объем выборки в отношении групп, объединенных по признаку медикаментозной ремиссии и 75% контроля над приступами до и после перевода на ДХ.

Интересными представляются следующие результаты. Тогда как в 1-й группе (КБЗ) наличие или отсутствие НЯ не играет значимой роли при оценке депрессивной составляющей, у пациентов 2-й группы 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 объясняться выраженностью побочных эффектов на фоне предшествующего переводу на ДХ приема вальпроатов, которые могут негативно влиять на психосоциальную адаптацию пациентов

Таблица 4. Распределение средних баллов, моды и медианы у пациентов по шкале депрессии (HADS) до и после перевода на ДХ

Критерии объединения	Значения среднего, моды и медианы до перевода на ДХ		Значения среднего, моды и медианы после перевода на ДХ	
	1-я группа, КБЗ (n=22)	2-я группа, ВПА (n=25)	1-я группа, КБЗ (n=22)	2-я группа, 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 средних баллов, моды и медианы у пациентов по шкале тревоги (HADS) до и после перевода на ДХ

Критерии объединения	Значения среднего, моды и медианы до перевода на ДХ		Значения среднего, моды и медианы после перевода на ДХ	
	1-я группа, КБЗ (n=22)	2-я группа, ВПА (n=25)	1-я группа, КБЗ (n=22)	2-я группа, 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)

(набор массы тела, выпадение волос, диспепсические явления). Как видно из табл. 4, 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 получен для этих пациентов после перевода на ДХ (см. табл. 5).

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 в зависимости от наличия/отсутствия НЯ в данной группе пациентов.

В отношении 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 в обеих группах после перехода на терапию ДХ отмечалась нормализация тревожной симптоматики. Данный эффект был статистически значим для пациентов 1-й и 2-й групп 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 паци-

ентов до и после перевода на ДХ. Анализ проводился с учетом того, что на качество жизни влияют одновременно частота приступов и наличие НЯ (табл. 6).

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

При детальном анализе изменений по шкале QQLIE-10 было обнаружено, 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 2 человека из 1-й и 2-й групп) жаловались на «снижение энергии» на фоне терапии ДХ. Полученные результаты полностью согласуются с данными Р.М. Ю и соавт (2011) [4].

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

Когнитивные функции у пациентов, переведенных с КБЗ на ДХ, улучшились на 32%, а у пациентов, переведен-

Таблица 6. *Распределение средних баллов по шкале QQLIE-10 у пациентов до и после перевода на ДХ*

Критерии объединения	Средний балл по QQLIE-10 до перевода на ДХ		Средний балл по QQLIE-10 после перевода на ДХ	
	1-я группа, КБЗ	2-я группа, ВПА	1-я группа, КБЗ	2-я группа, 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 средних эффективных доз ДХ в зависимости от эффективности терапии*

Критерии объединения		Средняя эффективная доза ДХ, мг/сут	Мода эффективной дозы ДХ	Медиана эффективной дозы ДХ
1-я группа, 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-я группа, 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-я группа, 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

ных с терапии вальпроатами, — на 10% ($p < 0,001$). Улучшение когнитивных функций на фоне приема ДХ может объясняться тем, что этот препарат 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) [5] и свидетельствуют о значимом улучшении психосоциальной адаптации у пациентов на фоне терапии ДХ.

Распределение респондеров в зависимости от дозы ДХ представлено в табл. 7.

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 эффективность предшествующей терапии ВПА ($p < 0,01$). В то же время наблюдается повышение средней эффективной дозы у пациентов после перевода на ДХ по сравнению с предшествующей терапией в группе, объединенной по признаку снижения частоты приступов на $\geq 75\%$ (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% снижением частоты 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 — 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) по сравнению с предшествующей терапией.

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

На протяжении наблюдения среднее значение концентрации ДХ находилось внутри диапазона терапевтической эффективности (40–100 мг/л) у 44 пациентов, принявших участие в программе (табл. 8). Исключение составили 1 больной, переведенный с вальпроата замедленного высвобождения и получавший АЭП в дозе 2000

Таблица 8. Распределение средних эффективных концентраций ДХ в зависимости от эффективности терапии

Критерии объединения		Средняя эффективная концентрация ДХ, мг/л	Мода эффективной концентрации ДХ	Медиана эффективной концентрации ДХ
1-я группа, 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-я группа, 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-я группа, 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

мг/сут, а также 2 пациента, переведенные с КБЗ замедленного высвобождения на ДХ в дозах 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 повышение концентрации препарата, о чем свидетельствует уменьшение медианы и среднего значения C_{max} в ряду повышения эффективности лечения ($p < 0,01$; см. табл. 8). В связи с этим 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 и увеличением площади поверхности всасывания гранул ДХ в кишечнике. Однако, если сравнить значения эффективной концентрации АЭП в зависимости от контроля приступов до и после перевода пациентов на ДХ, в обоих случаях наблюдается разная 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 если в случае ВПА (предшествующей терапии) отсутствовала корреляция между дозой и концентрацией, то при переводе на ДХ данная зависимость была достоверно значимой ($p < 0,05$). Для получения более детальной картины сопоставления дозы/концентрации и эффективности терапии необходимы дополнительные исследования с более репрезентативной выборкой.

В группе пациентов, переведенных с КБЗ на ДХ, подобная тенденция не наблюдалась, что согласуется с данными, полученными для средних эффективных доз.

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.

НЯ, обнаруженные в ходе исследования (любой неблагоприятный объективный или субъективный симптом или заболевание, которые появляются или усиливаются после начала приема исследуемого препарата, даже если эти

явления, по мнению исследователя, не связаны с приемом этого препарата), распределились следующим образом.

Число зарегистрированных НЯ у 1 пациента варьировало от 1 до 3, однако после перевода пациентов обеих групп на ДХ количество и выраженность побочных эффектов значительно снизились в группе ВПА ($p < 0,05$), а в группе КБЗ специфические для него НЯ исчезли полностью. К концу наблюдения число пациентов, у которых увеличилась масса тела, снизилось с 6 до 2. Полностью исчезли НЯ со стороны когнитивной сферы: снижение памяти, работоспособности, заторможенность (с 8 до 0); удалось добиться полной редукции побочных эффектов, связанных с диспепсическими явлениями, алопцией и т.д. В группе КБЗ НЯ на фоне предшествующей терапии имели 15 пациентов, в группе ВПА — 10.

К моменту окончания программы после перевода на ДХ в группе КБЗ и ВПА осталось по 1 пациенту с побочными эффектами (в обоих случаях — набор массы тела). Побочные эффекты стали основной причиной отмены препарата и выбытия 1 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 1 пациента, принимавшего КБЗ до назначения ДХ, на ЭЭГ регистрировались диффузные вспышки с включением острых волн при 100% контроле над приступами. Спустя 2 мес после перевода данного пациента на пролонгированную форму вальпроата электроэнцефалографические корреляты нормализовались. Положительная динамика снижения частоты указанных выше побочных эффектов при применении ДХ также подтверждается результатами метаанализа М.С. Smith и соавт. (2004) [6].

Таким образом, при оценке безопасности было показано, что терапия пролонгированной формой вальпроата ДХ характеризуется низкой частотой НЯ. Этот вывод согласуется с литературными данными [6–8], а главное, соответствует клиническому опыту, накопленному российскими и европейскими эпилептологами [9–12].

Результаты проведенного наблюдения свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности гранул пролонгированного действия ДХ в режиме монотерапии у взрослых пациентов с различными формами фокальных эпилепсий и о возможности его применения при неэффективности или плохой переносимости других вальпроатов и КБЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mulleners W.M., Whitmarsh T.E., Steiner T.J. Noncompliance may render migraine prophylaxis useless, but once-daily regimens are better. *Cephalalgia* 1998;18(1):52–6.
2. Белоусова Е.Д. Лечение эпилепсии у детей: специальные лекарственные формы. Эпил и пароксизм сост 2009;1(1):26–30.
3. Таточенко В.К. Антибиотики в лекарственной форме Салютаб. *Фарматека* 2010;14:46–50.
4. Yu P.M., Zhu G.X., Wu X.Y. et al. Seizure 2011;20(1):23–6.
5. Зенков Л.Р., Яхно Н.Н., Усачева Е.Л. Депакин хроно в лечении эпилепсии, резистентной к другим препаратам. *Неврол журн* 2000;5(4):39–42.
6. Smith M.C., Centorrino F., Welge J.A., Collins M.A. *Epilepsy Behav* 2004;5(5):746–51.
7. Pierre-Louis S.J., Brannegan R.T., Evans A.T. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111(5):437.
8. Bialer M. Extended-release formulations for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2007;21(9):765–74.
9. Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. Российское наблюдательное исследование краткосрочной эффективности и переносимости пролонгированного вальпроата (Депакин Хроносфера®) как препарата первой линии в лечении эпилепсии. *Неврол нейропсихиатр психосом* 2009;3–4:25–32.
10. 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.
11. Owens M.J., Nemeroff C.B. Pharmacology of valproate. *Psychopharmacol Bull* 2003;37(Suppl 2):17–24.
12. Todorovic S.M., Lingle C.J. Pharmacological properties of T-type Ca²⁺ current in adult rat sensory neurons: Effects of anticonvulsant and anesthetic agents. *J Neurophysiol* 1998;79(1):240–52.

К.В. Воронкова¹, О.А. Пылаева², А.А. Холин^{1,3}, Г.С. Голосная¹, Т.В. Ананьева⁴, А.С. Петрухин¹

¹ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ²Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки; ³ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России;

⁴ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы», Москва

Эпилепсия и аутизм. Данные собственного исследования

Проведено исследование, целью которого было изучение нейрофизиологических особенностей у пациентов с эпилепсией и аутизмом, а также определение эффективности антиэпилептической терапии. Наблюдалась группа из 113 пациентов в возрасте от 8 мес до 10 лет с аутистическими расстройствами. Все пациенты были разделены на 6 групп, 3 из которых состояли из пациентов с так называемым эпиаутизмом. В целом (n=113) наличие эпилептиформной активности в состоянии бодрствования было выявлено у 63% больных, из них у 45% обнаружены доброкачественные эпилептиформные разряды детства (ДЭРД), которые регистрировались, как и эпилептиформная активность во сне, у всех пациентов с эпиаутизмом. Выявлено существенное нарастание индекса эпиактивности во сне по сравнению с бодрствованием у 94% пациентов. В целом (n=113) при записи ЭЭГ во время сна у 71% больных выявлялась эпилептиформная активность, из них ДЭРД были зарегистрированы у 73%, что на 26% больше, чем в состоянии бодрствования. Во сне отмечалось нарастание представленности мультирегиональной активности. Эпилептиформная активность чаще выявлялась в центрально-височных отведениях. Основной составляющей терапии у наблюдавшихся пациентов являлся вальпроат в моно- и комбинированной терапии. Кроме того, назначались левитирацетам, этосуксимид и другие антиэпилептические препараты. После оптимизации терапии у большинства пациентов отмечалась редукция эпиактивности на ЭЭГ, однако нарушения в высшей психической сфере сохранялись.

Ключевые слова: эпилепсия, аутизм, эпилептиформная активность, антиэпилептическая терапия.

Контакты: Воронкова Кира Владимировна kiravoronkova@yandex.ru

Epilepsy and autism: The authors' study data

K.V. Voronkova¹, O.A. Pylayeva², A.A. Kholin^{1,3}, G.S. Golosnaya¹, T.V. Ananyeva⁴, A.S. Petrukhin¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; ²Saint Luke Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy; ³Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; ⁴Scientific-and-Practical Center for Medical Care for Children with Craniofacial Malformations and Congenital Nervous System Diseases, Moscow

A study was conducted to investigate electroclinical features in patients with epilepsy and autism and to determine the efficiency of antiepileptic therapy. A group of 113 patients aged 8 months to 10 years with autistic disorders was followed up. All the patients were divided into 6 groups, 3 of which consisted of those with the so-called epiautism. Epileptiform activity on awakening was found in 113 (63%) patients, of them 45% had benign epileptiform discharges of childhood (BEDCs) recorded as epileptiform activity also during sleep in all the patients with epiautism. The epiactivity index substantially increased in 94% of the patients during sleep as compared on awakening. Sleep EEG recording in a total of 113 patients revealed epileptiform activity in 71%, of them BEDCs were recorded in 73%, which was 26% greater than that on awakening. There was a rise in the presentation of multiregional activity during sleep. Epileptiform activity was more common in the central and temporal leads. Valproate used alone and in combination with other drugs was a major component of therapy in the children followed up. Levetiracetam, ethosuximide, and other antiepileptic medications were